



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0029161
(43) 공개일자 2011년03월22일

(51) Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7002481

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월01일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년01월31일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/049453

(87) 국제공개번호 WO 2010/003025

국제공개일자 2010년01월07일

(30) 우선권주장

61/077,426 2008년07월01일 미국(US)

(71) 출원인

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자

힐드, 로버트, 앤드류

영국 씨엠195티알 할로우 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드내

잭슨, 필립

영국 씨엠195티알 할로우 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

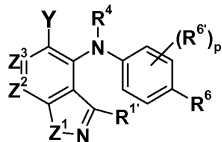
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) MEK 키나제 억제제로서의 비시클릭 헤테로사이클

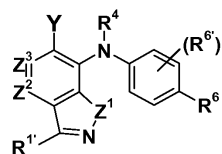
(57) 요약

본 발명은 항암 및/또는 소염 활성 및 더욱 구체적으로는 MEK 키나제 억제 활성을 갖는 하기 화학식 I 및 II의 비시클릭 헤테로사이클에 관한 것이다. 본 발명은 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 과증식성 장애를 치료하거나 염증성 질환을 치료하는데 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 포유동물 세포 또는 관련 병리 상태의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료를 위해 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



<화학식 II>



(72) 발명자

라이시카토스, 조셉

미국 94611 캘리포니아주 피드몬트 알타 애비뉴 42

프라이스, 스티븐

영국 씨엠195티알 할로우 플렉스 메도우 스파이어

그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드내

사비, 파스칼, 피에르

영국 씨엠195티알 할로우 플렉스 메도우 스파이어

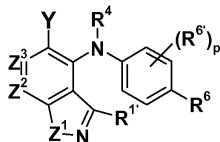
그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드내

특허청구의 범위

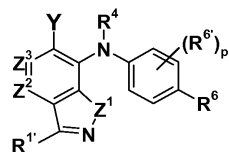
청구항 1

하기 화학식 I 및 II의 화합물 또는 그의 염:

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식에서,

Z^1 은 NR^1 , S 또는 O이고,

R^1 은 H, C_1 - C_3 알킬, CF_3 , CHF_2 또는 시클로프로필이고,

$R^{1'}$ 은 H, C_1 - C_3 알킬, 시클로프로필, 할로, CF_3 , CHF_2 , CN, $NR^A R^A$ 또는 OR^B 이고,

각각의 R^A 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_3 알킬이고,

R^B 는 H이거나, 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬이고,

Z^2 는 CR^2 또는 N이고,

Z^3 은 CR^3 또는 N이지만, 단, Z^2 와 Z^3 이 동시에 둘다 N은 아니고,

R^2 및 R^3 은

H, 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$,

$-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$,

$-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{13}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$,

$-(CR^{14}R^{15})_nOS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nOP(=Y')(OR^{11})(OR^{12})$,

$-(CR^{14}R^{15})_nOP(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2(OR^{11})$,

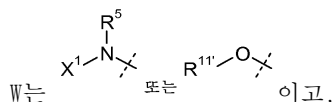
$-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y')NR^{11}R^{12}$,

C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴

로부터 독립적으로 선택되고,

R^4 는 H, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_4 카르보시클릴이고,

Y는 $W-C(O)-$ 또는 W' 이고,



R^5 는 H 또는 C_1 - C_{12} 알킬이고,

X^1 은 $R^{11'}$ 및 $-OR^{11'}$ 로부터 선택되고, X^1 이 $R^{11'}$ 인 경우에는 X^1 이 임의로 R^5 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0개 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원의 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는

할로, CN, CF_3 ,

$-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$
 $NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 및 R^{21}

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환

되고,

각각의 $R^{11'}$ 는 독립적으로 H, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는

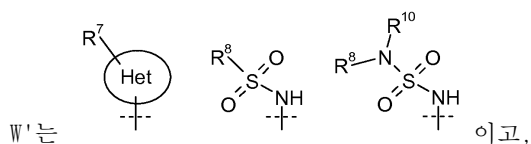
할로,

CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, C_1 - C_6 알킬, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(C_1-C_6\text{알킬})$,
 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-SO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$
 $\text{알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-N(C_1-C_6$
 $\text{알킬})C(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHCO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6$
 $\text{알킬})SO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-SO_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$,
 $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-OC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-OC(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$,
 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)NH(C_1-C_6$
 $\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-$
 $C_6\text{알킬})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$

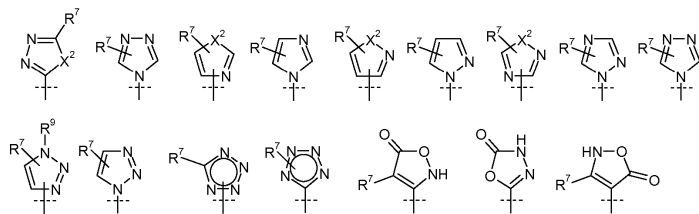
로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환

되고,

R^{14} 및 R^{15} 는 H, C_1 - C_{12} 알킬, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,



여기서 Het 는



이고,

X^2 는 O, S 또는 NR^9 이고,

R^7 은

H, 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y')R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{13}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}SO_2R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')NR^{11}R^{12}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n OP(=Y')(OR^{11})(OR^{12})$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OP(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n$
 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n$
 $SC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y')NR^{11}R^{12}$, C_1-C_{12} 알킬,
 C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴

로부터 선택되고,

R^8 은 C_1-C_{12} 알킬, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고,

R^9 는

H, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')OR^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_q NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_q OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_q SR^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_q NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_q NR^{12}C(=Y')OR^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_q NR^{13}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_q NR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_q OC(=Y')R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_q OC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_q OC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_q OS(O)_2(OR^{11})$,
 $-(CR^{14}R^{15})_q OP(=Y')(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_q OP(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{11}R^{12}$, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8
알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴

로부터 선택되고,

R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_4 카르보시클릴이고,

R^6 은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-OCF_3$, $-NO_2$,
 $-Si(C_1-C_6\text{알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 또는 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 이고,

각각의 $R^{6'}$ 는 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-Si(C_1-C_6\text{알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 또는 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 이지만, 단, R^6 과 $R^{6'}$ 가 동시에 둘다 H는 아니고,

p는 0, 1, 2 또는 3이고,

n은 0, 1, 2 또는 3이고,

q는 2 또는 3이고,

여기서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 의 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로

할로, CN,

CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6\text{알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 및 R^{21}

로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로

임의로 치환되고,

각각의 R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은

할로, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-$

$C_6\text{알킬})$, $-S(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-SO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHSO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-SO_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-OC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-OC(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치

환되거나, 또는

R^{16} 및 R^{17} 은 이들이 부착된 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는

할로,

CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(C_1-C_6\text{알킬})$,
 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-SO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6\text{알킬})$,
 $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHSO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-SO_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$,
 $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-OC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-OC(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$,
 $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$,
 $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6\text{알킬})C(O)O(C_1-C_6\text{알킬})$

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치

환되고,

R^{19} 및 R^{20} 은 H, C_1-C_{12} 알킬, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -카르보시클릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,

R^{21} 은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{21}

의 각각의 구성원은

할로, 옥소, CN, $-\text{OCF}_3$, CF_3 , $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$
알킬), $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬),
 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $_2$,
 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬),
 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$
알킬) $_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$
알킬), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$
알킬) $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$
알킬), $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) 및 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$
알킬) $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)

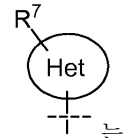
로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환

되고,

각각의 Y'는 독립적으로 O, NR^{22} 또는 S이며,

R^{22} 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이지만,

단, 화학식 I에서, (i) Z^1 이 NR^1 이고 Z^2 가 N인 경우에는 Y가 CO_2NH_2 는 아니고, (ii) Z^1 이 NR^1 이고 Z^2 가 N이고 $\text{R}^{1'}$



가 H이며 Z^3 이 CR^3 이고, 여기서 R^3 이 H, CH_3 , CF_3 , CHF_2 또는 CH_2F 인 경우에는 Y가 CO_2Et 또는
아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z^2 가 N이고 Z^3 이 CR^3 인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z^2 가 CR^2 이고 Z^3 이 CR^3 인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Z^2 가 CR^2 이고 Z^3 이 N인 화합물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, R^2 가 H, 메틸, CF_3 , Cl 또는 F인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2 가 H, Cl 또는 F인 화합물.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, R^3 이 H, 메틸, 메톡시, CF_3 , Cl 또는 F인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^3 이 H, 메톡시, Cl 또는 F인 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, R^2 가 H인 화합물.

청구항 10

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 NR^1 인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 12

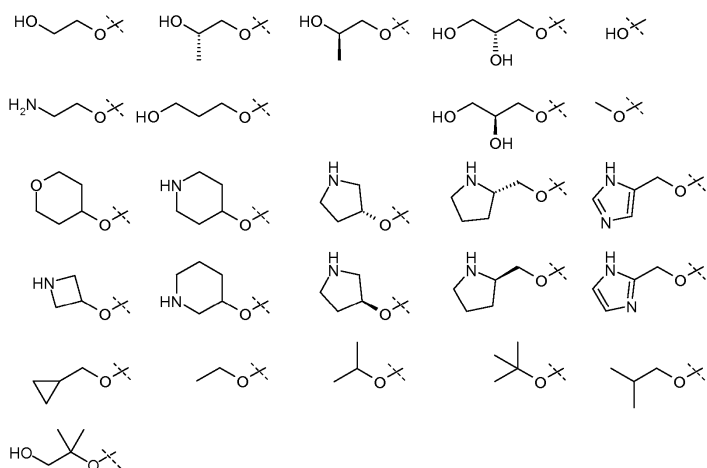
제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 S인 화합물.

청구항 13

제10항 또는 제12항에 있어서, $R^{1'}$ 가 H인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, X^1 이



로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^6 이 할로, $-SR^{16}$, C_3-C_4 카르보시클릴 또는 C_2-C_3 알킬닐로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^6 이 I, Br, $-SMe$, C_3 카르보시클릴 또는 C_2 알킬닐인 화합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, $R^{6'}$ 가 H, 할로 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, $R^{6'}$ 가 F 또는 Cl인 화합물.

청구항 19

제15항 또는 제17항에 있어서, R^4 가 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R⁴가 H인 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, R⁵가 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R⁵가 H인 화합물.

청구항 23

실시에 5 내지 29의 표제 화합물로부터 선택된 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 추가의 화학요법제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 추가의 항염증제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

포유동물에게 치료 유효량의 제24항 또는 제25항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과증식성 장애를 치료하는 방법.

청구항 28

포유동물에게 치료 유효량의 제24항 또는 제26항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 추가의 작용제가 상기 포유동물에게 순차적으로 또는 연속적으로 투여되는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2008년 7월 1일자로 출원된 미국 가출원 제61/077,426호를 우선권 주장하는 국제 특허 출원으로, 상기 문헌의 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 항암 활성, 더욱 구체적으로는 MEK 키나제 억제 활성을 갖는 화학식 I 및 II의 비시클릭 헤테로사이클에 관한 것이다. 본 발명은 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 과증식성 장애를 치료하거나 염증성 질환을 치료하는데 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 포유동물 세포 또는 관련 병리상태의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료를 위해 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] Ras가 세포의 성장 신호를 전달하는 방법을 이해하고자 하는 연구에서, MAP (유사분열촉진인자-활성화 단백질) 키나제 (MAPK) 경로가 막-결합 Ras와 핵 사이의 중요 경로로서 대두되었다. MAPK 경로는 3종의 핵심 키나제, 즉 Raf, MEK (MAP 키나제 키나제) 및 ERK (MAP 키나제)를 수반하는 인산화 사건의 캐스케이드를 포함한다. 활

성 GTP-결합 Ras는 Raf 키나제의 활성화 및 간접적인 인산화를 야기한다. 이후, Raf는 MEK1 및 MEK2를 2개의 세린 잔기에서 인산화한다 (MEK1의 경우에는 S218 및 S222, MEK2의 경우에는 S222 및 S226) ([Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431]). 이후, 활성화된 MEK는 그의 유일한 공지의 기질인 MAP 키나제, ERK1 및 ERK2를 인산화한다. MEK에 의한 ERK 인산화는 ERK1의 경우에는 Y204 및 T202에서 일어나고, ERK2의 경우에는 Y185 및 T183에서 일어난다 ([Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431]). 인산화된 ERK는 이량체화된 후에 핵으로 전위되어 여기에 축적된다 ([Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615]). ERK는 핵에서 핵 수송, 신호 도입, DNA 복구, 뉴클레오솜 조립 및 전위, 및 mRNA 프로세싱 및 번역을 포함하지만 이에 제한되지 않는 여러가지 중요한 세포 기능에 관여한다 ([Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354]). 전반적으로, 세포에 성장 인자를 처치하면 ERK1 및 ERK2의 활성화가 유도되며, 이로 인해 증식 및 일부 경우에는 분화가 야기된다 ([Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139]).

[0004] 증식성 질환에서 MAP 키나제 경로에 관여하는 단백질 키나제의 유전자 돌연변이 및/또는 과다발현은 제어되지 않는 세포 증식 및 결국에는 종양 형성을 야기한다는 강력한 증거가 있었다. 예를 들어, 일부 암은 성장 인자의 지속적인 생성으로 인해 상기 경로의 지속적인 활성화를 초래하는 돌연변이를 함유한다. 다른 돌연변이는 활성화된 GTP-결합 Ras 복합체의 실패에 결함을 초래하고, 이것은 다시 MAP 키나제 경로의 활성화를 야기할 수 있다. 돌연변이된 종양원성 형태의 Ras는 결장암의 50% 및 췌장암의 >90% 및 또한 많은 다른 유형의 암에서도 발견된다 ([Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837]). 최근, 악성 흑색종의 60% 초과에서 bRaf 돌연변이가 확인된 바 있다 ([Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954]). bRaf에서의 이러한 돌연변이로 인해 구성적(constitutive)으로 활성인 MAP 키나제 캐스케이드가 야기된다. 또한, 원발성 종양 샘플 및 세포주 연구에서는 췌장, 결장, 폐, 난소 및 신장의 암에서 MAP 키나제 경로의 구성적 활성화 또는 과다활성화가 있는 것으로 나타났다 ([Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822]).

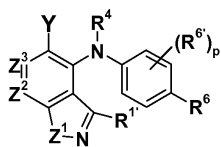
[0005] MEK는 MAP 키나제 캐스케이드 경로에서 주목받는 치료 표적으로 대두되었다. MEK는 Ras 및 Raf의 하류로, MAP 키나제의 인산화에 고도로 특이적이다. 사실, MEK 인산화에 대하여 유일하게 공지된 기질은 MAP 키나제, ERK1 및 ERK2이다. MEK의 억제제는 여러 연구에서 잠재적인 치료 이점을 갖는 것으로 나타난 바 있다. 예를 들어, 소분자 MEK 억제제는 누드 마우스 이종이식편에서 인간 종양 성장을 억제하고 ([Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810-816], [Trachet et al., AACR Apr. 6-10, 2002, Poster #5426], [Tecle, H. IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002]), 동물에서 정적 이질통을 차단하며 (2001년 1월 25일자로 공개된 WO 01/05390), 급성 골수성 백혈병 세포의 성장을 억제 ([Milella et al., J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859])하는 것으로 나타난 바 있다.

[0006] 또한, 여러가지 소분자 MEK 억제제는 예를 들어 WO 02/06213, WO 03/077855 및 WO 03/077914에서도 논의되어 왔다. 각종 증식성 질환 상태, 예컨대 MEK의 과다활성과 관련이 있는 상태 및 또한 MEK 캐스케이드에 의해 조정되는 질환을 치료하기 위한 효과적이고 안전한 치료제로서의 신규 MEK 억제제가 여전히 요구된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

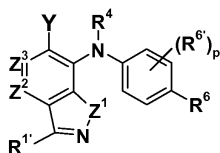
[0007] 본 발명은 일반적으로 항암 및/또는 소염 활성, 더욱 구체적으로는 MEK 키나제 억제 활성을 갖는, 화학식 I 및 II의 비시클릭 헤테로사이클 (및/또는 그의 용매화물, 수화물 및/또는 염)에 관한 것이다. 특정 과증식성 및 염증성 장애는 예를 들어 MEK 키나제 단백질의 돌연변이 또는 과다발현에 의한 MEK 키나제 기능의 조절을 특징으로 한다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 그의 조성물은 과증식성 장애, 예컨대 암 및/또는 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염의 치료에 유용하다.

[0008] <화학식 I>



[0009]

[0010] <화학식 II>



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] Z^1 은 NR^1 , S 또는 O이고,

[0014] R^1 은 H, C_1 - C_3 알킬, CF_3 , CHF_2 또는 시클로프로필이고,

[0015] $R^{1'}$ 은 H, C_1 - C_3 알킬, 시클로프로필, 할로, CF_3 , CHF_2 , CN, $NR^A R^A$ 또는 OR^B 이고,

[0016] 각각의 R^A 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_3 알킬이고,

[0017] R^B 는 H이거나, 또는 1개 이상의 할로로 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬이고,

[0018] Z^2 은 CR^2 또는 N이고,

[0019] Z^3 은 CR^3 또는 N이지만, 단, Z^2 와 Z^3 이 동시에 둘다 N은 아니고,

[0020] R^2 및 R^3 은

H, 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$,

$-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(=Y')NR^{11}R^{12}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y')R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{13}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}SO_2R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')NR^{11}R^{12}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n OP(=Y')(OR^{11})(OR^{12})$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n OP(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{11}$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2(OR^{11})$,
 $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n SC(=Y')NR^{11}R^{12}$,

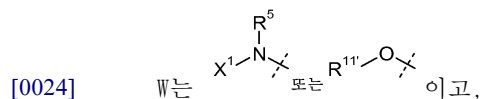
C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴

및 헤테로아릴

로부터 독립적으로 선택되고,

[0022] R^4 는 H, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_4 카르보시클릴이고,

[0023] Y는 $W-C(O)-$ 또는 W' 이고,



[0025] R^5 는 H 또는 C_1 - C_{12} 알킬이고,

[0026] X^1 은 $R^{11'}$ 및 $-OR^{11'}$ 로부터 선택되고, X^1 이 $R^{11'}$ 인 경우에는 X^1 이 임의로 R^5 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0개 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원의 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는

할로, CN, CF₃,

-OCF₃, -NO₂, 옥소, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_n
 NR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶),
 -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶),
 -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷ 및 R²¹

[0027]

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환

되고,

[0028]

각각의 R^{11'}는 독립적으로 H, C₁-C₁₂알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0029]

R¹¹, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 H, C₁-C₁₂알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

[0030]

R¹¹ 및 R¹²는 이들이 부착된 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는

할로,

CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, C₁-C₆알킬, -OH, -SH, -O(C₁-C₆알킬), -S(C₁-C₆알킬),
 -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆
 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆
 알킬)C(O)(C₁-C₆알킬), -NHC(O)(C₁-C₆알킬), -NHSO₂(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆
 알킬)SO₂(C₁-C₆알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆알킬), -SO₂N(C₁-C₆알킬)₂,
 -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆알킬), -OC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆알킬),
 -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)NH(C₁-C₆
 알킬), -N(C₁-C₆알킬)C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-
 C₆알킬)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆알킬) 및 -N(C₁-C₆알킬)C(O)O(C₁-C₆알킬)

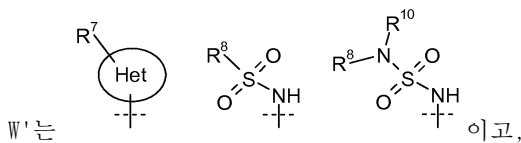
[0031]

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되

고,

[0032]

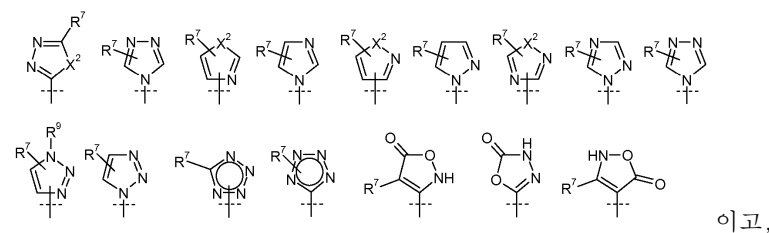
R¹⁴ 및 R¹⁵는 H, C₁-C₁₂알킬, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,



[0033]

여기서 는

[0034]



[0035]

X²는 O, S 또는 NR⁹이고,

[0036]

[0037] R^7 은

H, 할로, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹²,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹²,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²),
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_n
 S(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_n
 SC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², C₁-C₁₂알킬,
 C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴

[0038]로부터 선택되고,

[0039] R^8 은 C₁-C₁₂알킬, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0040] R^9 는

H, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qSR¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y')OR¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y')R¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOS(O)₂(OR¹¹),
 -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹,
 -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², C₁-C₁₂알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈

[0041]알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0042] R^{10} 은 H, C₁-C₆알킬 또는 C₃-C₄카르보시클릴이고,

[0043] R^6 은 H, 할로, C₁-C₆알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -OCF₃, -NO₂,
 -Si(C₁-C₆알킬), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶ 또는 -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶이고,

[0044] 각각의 $R^{6'}$ 는 독립적으로 H, 할로, C₁-C₆알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -Si(C₁-C₆알킬), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶ 또는 -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶이지만, 단, R^6 과 $R^{6'}$ 가 동시에 둘다 H는 아니고,

[0045] p는 0, 1, 2 또는 3이고,

[0046] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0047] q는 2 또는 3이고,

[0048] 여기서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 의 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로

할로, CN,

CF₃, -OCF₃, -NO₂, 옥소, -Si(C₁-C₆알킬), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶),
 -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶),
 -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷ 및 R²¹

[0049]

로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임

의로 치환되고,

[0050]

각각의 R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 독립적으로 H, C₁-C₁₂알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은

할로, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆알킬, -OH, -SH, -O(C₁-

C₆알킬), -S(C₁-C₆알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)(C₁-C₆알킬), -NHC(O)(C₁-C₆알킬), -NHSO₂(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)SO₂(C₁-C₆알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆알킬), -SO₂N(C₁-C₆알킬)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆알킬), -OC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆알킬), -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆알킬) 및 -N(C₁-C₆알킬)C(O)O(C₁-C₆알킬)

[0051]

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치

환되거나, 또는

[0052]

R¹⁶ 및 R¹⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는

할로,

CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆알킬, -OH, -SH, -O(C₁-C₆알킬), -S(C₁-C₆알킬),
 -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆알킬),
 -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)(C₁-C₆알킬),
 -NHC(O)(C₁-C₆알킬), -NHSO₂(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)SO₂(C₁-C₆알킬),
 -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆알킬), -SO₂N(C₁-C₆알킬)₂,
 -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆알킬), -OC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆알킬),
 -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)NH(C₁-C₆알킬),
 -N(C₁-C₆알킬)C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂,
 -NHC(O)O(C₁-C₆알킬) 및 -N(C₁-C₆알킬)C(O)O(C₁-C₆알킬)

[0053]

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0054]

R¹⁹ 및 R²⁰은 H, C₁-C₁₂알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-카르보시클릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴 및 -(CH₂)_n-헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,

[0055]

R²¹은 C₁-C₁₂알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R²¹의 각각의 구성원은

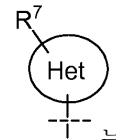
할로, 옥소, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆알킬, -OH, -SH, -O(C₁-C₆알킬), -S(C₁-C₆알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)(C₁-C₆알킬), -NHC(O)(C₁-C₆알킬), -NHSO₂(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)SO₂(C₁-C₆알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆알킬), -SO₂N(C₁-C₆알킬)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆알킬), -OC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆알킬), -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -N(C₁-C₆알킬)C(O)NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆알킬) 및 -N(C₁-C₆알킬)C(O)O(C₁-C₆알킬)

[0056] 로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고,

[0057] 각각의 Y'는 독립적으로 O, NR²² 또는 S이며,

[0058] R²²는 H 또는 C₁-C₁₂알킬이지만,

[0059] 단, 화학식 I에서, (i) Z¹이 NR¹이고 Z²가 N인 경우에는 Y가 CO₂NH₂는 아니고, (ii) Z¹이 NR¹이고 Z²가 N이고 R^{1'}



가 H이며 Z³이 CR³이고, 여기서 R³이 H, CH₃, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F인 경우에는 Y가 CO₂Et 또는 아니다.

[0060] 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체 (제약상 허용가능한 담체)를 포함하는 조성물 (예를 들어 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체 (제약상 허용가능한 담체)를 포함하고, 제2 화학요법제 및/또는 제2 항염증제를 추가로 포함하는 조성물 (예를 들어 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명의 조성물은 포유동물 (예를 들어 인간)에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 과증식성 장애를 치료하는데 유용하다. 본 발명의 조성물은 또한 포유동물 (예를 들어 인간)에서 염증성 질환을 치료하는데 유용하다.

[0061] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및 염) 또는 그의 조성물을 단독으로 또는 제2 화학요법제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0062] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및 염) 또는 그의 조성물을 단독으로 또는 제2 항염증제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0063] 본 발명은 포유동물 세포, 유기체 또는 관련 병리 상태의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료를 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 포함한다.

[0064] 이하, 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 이의 예를 첨부하는 구조식 및 화학식으로 예시한다. 본 발명이 예시된 실시양태와 연계해서 기재되긴 하였지만, 본 발명이 이들 실시양태로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 할 것이다. 반대로, 본 발명은 특허청구범위에 의해 한정되는 바와 같은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포괄한다. 당업자는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는, 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가의 많은 방법 및 물질을 인식할 것이다. 본 발명은 어떠한 방식으로든 본원에 기재된 방법 및 물질로만 제한되지 않는다. 정의된 용어, 용어 활용, 기재된 기술 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본원에 포함된 문헌, 특허 및 유사 물질 중 하나 이상이 본 출원과 상이하거나 모순되는 경우에는 본 출원이 우선한다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 1개 내지 12개 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬기의 예는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필

(i-Bu, i-부틸, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-헥실 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-헥실 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-헥실 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0066] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp^2 이중 결합을 갖는, 2개 내지 12개 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알케닐 라디칼은 "시스" 및 "트랜스" 배위를 갖는 라디칼, 또는 대안적으로는 "E" 및 "Z" 배위를 갖는 라디칼을 포함한다. 이것의 예는 에틸레닐 또는 비닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0067] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는, 2개 내지 12개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 이것의 예는 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로피닐 (프로파르길, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0068] 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클릭 고리" 및 "시클로알킬"은 모노시클릭 고리로서 3개 내지 12개 탄소 원자를 갖거나 비시클릭 고리로서 7개 내지 12개 탄소 원자를 갖는 1가의 비-방향족 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 7개 내지 12개 원자를 갖는 비시클릭 카르보사이클은 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열될 수 있고, 9개 또는 10개 고리 원자를 갖는 비시클릭 카르보사이클은 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열되거나 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄 및 비시클로[3.2.2]노난과 같은 브릿지된 시스템으로 배열될 수 있다. 모노시클릭 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0069] "아릴"은 모(parent) 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하여 유래되는, 6개 내지 18개 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조 "Ar"로 표시된다. 아릴은 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 비시클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴기는 벤젠 (페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 인데닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 등에서 유래된 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0070] 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭 고리"는 본원에서 구별없이 사용되며, 3개 내지 18개 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화 (즉, 고리 내에 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 갖는 것) 카르보시클릭 라디칼을 지칭하고, 여기서 1개 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C이며, 1개 이상의 고리 원자는 독립적으로 하기 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 헤테로사이클은 3개 내지 7개의 고리원 (2개 내지 6개의 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자)을 갖는 모노사이클릴 수도 있고, 또는 7개 내지 10개의 고리원 (4개 내지 9개의 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 6개의 헤테로원자)을 갖는 비사이클, 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템일 수도 있다. 헤테로사이클은 문헌 ([Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)], 특히 제1장, 제3장, 제4장, 제6장, 제7장 및 제9장, ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 ~ 현재)], 특히 제13권, 제14권, 제16권, 제19권 및 제28권, 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566])에 기재되어 있다. "헤테로시클릴"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로시클릭 고리의 예는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐,

3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐 및 아자비시클로[2.2.2]헥사닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피로 부분 역시 본 정의의 범위 내에 포함된다. 고리 원자가 옥소(=O) 부분으로 치환된 헤테로시클릭 기의 예는 피리미딘오닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다.

[0071] 용어 "헤테로아릴"은 5원 또는 6원 고리의 1가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5개 내지 18개 원자의 융합된 고리 시스템 (여기서 1개 이상이 방향족임)을 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐 (예를 들어 2-히드록시피리디닐 포함), 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐 (예를 들어 4-히드록시피리미디닐 포함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다.

[0072] 헤테로사이클기 또는 헤테로아릴기는 가능한 곳에서 탄소 부착 (탄소-연결)되거나 질소 부착 (질소-연결)될 수 있다. 제한되지 않는 예로써, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 결합된다.

[0073] 제한되지 않는 예로써, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β -카르볼린의 위치 9에서 결합된다.

[0074] 용어 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴에 존재하는 헤테로원자는 산화된 형태, 예컨대 $N^+ \rightarrow O^-$, S(O) 및 S(O)₂를 포함한다.

[0075] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치료학적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘다를 지칭하고, 이것의 목적은 원치 않는 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 발생 또는 확산을 방지하거나 저속화하는 것 (줄이는 것)이다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출가능하든 검출가능하지 않든 간에 증상의 호전, 질환 정도의 경감, 질환의 안정화된 상태 (즉, 악화되지 않음), 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태의 호전 또는 완화, 및 차도 (부분적 또는 전반적)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수도 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 해당 상태 또는 장애가 있는 대상체 및 또한 이러한 상태 또는 장애를 갖기 쉬운 대상체 또는 이러한 상태 또는 장애를 예방할 대상체를 포함한다.

[0076] 어구 "치료 유효량"은 (i) 특정 질환, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감쇠, 호전 또는 없애거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발현을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우, 치료 유효량의 약물은 암 세포의 수 감소, 종양 크기의 감소, 말초 장기로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도 저속화되고 바람직하게는 멈추는 것), 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 저속화되고 바람직하게는 멈추는 것), 종양 성장의 어느 정도의 억제 및/또는 암과 관련이 있는 하나 이상의 증상의 어느 정도의 경감을 유도할 수 있다. 약물이 기존 암 세포의 성장을 예방하고/하거나 암 세포를 사멸시킬 수 있는 정도라면, 이것은 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 효능은 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/하거나 반응률 (RR)을 결정하여 측정될 수 있다.

[0077] 용어 "비정상적인 세포 성장" 및 "과증식성 장애"는 본 출원서에서 구별없이 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "비정상적인 세포 성장"은 달리 나타내지 않는다면 정상적인 조절 메카니즘과는 독립적인 세포 성장 (예를 들어 접촉 억제의 상실)을 지칭한다. 이는, 예를 들어 (1) 돌연변이된 티로신 키나제의 발현 또는 수용체 티로신 키나제의 과다발현에 의해 증식하는 종양 세포 (종양), (2) 이상 티로신 키나제 활성화가 발생하는 다른

증식성 질환의 양성 및 악성 세포, (3) 수용체 티로신 키나제에 의해 증식하는 임의의 종양, (4) 이상 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 증식하는 임의의 종양, 및 (5) 이상 세린/트레오닌 키나제 활성화가 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장을 포함한다.

[0078]

용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 상태를 지칭하거나 기재한다. "종양"은 1개 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프양 악성종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 특별한 예는 편평 세포 암(예를 들어, 상피성 편평 세포 암), 폐암, 예를 들어 소세포 폐암, 비-소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암 및 폐의 편평 상피암, 복막암, 간세포 암, 위암(gastric cancer 또는 stomach cancer), 예를 들어 위장암, 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암(kidney cancer 또는 renal cancer), 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간성 암종, 향문 암종, 음경 암종, 급성 백혈병 및 또한 머리/뇌 및 목의 암을 포함한다.

[0079]

"화학요법제"는 암 치료에 유용한 화합물이다. 화학요법제의 예는 에를로티니브 (타르세바(TARCEVA)[®], 제넨테크(Genentech)/OSI 팜.(OSI Pharm.)), 보르테조미브 (벨케이드(VELCADE)[®], 밀레니엄 팜.(Millennium Pharm.)), 폴베스트란트 (파슬로텍스(FASLODEX)[®], 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수텐트 (SU11248, 화이자(Pfizer)), 레트로졸 (페마라(FEMARA)[®], 노파르티스(Novartis)), 이마티니브 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)[®], 노파르티스), PTK787/ZK 222584 (노파르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)[®], 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, 라파문(RAPAMUNE)[®], 와이어쓰(Wyeth)), 라파티니브 (타이커브(TYKERB)[®], GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파르니브 (SCH 66336), 소라페니브 (BAY43-9006, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 및 게피티니브 (이레사(IRESSA)[®], 아스트라제네카), AG1478, AG1571 (SU 5271, 수젠(Sugen)), 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)[®] 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술포, 임프로술포 및 피포술포; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토게닌 (특히, 불라탁신 및 불라탁시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코닥티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나프진, 클로로포스포미드, 에스트라무스틴, 이포스포미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라눔누스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 I1 및 칼리케아미신 오메가 I1 ([Angew Chem, Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186]); 다이네미신, 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 및 또한 네오카르지노스타틴 크로모포르 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 크로모포르), 아클라지노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데오루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루이신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)[®] (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자유리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스유리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-부신 작용제(anti-adrenal), 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도스포스포미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데오파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토

구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK[®] 다당류 복합체 (JHS 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 미국 오레곤 주 유진 소재); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리 에틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔(TAXOL)[®] (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스쿼브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 미국 뉴저지주 프린스턴 소재), 아브락산(ABRAXANE)[™] (크레모포르-무함유), 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너즈(American Pharmaceutical Partners), 미국 일리노이주 샤움버그 소재), 및 탁소테레(TAXOTERE)[®] (도세탁셀, 룽-프랑 로리(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재); 클로란엠부실; 겐자르(GEMZAR)[®] (겐시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)[®] (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (크셀로다(XELODA)[®]); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸 오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 및 이것들 중 임의의 것의 제약상 허용가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0080] 또한, "화학요법제"의 정의에는 (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 작용제, 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정자 (SERM), 예를 들어 타목시펜 (놀바덱스(NOLVADEX)[®]; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드물록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)[®] (토레미핀 시트레이트), (ii) 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)[®] (메게스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN)[®] (엑세메스탄; 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)[®] (보로졸), 페마라[®] (레트로졸; 노파르티스) 및 아리미덱스(ARIMIDEX)[®] (아나스트로졸, 아스트라제네카), (iii) 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린 및 또한 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체), (iv) 단백질 키나제 억제제, (v) 지질 키나제 억제제, (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 이상 세포 증식과 관련이 있는 신호전달 경로에서의 유전자 발현을 억제하는 것, 예를 들어 PKC-알파, Ralf 및 H-Ras, (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어, 안지오자임(ANGIOZYME)[®]) 및 HER2 발현 억제제, (viii) 백신, 예컨대 유전자요법 백신, 예를 들어 알로백틴(ALLOVECTIN)[®], 류백틴(LEUVECTIN)[®] 및 박시드(VAXID)[®]; 프로류킨(PROLEUKIN)[®] rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN)[®]; 아바렐릭스(ABARELIX)[®] rmRH, (ix) 항-혈관신생제, 예컨대 베바시주마브 (아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨테크), 및 (x) 이것들 중 임의의 것의 제약상 허용가능한 염, 산 및 유도체가 포함된다. 다른 항-혈관신생제는 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, COX-II (시클로옥시게나제 II) 억제제, 및 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물/조성물과 조합하여 사용될 수 있는 이러한 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는

WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442,

EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768,

WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO

99/29667, WO 99/07675, EP 945864, 미국 특허 제5,863,949호, 미국 특허 제5,861,510호 및

EP 780,386

[0081] 에 기재되어 있고, 이들 문헌 모두가 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제의 예는 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (ZD6474; WO 01/32651의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)-퀴나졸린 (AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 바탈라니브 (PTK787; WO 98/35985) 및 SU11248 (수니티니브; WO 01/60814), 및 PCT 공개 제WO 97/22596호, 동 제WO 97/30035호, 동 제WO 97/32856호 및 동 제WO 98/13354호에 개시된 바와 같은 화합물을 포함한다.

[0082] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 화학요법제의 다른 예는 PI3K (포스포이노시티드-3 키나제)의 억

제제, 예컨대

문헌 [Yaguchi et al. (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556], US 7173029, US 7037915, US 6608056, US 6608053, US 6838457, US 6770641, US 6653320, US 6403588, WO 2006/046031, WO 2006/046035, WO 2006/046040, WO 2007/042806, WO 2007/042810, WO 2004/017950, US 2004/092561, WO 2004/007491, WO 2004/006916, WO 2003/037886, US 2003/149074, WO 2003/035618; WO 2003/034997, US 2003/158212, EP 1417976, US 2004/053946, JP 2001247477, JP 08175990, JP 08176070,

US 6703414 및 WO 97/15658 에서 보고된 것을 포함하고, 이들 문헌 모두가 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 이러한 PI3K 억제제의 구체적인 예는 SF-1126 (PI3K 억제제, 세마포어 파마슈티칼즈(Semafore Pharmaceuticals)), BEZ-235 (PI3K 억제제, 노파르티스), XL-147 (PI3K 억제제, 엑셀릭시스, 인크.(Exelixis, Inc.)) 및 GDC-0941 (PI3K 억제제, PIramed 및 제넨테크)을 포함한다.

본 출원서에서 사용된 바와 같이, 용어 "염증성 질환"은 류마티스성 관절염, 아테롬성동맥경화증, 울혈성 심부전, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 폐에서의 만성 폐쇄성 폐 질환, 간 및 신장에서의 섬유증 질환, 크론병, 루푸스, 피부 질환, 예컨대 건선, 습진 및 경피증, 골관절염, 다발성 경화증, 천식, 당뇨 합병증과 관련이 있는 질환 및 장애, 장기, 예컨대 폐, 간, 신장에서의 섬유증 장기 기능부전, 및 심혈관계 시스템의 염증성 합병증, 예컨대 급성 관상동맥 증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

"항염증제"는 염증의 치료에 유용한 화합물이다. 항염증제의 예는 주사가 가능한 단백질 치료제, 예컨대 엔브렐(Enbrel)[®], 레미케이드(Remicade)[®], 휴미라(Humira)[®] 및 키네레트(Kineret)[®]를 포함한다. 항염증제의 다른 예는 비-스테로이드성 항염증제 (NSAID), 예컨대 이부프로펜 또는 아스피린 (이것은 종창을 감소시키고 통증을 완화시킴); 질환-변형 항-류마티스 약물 (DMARD), 예컨대 메토트렉세이트; 5-아미노살리실레이트 (술파살라진 및 술파-무함유 작용제); 코르티코스테로이드; 면역조절제, 예컨대 6-메르캅토푸틴 ("6-MP"), 아자티오프린 ("아자(AZA)"), 시클로스포린, 및 생물학적 반응 개질제, 예컨대 레미케이드[®] (인플릭시마브) 및 엔브렐[®] (에타네르셉트); 섬유아세포 성장 인자; 혈소판-유래의 성장 인자; 효소 차단제, 예컨대 아라바(Arava)[®] (레플루노미드); 및/또는 연골 보호제, 예컨대 히알루론산, 글루코사민 및 콘드로이틴을 포함한다.

본 출원서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전구약물"은 효소에 의해 또는 가수분해에 의해 더욱 활성인 모 형태로 활성화되거나 전환될 수 있는, 본 발명의 화합물의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986)] 및 [Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al. (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)]을 참조한다. 본 발명의 전구약물은 에스테르-함유 전구약물, 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-함유 전구약물, D-아미노산-변형된 전구약물, 글리코실화된 전구약물, β-락탐-함유 전구약물, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물, 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신, 및 더욱 활성이고 세포독성이 없는 약물로 전환될 수 있는 기타 5-플루오로유리딘 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예는 본 발명의 화합물 및 예를 들어 상기한 화학요법제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

"대사물질"은 명시된 화합물 또는 그의 염의 신체내 대사를 통해 생성된 생성물이다. 화합물의 대사물질은 당 업계에 공지된 통상적인 기술을 이용하여 확인할 수 있고, 이것의 활성은 본원에 기재된 바와 같은 시험을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 히드록실화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소적 절단 등으로 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은, 본 발명의 화합물을 그의 대사 생성물 생성에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 공정에 의해 생성된 화합물을 포함하는, 본 발명의 화합물의 대사물질을 포함한다.

"리포솜"은 약물 (예를 들어, 본원에 개시된 MEK 억제제, 및 임의로는 화학요법제)을 포유동물에게 전달하는데 유용한 여러가지 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 구성된 작은 소포이다. 통상적으로, 리포솜의 성분들은 생물학적 막의 지질 배열과 유사한 이중층 형태로 배열되어 있다.

용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 시판되는 포장물 내에 통상적으로 포함되어 있으며 이러한 치료 제품의 사용

에 관한 적응증, 사용법, 용량, 투여, 금기 사항 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 지침서를 지칭한다.

[0090] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 중첩되지 못하는 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비-키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩될 수 있는 분자를 지칭한다.

[0091] 용어 "입체이성질체"는 화학적 조성 및 연결성은 동일하지만 공간 내 원자들의 배향이 상이하여 단일 결합 주위의 회전으로는 상호전환될 수 없는 화합물을 지칭한다.

[0092] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 물성, 예를 들어 용점, 비등점, 스펙트럼 특성 및 반응성이 상이하다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 결정화, 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고 분해능 분석 절차하에 분리될 수 있다.

[0093] "거울상이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인, 화합물의 2가지 입체이성질체를 지칭한다.

[0094] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York] 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]에 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있어서 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체, 및 또한 이것들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 발명의 일부를 구성한다. 많은 유기 화합물들은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이것들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 해당 화합물에 의한 평면-편광 회전의 표시를 나타내는데 사용되며, (-) 또는 l은 해당 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d의 접두어가 사용되는 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 있어서, 이러한 입체이성질체는 이것들이 서로의 거울상이라는 점을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 거울상이성질체라 지칭될 수도 있고, 이러한 이성질체들의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 지칭되며, 이것은 화학 반응 또는 공정시에 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 생성될 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2가지 거울상이성질체 중의 동물 혼합물을 지칭한다.

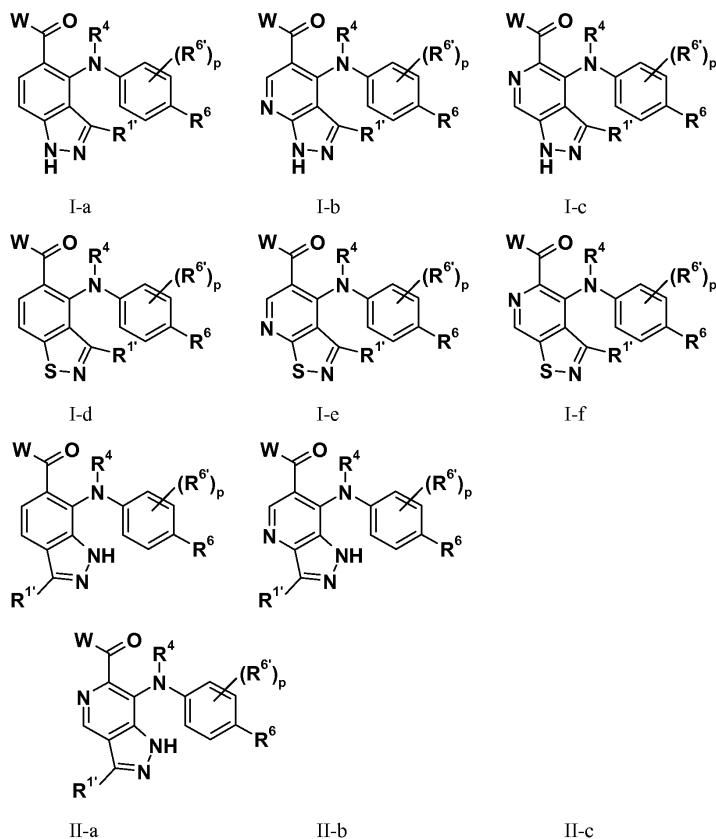
[0095] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한, 양성자성 호변이성질체라고도 공지되어 있음)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예를 들어 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "제약상 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트 "메실레이트", 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리성 토금속 (예를 들어, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제약상 허용가능한 염은 또다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온의 내포를 포함할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 추가로, 제약상 허용가능한 염은 그의 구조 내에 1개 초과와 대전된 원자를 가질 수 있다. 여러 개의 대전된 원자가 제약상 허용가능한 염의 일부인 경우에는 다수 개의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용가능한 염은 1개 이상의 대전된 원자 및/또는 1개 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

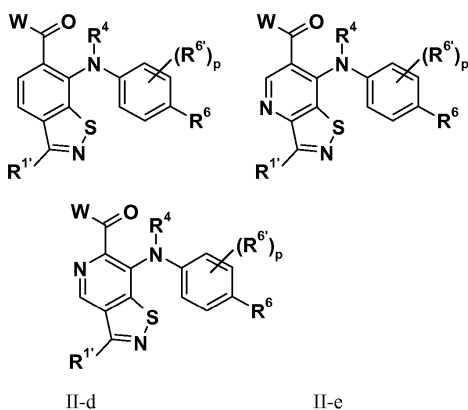
[0097] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 원하는 제약상 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 염기를 무기 산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄술포산, 인산 등으로 처리하거나 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 히드록시산, 예를 들어 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술

폰산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등으로 처리하여 제조될 수 있다.

- [0098] 본 발명의 화합물이 산인 경우, 원하는 제약상 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 산을 무기 또는 유기 염기, 예를 들어 아민 (1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리성 토금속 수산화물 등으로 처리하여 제조될 수 있다. 적합한 염의 예는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유래된 유기 염; 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0099] 어구 "제약상 허용가능한"은, 해당 물질 또는 조성물이 제제에 포함된 다른 성분들 및/또는 이것으로 치료할 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용가능해야 한다는 것을 나타낸다.
- [0100] "용매화물"은 1개 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 회합체 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.
- [0101] 용어 "보호기"는 특정 관능성을 차단하거나 보호하면서 화합물상의 다른 관능기를 반응시는데 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 해당 화합물 내의 아미노 관능성을 차단하거나 보호하는, 아미노기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "히드록시-보호기"는 히드록시 관능성을 차단하거나 보호하는, 히드록시기의 치환기를 지칭한다. 적합한 보호기는 아세틸 및 트리알킬실릴을 포함한다. "카르복시-보호기"는 카르복시 관능성을 차단하거나 보호하는, 카르복시기의 치환기를 지칭한다. 통상적인 카르복시-보호기는 페닐술폰에틸, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔술폰에틸)에틸, 2-(p-니트로페닐술폰에틸)에틸, 2-(디페닐포스포노)-에틸, 니트로에틸 등을 포함한다. 보호기 및 이것의 사용에 관한 일반적인 설명을 위해서는, 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.
- [0102] 달리 언급하지 않는 한, 용어 "이 발명의 화합물", "본 발명의 화합물" 및 "화학식 I 또는 II의 화합물"은 화학식 I 또는 II의 화합물 및 그의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 (예를 들어 제약상 허용가능한 염) 및 전구약물을 포함한다. 달리 언급하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 1종 이상의 동위원소-풍부 원자의 존재에 있어서만 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 1개 이상의 탄소 원자가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체된 화학식 I 또는 II의 화합물은 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0103] 본 발명은 키나제 억제제로서 유용한, 특히 MEK 키나제 억제제로서 유용한 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 및 II의 비시클릭 헤테로사이클을 제공한다.
- [0104] 본 발명의 한 실시양태에서, R^3 이 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 또는 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 이고 n이 0이며 Z^1 이 0인 경우에는 상기 R^{11} 또는 R^{12} 가 아릴은 아니고, Z^1 이 0인 경우에는 R^3 이 CH_2 -아릴은 아니며, 다른 모든 가변기는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0105] 본 발명의 한 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-a (즉, Z^1 은 NH이고 Z^2 및 Z^3 은 CH임), I-b (즉, Z^1 은 NH이고 Z^2 는 N이며 Z^3 은 CH임), I-c (즉, Z^1 은 NH이고 Z^2 는 CH이며 Z^3 은 N임), I-d (즉, Z^1 은 S이고 Z^2 및 Z^3 은 CH임), I-e (즉, Z^1 은 S이고 Z^2 는 N이며 Z^3 은 CH임), I-f (즉, Z^1 은 S이고 Z^2 는 CH이며 Z^3 은 N임), II-a (즉, Z^1 은 NH이고 Z^2 및 Z^3 은 CH임), II-b (즉, Z^1 은 NH이고 Z^2 는 N이며 Z^3 은 CH임), II-c (즉, Z^1 은 NH이고 Z^2 는 CH이며 Z^3 은 N임), II-d (즉, Z^1 은 S이고 Z^2 및 Z^3 은 CH임), II-e (즉, Z^1 은 S이고 Z^2 는 N이며 Z^3 은 CH임) 또는 II-f (즉, Z^1 은 S이고 Z^2 는 CH이며 Z^3 은 N임)이고 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같은 화합물이다:



[0106]



[0107]

[0108] 본 발명의 한 실시양태에서, Z^2 는 CR^2 이고, R^2 는 H, 할로, CF_3 또는 C_1-C_3 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

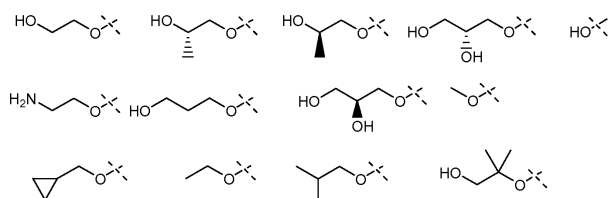
[0109] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^2 는 CR^2 이고, R^2 는 H, 메틸, CF_3 , F 또는 Cl이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0110] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^2 는 CR^2 이고, R^2 는 H, F 또는 Cl이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

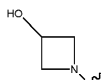
[0111] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^2 는 N이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

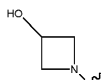
[0112] 본 발명의 한 실시양태에서, Z^3 은 CR^3 이고, R^3 은 H, 할로, CF_3 , $O-C_1-C_3$ 알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

- [0113] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^3 은 CR^3 이고, R^3 은 H, 메틸, CF_3 , F, OMe 또는 Cl이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0114] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^3 은 CR^3 이고, R^3 은 H, F, OMe 또는 Cl이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0115] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^3 은 N이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0116] 본 발명의 한 실시양태에서, $R^{1'}$ 은 H이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0117] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^1 은 NR^1 이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다. 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0118] 본 발명의 또다른 실시양태에서, Z^1 은 S이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 기재한 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0119] 본 발명의 한 실시양태에서, R^4 은 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0120] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^4 은 H 또는 메틸이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^4 은 H이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0121] 본 발명의 한 실시양태에서, R^5 은 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0122] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^5 은 H 또는 메틸이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0123] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^5 은 H이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0124] 본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 $OR^{11'}$ 이고, 여기서 $R^{11'}$ 은 H이거나, 또는
- 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 및 R^{21}
- [0125] 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬 (예를 들어 C_1 - C_6 알킬)이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.



[0133] 이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.



[0134] 본 발명의 한 실시양태에서, W는  이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0135] 본 발명의 한 실시양태에서, W는 $-OR^{11'}$ 이고, 여기서 $R^{11'}$ 는 H이거나, 또는 C_1 - C_{12} 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0136] 본 발명의 또다른 실시양태에서, W는 $-OR^{11'}$ 이고, 여기서 $R^{11'}$ 는 H이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0137] 본 발명의 또다른 실시양태에서, W는 $-OR^{11'}$ 이고, 여기서 $R^{11'}$ 는 C_1 - C_6 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0138] 본 발명의 한 실시양태에서, W'는 $-NHSO_2R^8$ 이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 한 실시양태에서, R^8 은 시클로프로필이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0139] 본 발명의 한 실시양태에서, R^6 은 할로, C_2 - C_8 알킬닐, 카르보시클릴 또는 $-SR^{16}$ 이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0140] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^6 은 할로, C_2 - C_3 알킬닐, C_3 -카르보시클릴 또는 $-SR^{16}$ 이고, 여기서 R^{16} 은 C_1 - C_2 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0141] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^6 은 Br, I, SMe, C_3 -카르보시클릴 또는 C_2 알킬닐이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

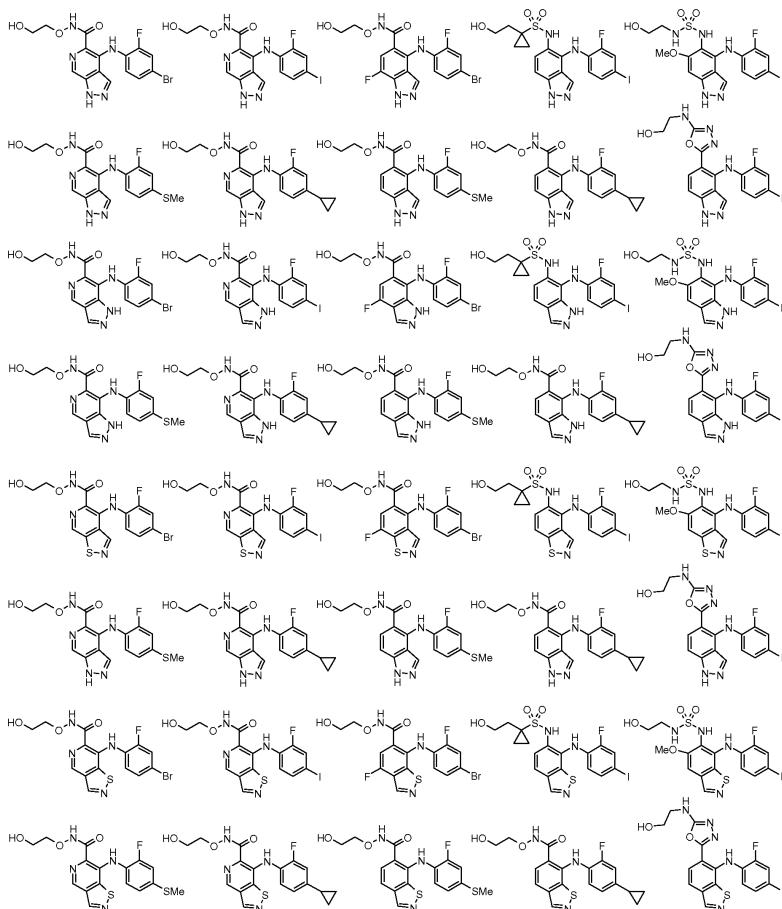
[0142] 본 발명의 한 실시양태에서, $R^{6'}$ 는 H, 할로 또는 C_1 - C_3 알킬이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0143] 본 발명의 한 실시양태에서, $R^{6'}$ 는 H, F, Cl 또는 메틸이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0144] 본 발명의 또다른 실시양태에서, $R^{6'}$ 는 F 또는 Cl이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

[0145] 본 발명의 한 실시양태에서, p는 1 또는 2이고, 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 실시양태 중 임의의 하나에서 정의된 바와 같다.

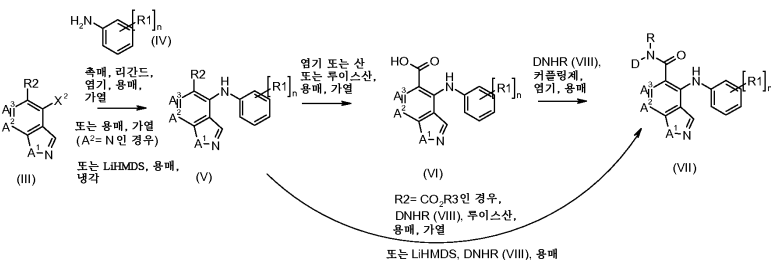
[0146] 본 발명의 또다른 실시양태는 실시예 5 내지 29에 기재된 화합물 및 하기 화합물을 포함한다:



[0147]

[0148] 화학식 I 및 II의 화합물은 반응식 및 실시예에서 하기 기재된 절차 또는 당업계 공지 방법에 따라 제조된다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

[0149] <반응식 1>



R1=적절한 치환기, n=1, 2, 3 또는 4
R2=CN, CO₂H, CO₂R3 (R3=Me, Et, tBu, 저급 알킬)
A¹=O, S, NH, NR5, NPG R5=적절한 알킬기 또는 치환된 알킬기
PG=적절한 보호기 (예를 들어, BOC, p-메톡시벤질, p-톨루엔술포닐)
A²/A³=CR4/N R4=적절한 치환기
X²=할로젠 또는 다른 이탈기

(여기서, DNHR은 광범위한 범위의 치환된 및
반응화된 하이드록시아민 (VIII) 또는 아민을
포함할 수 있으나 이에 제한되지 않음)

[0150]

[0151] 화학식 VII의 화합물은 화학식 III의 중간체 (하기 반응식 2, 3 및 5 내지 8에 따라 제조됨)로부터 제조될 수 있다. 화학식 V의 화합물은 화학식 III의 화합물로부터 촉매, 예컨대 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 또는 아세트산팔라듐(II), 염기, 예컨대 인산칼륨 또는 탄산세슘, 리간드, 예컨대 크산트포스(Xantphos) 또는 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-[디이소프로폭시]비페닐의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 DME 중에서 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 또는 극초단파 조사하에 70℃ 내지 150℃의 온도에서 화학식 IV의 아닐린 (적절한 치환기 R1이 혼입되어 있음)과의 반응을 통해 수득할 수 있다. 대안적으로, 화학식 V의 화합물은 화학식 III의 화합물로부터 강염기, 예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에 용매, 예컨대 THF 중에서 -78℃ 내지 실온의 온도에서 화학식 IV의 아닐린과의 반응을 통해 제조할 수 있다. 대안적으로 및 바람직하

계는, A²가 N인 경우, 상기 아닐린 및 화학식 III의 화합물을 용매, 예컨대 디옥산 또는 DMF 중에서 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재하에 50℃ 내지 환류 온도의 온도에서 반응시킬 수 있다.

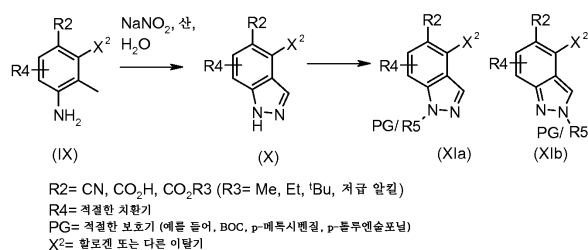
[0152] 화학식 VI의 화합물은 R²가 CO₂R³이고 R³이 Me, 에틸, 다른 알킬인 화학식 V의 화합물로부터 용매, 예컨대 에탄올 또는 메탄올 중에서 실온 내지 최대 환류 온도의 온도에서 염기, 예컨대 수산화나트륨과의 반응을 통해 수득될 수 있다. R³이 CO₂^tBu인 경우, 화학식 VI의 화합물은 화학식 V의 화합물로부터 산, 예컨대 TFA를 순수한 상태(neat)로 또는 용매, 예컨대 DCM의 존재하에 0℃ 내지 환류 온도에서 사용하여 처리함으로써 수득될 수 있다. 대안적으로, R³이 Me인 경우에는 루이스 산, 예컨대 비스(트리-n-부틸주석)옥시드를 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 실온 내지 환류 온도에서 사용하여 처리함으로써 비누화가 비-염기성 조건하에 일어날 수 있다.

[0153] 화학식 VI의 화합물을 화학식 VIII의 관능화된 히드록실아민 (시판되는 것이거나, 또는 반응식 11에 따라 제조한 것) 또는 아민, 및 적합한 커플링제, 예컨대 O-(7-아자-벤조-트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라-메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 또는 N,N'-디시클로헥실카르보다이미드와 N-히드록시-1,2,3-벤조트리아졸의 존재하에 적합한 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 테트라히드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄 중에서 대략 실온의 온도에서 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로, 화학식 VII의 화합물은 강염기, 예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에 용매, 예컨대 THF 중에서 -20℃ 내지 실온의 온도에서 아민 또는 히드록실아민 DNHR (VIII)과의 반응을 통해 화학식 V의 화합물로부터 직접 수득될 수 있다. 대안적으로, 화학식 VII의 화합물은 루이스 산, 예컨대 트리메틸 알루미늄의 존재하에 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온 내지 최대 환류 온도의 온도에서 아민 또는 히드록실아민 DNHR (VIII)과의 반응을 통해 화학식 V의 화합물로부터 직접 수득될 수 있다.

[0154] A¹이 N인 화학식 VII의 화합물의 경우에는, 필요에 따라 임의의 합성 단계에서 보호기 (NPG)를 부가 및 제거할 수 있다.

[0155] A¹이 NH, NR⁵ 및 NPG인 화학식 III의 화합물은 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다:

[0156] <반응식 2>

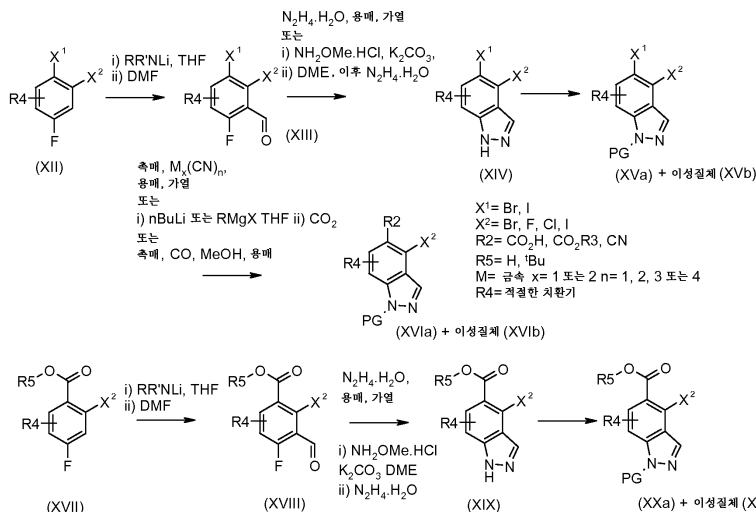


[0157]

[0158] 화학식 IX의 화합물은 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 화학식 X의 화합물은 화학식 IX의 화합물로부터 산, 예컨대 아세트산 또는 테트라플루오로보산 및 용매, 예컨대 물의 존재하에 -20℃ 내지 50℃의 온도에서 디아조화제, 예컨대 아질산나트륨과의 반응을 통해 제조될 수 있다. 화학식 X의 화합물을 적합한 보호기로 보호하여 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 수소화나트륨의 존재하에 용매, 예컨대 THF 또는 DCM 중에서 0℃ 내지 실온의 온도에서 적절한 술포닐 클로라이드, 예컨대 p-톨루엔술포닐 클로라이드, 또는 알킬 클로라이드, 예컨대 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드와의 반응을 통해 화학식 XIa 및 XIb의 화합물이 제공되도록 할 수 있다. 대안적으로, 화학식 X의 화합물을 카르바메이트 보호기, 예컨대 tert-부틸 카르바메이트로 보호할 수 있고, 이것은 3급 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 용매, 예컨대 DCM 중에서 대략 실온의 온도에서 화학식 X의 화합물을 di-tert-부틸 디카르보네이트와 반응시켜 달성된다. 이러한 방법으로 제조된 인다졸은 나타낸 바와 같이 이성질체 XIa 및 XIb의 혼합물로서 분리될 수 있다.

[0159] 대안적으로, A¹이 NH, NR⁵ 또는 NPG인 화학식 III의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다:

[0160] <반응식 3>



[0161]

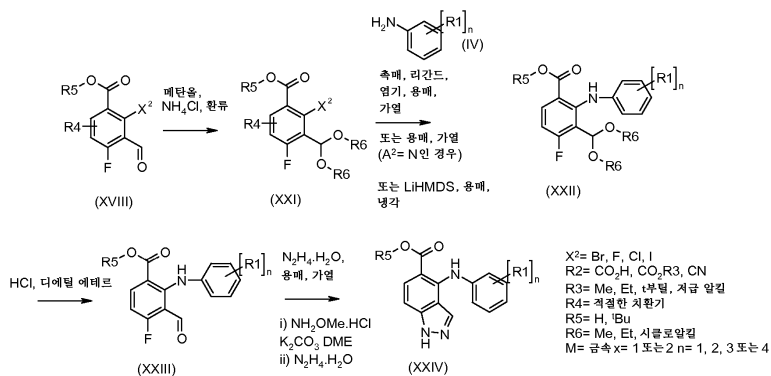
[0162]

화학식 XII 및 XVII의 화합물은 시판되는 것을 이용할 수도 있고 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수도 있다. 화학식 XIII 및 XVIII의 화합물은 화학식 XII 및 XVII의 화합물 각각으로부터 입체 장애된 강염기, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드와 용매, 예컨대 THF 중에서 -80°C 내지 0°C 의 온도에서 반응시킨 후에 포르밀화 시약, 예컨대 DMF 또는 1-포르밀피페리딘으로 킨칭(quenching)시켜서 제조될 수 있다. 화학식 XIII 및 XVIII의 화합물은 히드라진 수화물을 순수한 상태로 또는 용매, 예컨대 에탄올 또는 DME 중에서 실온 내지 150°C 의 온도에서 사용하여 처리함으로써 화학식 XIV 및 XIX의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 XIV 및 XIX의 화합물은 화학식 XIII 및 XVIII의 화합물로부터 용매, 예컨대 DME 중에서 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재하에 실온 내지 환류 온도에서 히드록실아민, 예컨대 O-메틸 히드록실아민과의 반응을 통해 중간체 옥심으로 전환시킴으로써 제조될 수 있다. 중간체 옥심은 단리 없이 히드라진 수화물을 순수한 상태로 또는 용매, 예컨대 DME의 존재하에 사용하여 처리함으로써 화학식 XIV 및 XIX의 인다졸로 전환시킬 수 있다. 화학식 XIV 및 XIX의 화합물은 화학식 X의 화합물을 화학식 XIa 및 XIb의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XVa/XVb 및 XXa/XXb의 화합물로 전환시킬 수 있다. X^1 이 I 또는 Br인 화학식 XVa/XVb의 화합물은 수많은 상이한 방법에 의해서 R^2 가 CO_2R^3 인 화학식 XVIa/XVIb의 화합물로 전환시킬 수 있다. 가장 우선적으로는, 화학식 XVIa/XVIb의 화합물은 화학식 XVa/XVb의 화합물로부터 용매, 예컨대 THF 중에서 -80°C 내지 0°C 의 온도에서 유기금속 강염기, 예컨대 n-부틸리튬 또는 그리그나드(Grignard) 시약, 예컨대 이소프로필 마그네슘 요오다이드로의 처리를 통한 금속-할로젠 교환에 의해서 제조될 수 있다. 중간체 아릴 리튬 또는 아릴 마그네슘 종은 친전자체, 예컨대 CO_2 또는 메틸 클로로포르메이트를 사용한 킨칭에 의해 화학식 XVIa/XVIb의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 XVIa/XVIb의 화합물은 화학식 XVa/XVb의 화합물로부터 촉매, 예컨대 아세트산팔라듐(II), 염기, 예컨대 DIPEA, 조촉매, 예컨대 DMAP를 용매, 예컨대 메탄올, 및 일산화탄소 공급원, 예컨대 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 중에서 80°C 내지 환류 온도에서 (우선적으로는, 150°C 내지 200°C 의 온도에서 1 내지 10 bar의 압력하에 극초단파 조사를 사용함) 사용하는 전이 금속 촉매된 카르보닐화에 의해 제조될 수 있다. X^1 이 I 또는 Br인 화학식 XVa/XVb의 화합물은 금속 시안화물, 예컨대 시안화아연과 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하에 용매, 예컨대 DMF 중에서 50°C 내지 환류 온도의 온도에서 또는 120°C 내지 200°C 온도에서의 극초단파 가열을 이용하여 반응시켜서 R^2 가 CN인 화학식 XVI의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0163]

A^1 이 NH, NR5 또는 NPG인 화학식 V의 화합물은 또한 하기 반응식 4에 따라 제조될 수도 있다:

[0164] <반응식 4>

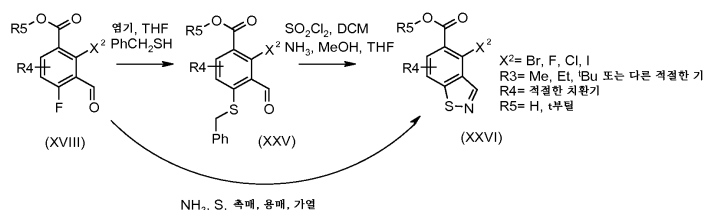


[0165]

[0166] 화학식 XVIII의 화합물은 시판되는 것을 이용할 수도 있고 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수도 있다. 화학식 XVIII의 화합물은 산, 예컨대 염화아세트산의 존재하에 대략 환류 온도에서 알콜, 예컨대 메탄올과의 반응을 통해 화학식 XXI의 화합물 ($\text{R}^6 = \text{Me}$)로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXI의 화합물은 반응식 1에서 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XXII의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXII의 화합물은 용매, 예컨대 에테르 중에서 대략 실온의 온도에서 산, 예컨대 염산과의 반응을 통해 화학식 XXIII의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXIII의 화합물은 반응식 3에서 화학식 XVIII의 화합물을 화학식 XIX의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XXIV의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0167] A^1 이 S이고 R^2 가 CO_2R^3 인 화학식 III의 화합물은 하기 반응식 5에 따라 제조될 수 있다:

[0168] <반응식 5>

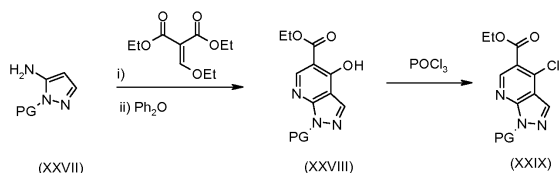


[0169]

[0170] 반응식 3에 따라 제조된 화학식 XVIII의 화합물은 2-단계 공정에 의해 화학식 XXVI의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XVIII의 화합물을 염기, 예컨대 칼륨 *tert*-부톡사이드의 존재하에 용매, 예컨대 THF 중에서 0°C 내지 환류 온도에서 벤젠메탄 티올과 반응시킬 수 있다. 화학식 XXV의 중간체 티오에테르는 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 술폰릴 클로라이드로 처리한 후에 용매, 예컨대 에탄올/THF 중에서 암모니아와 반응시켜서 화학식 XXVI의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 XXVI의 화합물은 화학식 XVIII의 화합물로부터 용매, 예컨대 DMF 또는 2-메톡시에탄올 중에서 촉매, 예컨대 메틸아민의 존재하에 100°C 내지 환류 온도에서 또는 1 내지 20 bar 압력의 반응 오토클레이브를 사용하여 환류 온도보다 더 높은 온도 (150°C 내지 200°C)에서 원소 황, 암모니아 또는 수산화아세트산의 처리를 통해 직접 제조될 수도 있다.

[0171] A^2 가 N인 화학식 XXIX의 화합물은 하기 반응식 6에 따라 제조될 수 있다:

[0172] <반응식 6>



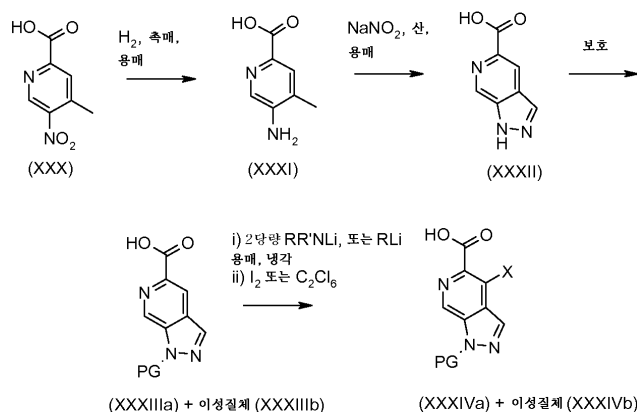
[0173]

[0174] 화학식 XXVII의 보호된 아미노피라졸은 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 화학식 XXVII의 화합물을 고비점 용매, 예컨대 디페닐 에테르의 존재하에 150°C 내지 300°C의 온도에서 2-알콕시 메틸렌 말론산 에스테르, 예컨대 2-에톡시메틸렌-말론산 디에틸 에스테르와 반응시켜 화학식 XXVIII의 화합물을 생성할 수 있다.

화학식 XXVIII의 화합물은 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 또는 이것 없이 50℃ 내지 환류 온도에서 할로젠화제, 예컨대 옥시염화인을 순수한 상태로 또는 용매, 예컨대 톨루엔의 존재하에 사용하여 처리함으로써 화학식 XXIX의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0175] 화학식 XXXIVa 및 XXXIVb의 화합물은 하기 반응식 7에 따라 제조될 수 있다:

[0176] <반응식 7>

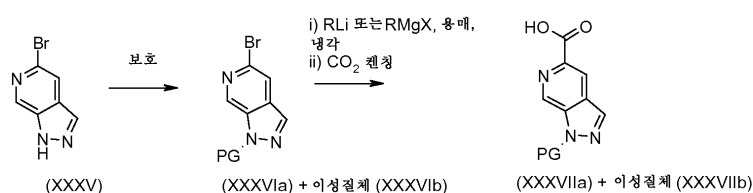


[0177]

[0178] 화학식 XXX의 화합물은 시판되는 것을 이용할 수도 있고 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수도 있다. 화학식 XXX의 화합물은 수소 압력 (1 내지 5 bar)하에 용매, 예컨대 THF 중에서 실온에서 촉매, 예컨대 라니 (Raney) 니켈을 사용한 니트로기의 환원을 통해서 화학식 XXXI의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXII의 화합물은 화학식 XXXI의 화합물로부터 산, 예컨대 아세트산 또는 테트라플루오로붕산 및 용매, 예컨대 물의 존재하에 -20℃ 내지 50℃의 온도에서 디아조화제, 예컨대 아질산나트륨으로 처리하여 수득될 수 있다. 화학식 XXXII의 화합물은 염기, 예컨대 수소화나트륨의 존재하에, 용매, 예컨대 THF 중에서 대략 실온에서 SEM-Cl로 처리함으로써 PG가 SEM (SEM = 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸)인 화학식 XXXIII의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXIIIa/XXXIIIb의 화합물은 용매, 예컨대 THF 중에서 -100℃ 내지 -60℃의 온도에서 강염기, 예컨대 리튬 테트라메틸 피페리딘을 사용하여 오르토-리튬화한 후에 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 할로젠화제, 예컨대 요오드 또는 헥사클로로에탄으로 켄칭시켜서 화학식 XXXIVa/XXXIVb의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0179] 화학식 XXXVIIa/XXXVIIb의 중간체는 하기 반응식 8에 따라 제조될 수 있다:

[0180] <반응식 8>

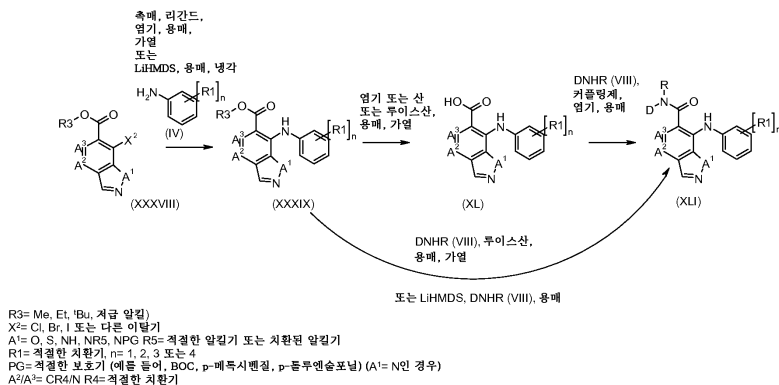


[0181]

[0182] 화학식 XXXV의 인다졸은 시판되는 것을 이용할 수도 있고 문헌에 기재된 방법에 따라 제조할 수도 있다. 화학식 XXXVIa/XXXVIb의 화합물은 반응식 2에서 화학식 X의 화합물을 화학식 XIa/XIb의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XXXV의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 XXXVIa/XXXVIb의 화합물은 용매, 예컨대 THF 중에서 -100℃ 내지 -60℃의 온도에서 유기금속 강염기, 예컨대 n-부틸 리튬을 사용하여 리튬-할로젠 교환을 실시한 후에 -78℃ 내지 0℃의 온도에서 친전자체, 예컨대 이산화탄소로 켄칭시켜서 화학식 XXXVIIa/XXXVIIb의 산으로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 XXXVIa/XXXVIb의 화합물은 촉매, 예컨대 아세트산팔라듐 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 및 리간드, 예컨대 트리페닐 포스핀 및 염기, 예컨대 아세트산나트륨의 존재하에 알콜, 예컨대 메탄올의 존재하에 용매, 예컨대 DMF 또는 메탄올 중에서 80℃ 내지 200℃의 온도에서 헤테로아릴 할라이드를 일산화탄소와 반응 (1 내지 15 bar의 압력하)시켜 제조된 중간체 에스테르를 형성함으로써 화학식 XXXVIIa/XXXVIIb의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0183] 화학식 II의 화합물은 하기 반응식 9에 따라 제조될 수 있다:

[0184] <반응식 9>



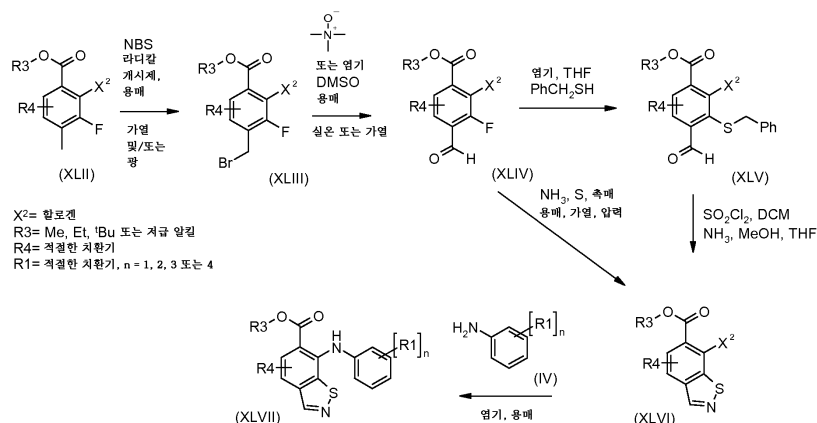
[0185]

[0186] 화학식 XXXIX의 화합물은 화학식 XXXVIII의 중간체로부터 제조될 수 있다 (반응식 9 및 하기 반응식 10에 따라 제조됨). 화학식 XXXIX의 화합물은 반응식 1에서 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XXXVIII의 화합물로부터 수득될 수 있다. 화학식 XLI의 화합물은 반응식 1에서 화학식 V 및 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XXXIX 및 XL의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0187] A¹이 NH 보호기 (NPG)인 화학식 XLI의 화합물의 경우, 이것은 필요에 따라 임의의 합성 단계에서 부가 및 제거될 수 있다.

[0188] 화학식 XLVI 및 XLVII의 중간체는 하기 반응식 10에 따라 제조될 수 있다:

[0189] <반응식 10>

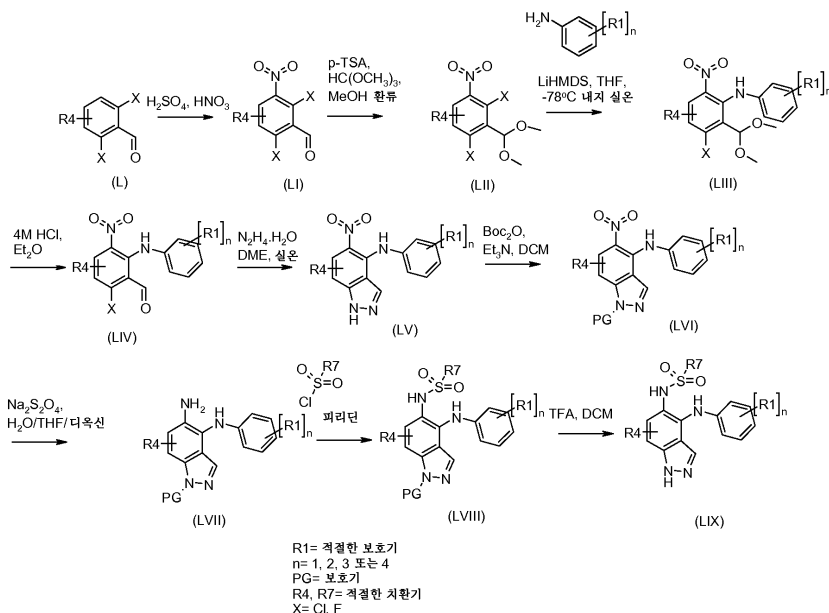


[0190]

[0191] 화학식 XLII의 화합물은 라디칼 개시제, 예컨대 AIBN의 존재하에 용매, 예컨대 사염화탄소 중에서 환류하에 광에 의한 활성화하에 또는 이것 없이 브롬화제, 예컨대 NBS와 반응시켜 화학식 XLIII의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 XLIII의 화합물은 DMSO의 존재하에 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온 내지 환류 온도에서 트리메틸아민 N-옥시드로 처리하여 화학식 XLIV의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 XLIV의 화합물은 화학식 XLIII의 화합물을 염기, 예컨대 탄산수소나트륨으로 DMSO 중에서 약 100℃의 온도에서 처리하여 수득될 수 있다. 화학식 XLIV의 화합물은 염기, 예컨대 칼륨 tert-부톡시드의 존재하에 용매, 예컨대 THF 중에서 -78℃ 내지 -30℃의 온도에서 벤젠메탄 티올과의 반응으로 화학식 XLV의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 XLV의 중간체 티오에테르는 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 술폰릴 클로라이드로 처리한 후에 암모니아와 용매 혼합물, 예컨대 메탄올/THF 중에서 반응시켜서 화학식 XLVI의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 XLVI의 화합물은 원소 황, 암모니아 또는 수산화암모늄으로 용매, 예컨대 DMF 또는 2-메톡시에탄올 중에서 촉매, 예컨대 메틸아민의 존재하에 100℃ 내지 환류 온도에서 또는 환류 온도보다 더 높은 온도 (150℃ 내지 200℃)에서 1 내지 20 bar 압력하에 반응 오토클레이브를 사용하여 처리함으로써 화학식 XLIV의 화합물로부터 직접 제조될 수 있다. 화학식 XLVI의 화합물은 반응식 1에서 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 XLVII의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0192] $W' = \text{NHSO}_2\text{R}^8$ 또는 $\text{NHSO}_2\text{NR}^8\text{R}^{10}$ 인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 11에 따라 제조될 수 있다:

[0193] <반응식 11>

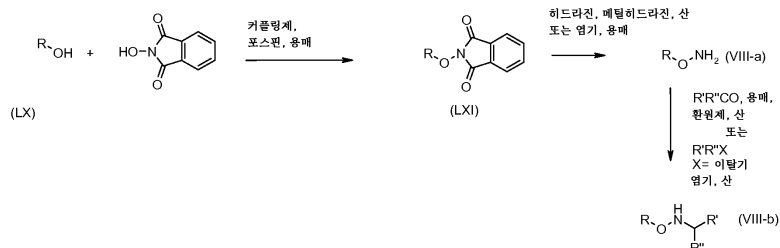


[0194]

[0195] 화학식 L의 화합물은 시판되는 것을 이용할 수도 있고 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수도 있다. 화학식 L의 화합물은 < 5°C의 온도에서 황산 및 질산의 혼합물로 처리함으로써 화학식 LI의 화합물로 니트로화할 수 있다. 화학식 LI의 화합물은 산, 예컨대 p-톨루엔 술폰산의 존재하에 용매, 예컨대 메탄올 중에서 대략 환류 온도에서 오르토포르메이트, 예컨대 트리메틸 오르토포르메이트와 반응시켜 화학식 LII의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 LII의 화합물은 반응식 1에서 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 LIII의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 LIV의 화합물은 반응식 3에서 화학식 XVIII의 화합물을 화학식 XIX의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 LV의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 LV의 화합물은 반응식 2에서 화학식 X의 화합물을 화학식 XIa 및 XIb의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 LVI의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 LVI의 니트로 화합물은 용매 혼합물, 예컨대 THF/물/디옥산 중에서 대략 실온의 온도에서 환원제, 예컨대 나트륨 디티오나이트를 사용하여 화학식 LVII의 아닐린으로 환원시킬 수 있다. 화학식 LVIII의 술포아미드는 화학식 LVII의 아닐린으로부터 용매, 예컨대 피리딘의 존재하에 술포닐 클로라이드와의 반응으로 제조될 수 있다. 화학식 LIX의 화합물은 화학식 LVIII의 화합물로부터 사용된 보호기의 제거에 적절한 조건하에 제조될 수 있다. 예를 들어, PG = Boc인 경우의 화학식 LVIII의 화합물은 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 대략 실온의 온도에서 강산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 처리하여 화학식 LIX의 화합물을 생성할 수 있다.

[0196] 화학식 VIIIa 및 VIIIb의 히드록실아민은 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조될 수도 있고 하기 반응식 12에 요약된 합성 경로를 이용하여 제조될 수도 있다:

[0197] <반응식 12>



[0198]

[0199] 화학식 LX의 1급 또는 2급 알콜은 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 상기 알콜을 포스핀 및 커플링 시약, 예컨대 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하여 N-히드록시 프탈이미드와 반응시켜서 화학식 LXI의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 LXI의 화합물을 히드라진, 메틸 히드라진, 산, 예컨대 염산 또는 염기, 예컨대

대 수성 암모니아를 사용하여 탈보호하여 화학식 VIII-a의 히드록실아민을 제공할 수 있다.

[0200]

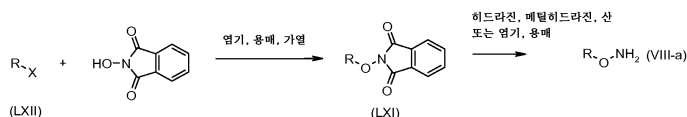
화학식 VIII-a의 화합물을 환원제, 예컨대 트리아세톡시수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨 또는 보란-피리딘을 사용하여 용매, 예컨대 디클로로에탄 중에서 주위 온도 내지 환류 온도에서 알데히드 또는 케톤으로 환원적 아미노화하여 추가로 변형시켜서 화학식 VIII-b의 히드록실아민을 제공할 수 있다. 또한, 화학식 XII-a의 화합물을 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에, 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 알킬 할라이드를 사용한 알킬화로 추가로 변형시켜서 화학식 VIII-b의 히드록실아민을 생성할 수도 있다.

[0201]

대안적으로, 화학식 VIII-a의 히드록실아민은 하기 반응식 13에 따라 제조될 수 있다:

[0202]

<반응식 13>



[0203]

[0204]

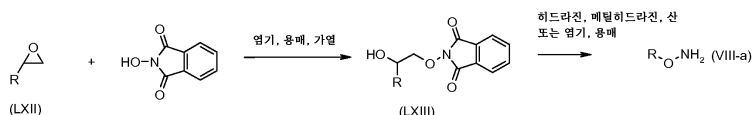
화학식 LXII의 알킬 할라이드를 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재하에 용매, 예컨대 디메틸 술폭시드 중에서 10℃ 내지 50℃의 온도에서 N-히드록시 프탈이미드와 반응시킬 수 있다. 화학식 LXI의 화합물은 반응식 12에서 화학식 LXI의 화합물을 화학식 VIII-a의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 VIII-a의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0205]

대안적으로, 화학식 VIII-a의 화합물은 하기 반응식 14에 따라 제조될 수 있다:

[0206]

<반응식 14>



[0207]

[0208]

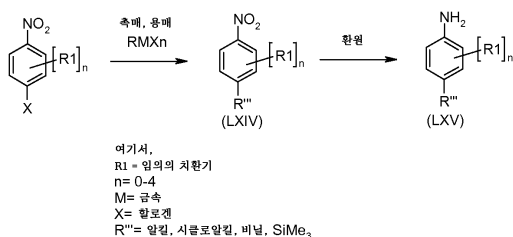
화학식 LXII의 화합물은 N-히드록시 프탈이미드와 촉매량의 염기, 예컨대 DIPEA 및 조촉매, 예컨대 테트라-부틸 암모늄 브로마이드의 존재하에 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 50℃ 내지 환류 온도에서 반응시켜 화학식 LXIII의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 LXIII의 화합물은 반응식 12에서 화학식 LXI의 화합물을 화학식 VIII-a의 화합물로 전환시키는 것에 대해 기재한 방법을 이용하여 화학식 VIII-a의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0209]

상기한 축합 및 교차-커플링 반응에 사용된 화학식 LXV의 아닐린은 문헌에 기재된 방법을 이용하거나 하기 반응식 15에 따라 제조될 수 있다:

[0210]

<반응식 15>



[0211]

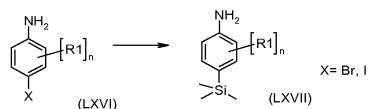
[0212]

치환된 1-클로로-4-니트로 벤젠을 용매, 예컨대 크실렌 중에서 축합, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 사용하여 실온 내지 환류 온도에서 금속 R''MXn, 예컨대 시클로프로필 보론산 또는 핵사메틸디실라잔과 반응시켜 화학식 LXIV의 화합물을 생성할 수 있다. 니트로기는 문헌에 기재된 방법, 예컨대 1 내지 5 기압 압력의 수소 대기하의 반응을 이용하여 축합, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재하에 용매, 예컨대 에탄올 또는 에틸 아세테이트 중에서 실온에서 환원시켜서 화학식 LXV의 화합물을 제공할 수 있다.

[0213]

대안적으로, 화학식 LXVII의 아닐린은 하기 반응식 16에 따라 제조될 수 있다:

[0214] <반응식 16>



[0215]

[0216] 화학식 LXVI의 4-브로모 또는 요오도 아닐린을 용매, 예컨대 THF 중에서 -100°C 내지 -20°C 의 온도에서 적어도 2 당량의 유기금속 강염기, 예컨대 n-부틸리튬과 반응시킨 후에 중간체 아릴 리튬 종을 친전자체, 예컨대 트리메틸 실릴 클로라이드로 켄칭시켜서 화학식 LXVII의 화합물을 수득할 수 있다.

[0217] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제조에 사용되는 임의의 중간체는 적절한 관능기가 존재하는 부위에서 치환, 산화, 환원 또는 절단 반응을 이용하는 1종 이상의 표준 합성 방법으로 추가로 유도체화시킬 수 있다는 것을 알 것이다. 특징의 치환 접근법은 통상의 알킬화, 아릴화, 헤테로아릴화, 아실화, 술폰화, 할로젠화, 니트로화, 포르밀화 및 커플링 절차를 포함한다.

[0218] 예를 들어, 아릴 브로마이드 또는 클로라이드 기는 요오드 공급원, 예컨대 요오드화나트륨, 촉매, 예컨대 요오드화구리 및 리간드, 예컨대 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민을 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 사용하는 핀켈스타인(Finkelstein) 반응을 수행하고, 상기 반응 혼합물을 환류 온도에서 가열함으로써 아릴 요오다이드로 전환시킬 수 있다. 아릴 트리알킬실란은 상기 실란을 요오드 공급원, 예컨대 일염화요오드로 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 루이스 산, 예컨대 테트라플루오로붕산은의 존재하에 또는 이것 없이 -40°C 내지 환류 온도에서 처리함으로써 아릴 요오다이드로 전환시킬 수 있다.

[0219] 추가의 예에서, 1급 아민 ($-\text{NH}_2$)기는 용매, 예컨대 할로젠화 탄화수소, 예를 들어 1,2-디클로로에탄, 또는 알콜, 예컨대 에탄올 중에서 필요한 경우에는 산, 예컨대 아세트산의 존재하에 대략 주위 온도에서 알데히드 또는 케톤 및 붕수소화물, 예를 들어 트리아세톡시수소화붕소나트륨 또는 시아노수소화붕소나트륨을 사용하는 환원적 알킬화 공정으로 알킬화시킬 수 있다. 2급 아민 ($-\text{NH}-$)기는 알데히드를 사용하여 유사하게 알킬화시킬 수 있다.

[0220] 추가의 예에서, 1급 아민기 또는 2급 아민기는 아실화를 통해 아미드기 ($-\text{NHCOR}'$ 또는 $-\text{NRCOR}'$)로 전환시킬 수 있다. 아실화는 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 산 염화물과 반응시키거나, 적합한 커플링제, 예컨대 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 카르복실산과 반응시켜서 달성될 수 있다. 유사하게, 아민기는 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 술폰닐 클로라이드와 반응시켜 술폰아미드기 ($-\text{NHSO}_2\text{R}'$ 또는 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$)로 전환시킬 수 있다. 1급 또는 2급 아민기는 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 이소시아네이트와의 반응을 통해 우레아기 ($-\text{NHCONR}''\text{R}'$ 또는 $-\text{NRCONR}''\text{R}'$)로 전환시킬 수 있다.

[0221] 아민 ($-\text{NH}_2$)은 예를 들어 금속 촉매, 예컨대 탄소와 같은 지지체상의 팔라듐의 존재하에 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 알콜, 예컨대 메탄올 중에서 예를 들어 수소를 사용한 촉매적 수소화를 통해 니트로 ($-\text{NO}_2$)기를 환원시켜 수득될 수 있다. 대안적으로, 상기 변환은 산, 예컨대 염산의 존재하에 예를 들어 금속, 예컨대 주석 또는 철을 사용한 화학적 환원을 통해 수행될 수 있다.

[0222] 추가의 예에서, 아민 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$)기는 예를 들어 금속 촉매, 예를 들어 탄소와 같은 지지체상의 팔라듐 또는 라니니켈의 존재하에 용매, 예컨대 에테르, 예컨대 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 -78°C 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 예를 들어 수소를 사용한 촉매적 수소화를 통해 니트릴 ($-\text{CN}$)을 환원시켜 수득될 수 있다.

[0223] 추가의 예에서, 아민 ($-\text{NH}_2$)기는 카르복실산기 ($-\text{CO}_2\text{H}$)로부터 상응하는 아실 아지드 ($-\text{CON}_3$)로의 전환, 커트티우스(Curtius) 재배열 및 생성된 이소시아네이트 ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)의 가수분해를 통해 수득될 수 있다.

[0224] 알데히드기 ($-\text{CHO}$)는 용매, 예컨대 할로젠화 탄화수소, 예를 들어 디클로로메탄, 또는 알콜, 예컨대 에탄올 중에서 필요한 경우에는 산, 예컨대 아세트산의 존재하에 대략 주위 온도에서 아민 및 붕수소화물, 예를 들어 트리아세톡시수소화붕소나트륨 또는 시아노수소화붕소나트륨을 사용한 환원적 아미노화를 통해 아민기 ($-\text{NH}_2$)를 수득할 수 있다.

$\text{CH}_2\text{NR}'$)로 전환시킬 수 있다.

- [0225] 추가의 예에서, 알데히드는 당업자에게 공지된 표준 조건하에서 적절한 포스포란 또는 포스포네이트를 사용한 비티그(Wittig) 또는 바드스워쓰-엠몬스(Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 알케닐기 ($-\text{CH}=\text{CHR}'$)로 전환시킬 수 있다.
- [0226] 알데히드는 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 수소화디소부틸알루미늄을 사용하여 에스테르 (예컨대 $-\text{CO}_2\text{Et}$) 또는 니트릴 ($-\text{CN}$)을 환원시켜 수득될 수 있다. 대안적으로, 알데히드는 당업자에게 공지된 임의의 적합한 산화제를 사용하여 알콜기를 산화시켜서 수득될 수 있다.
- [0227] 에스테르 ($-\text{CO}_2\text{R}'$)는 R의 성질에 따라 산- 또는 염기-촉매된 가수분해를 통해 상응하는 산기 ($-\text{CO}_2\text{H}$)로 전환시킬 수 있다. R이 t-부틸인 경우, 산-촉매된 가수분해는 예를 들어 수성 용매 중 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 처리, 또는 수성 용매 중 무기 산, 예컨대 염산의 처리를 통해 달성될 수 있다.
- [0228] 카르복실산기 ($-\text{CO}_2\text{H}$)는 적합한 커플링제, 예컨대 HATU의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 아민과의 반응을 통해 아마이드 (CONHR' 또는 $-\text{CONR}'\text{R}''$)로 전환시킬 수 있다.
- [0229] 추가의 예에서, 카르복실산은 상응하는 산 염화물 ($-\text{COCl}$)로 전환시킨 후에 아른트-아이스터트(Arndt-Eistert) 합성을 실시하여 1개 탄소만큼 동족체화 (즉, $-\text{CO}_2\text{H} \rightarrow -\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$)할 수 있다.
- [0230] 추가의 예에서, $-\text{OH}$ 기는 예를 들어 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중의 복합 금속 수소화물, 예컨대 수소화리튬알루미늄, 또는 용매, 예컨대 메탄올 중의 수소화붕소나트륨을 사용하여 상응하는 에스테르 (예컨대 $-\text{CO}_2\text{R}'$) 또는 알데히드 ($-\text{CHO}$)로부터 환원을 통해 생성될 수 있다. 대안적으로, 알콜은 예를 들어 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 수소화리튬알루미늄을 사용하거나 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 보란을 사용하여 상응하는 산 ($-\text{CO}_2\text{H}$)을 환원시켜 제조될 수 있다.
- [0231] 알콜기는 당업자에게 공지된 조건을 이용하여 이탈기, 예컨대 할로젠 원자 또는 술포닐옥시기, 예컨대 알킬술포닐옥시, 예컨대 트리플루오로메틸술포닐옥시 또는 아릴술포닐옥시, 예컨대 p-톨루엔술포닐옥시 기로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 알콜을 할로젠화 탄화수소 (예컨대 디클로로메탄) 중 티오닐 클로라이드와 반응시켜 상응하는 염화물을 수득할 수 있다. 염기 (예컨대 트리에틸아민)를 상기 반응에 사용할 수도 있다.
- [0232] 또다른 예에서, 알콜, 페놀 또는 아마이드 기는 포스핀, 예컨대 트리페닐포스핀 및 활성화제, 예컨대 디에틸-, 디이소프로필 또는 디메틸아조디카르복실레이트의 존재하에 페놀 또는 아마이드를 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 알콜과 커플링시켜 알킬화할 수 있다. 대안적으로, 알킬화는 적합한 염기, 예컨대 수소화나트륨을 사용하여 탈양성자화한 후에 알킬화제, 예컨대 알킬 할라이드를 첨가하여 달성할 수 있다.
- [0233] 화합물 중의 방향족 할로젠 치환기는 임의로 저온, 예를 들어 대략 -78°C 에서 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 염기, 예를 들어 리튬 염기, 예컨대 n-부틸 또는 t-부틸 리튬으로 처리하여 할로젠-금속 교환을 실시한 후에, 친전자체로 켄칭시켜 원하는 치환기를 도입할 수 있다. 따라서, 예를 들어 포르밀기는 N,N-디메틸포름아미드를 친전자체로 사용하여 도입될 수 있다. 대안적으로, 방향족 할로젠 치환기로 금속 (예컨대 팔라듐 또는 구리) 촉매된 반응을 실시하여 예를 들어 산, 에스테르, 시아노, 아마이드, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알킬닐, 티오- 또는 아미노 치환기를 도입할 수 있다. 이용할 수 있는 적합한 절차는 헤크(Heck), 스즈끼(Suzuki), 스틸(Stille), 부흐발트(Buchwald) 또는 하르트빅(Hartwig)이 기재한 것들을 포함한다.
- [0234] 또한, 방향족 할로젠 치환기의 경우에는 적절한 친핵체, 예컨대 아민 또는 알콜과의 반응 이후에 친핵성 치환이 일어날 수도 있다. 유리하게는, 이러한 반응이 극초단파 조사의 존재하에 승온에서 수행될 수 있다.
- [0235] 하기하는 바와 같이, 본 발명의 화합물을 MEK 활성 및 활성화를 억제하는 능력 (1차 검정) 및 성장하는 세포에 대한 생물학적 효과 (2차 검정)에 대해 시험하였다. 실시예 1의 MEK 활성 검정에서 IC_{50} 5 μM 미만 (더욱 바람직하게는 0.1 μM 미만, 가장 바람직하게는 0.01 μM 미만), 실시예 2의 MEK 활성화 검정에서 IC_{50} 5 μM 미만 (더욱 바람직하게는 1 μM 미만, 훨씬 더욱 바람직하게는 0.1 μM 미만, 가장 바람직하게는 0.01 μM 미만), 실시예 3의 세포 증식 검정에서 EC_{50} 10 μM 미만 (더욱 바람직하게는 1 μM 미만, 훨씬 더욱 바람직하게는 0.5 μM 미만, 가장 바람직하게는 0.1 μM 미만) 및/또는 실시예 4의 ERK 인산화 검정에서 EC_{50} 10 μM 미만 (더욱 바람직하게는 1 μM 미만, 훨씬 더욱 바람직하게는 0.5 μM 미만, 가장 바람직하게는 0.1 μM 미만)인 본 발명의

화합물이 MEK 억제제로서 유용하다.

- [0236] 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및/또는 염) 및 담체 (제약상 허용가능한 담체)를 포함하는 조성물 (예를 들어 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및/또는 염) 및 담체 (제약상 허용가능한 담체)를 포함하고, 제2 화학요법제 및/또는 제2 항염증제, 예컨대 본원에 기재된 것을 추가로 포함하는 조성물 (예를 들어 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명의 조성물은 포유동물 (예를 들어 인간)에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 과증식성 장애를 치료하는데 유용하다. 본 발명의 조성물은 또한 포유동물 (예를 들어 인간)에서 염증성 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0237] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 (예를 들어 인간)에서 자가면역 질환, 골 파괴(destructive bone) 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 섬유증 질환 또는 신경변성 질환의 치료에 유용하다. 이러한 질환/장애의 예는 당뇨병 및 당뇨 합병증, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노화-관련 황반 변성, 혈관종, 특발성 폐 섬유증, 비염 및 아토피성 피부염, 신장 질환 및 신부전증, 다낭성 신장 질환, 울혈성 심부전, 신경 섬유증증, 장기 이식 거부, 악액질, 졸증, 패혈성 쇼크, 심부전, 장기 이식 거부, 알츠하이머병, 만성 또는 신경병성 통증, 및 바이러스 감염, 예컨대 HIV, 간염 (B) 바이러스 (HBV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 사이토메갈로바이러스 (CMV) 및 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)에 의한 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 목적상, 만성 통증은 특발성 통증, 및 만성 알콜중독과 관련이 있는 통증, 비타민 결핍, 요독증, 갑상선 기능저하증, 염증, 관절염 및 수술후 통증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 신경병성 통증은 염증, 수술후 통증, 환상 사지 통증, 화상 통증, 통풍, 삼차 신경통, 급성 포진성 및 포진후 통증, 작열통, 당뇨병성 신경병증, 신경총 적출, 신경종, 혈관염, 바이러스 감염, 압제 손상(crush injury), 협착 손상(constriction injury), 조직 손상, 사지 절단, 관절염 통증, 및 말초 신경계와 중추 신경계 사이의 신경 손상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 수많은 상태와 관련이 있다.
- [0238] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 (예를 들어 인간)에서 췌장염 또는 신장 질환 (증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 포함)을 치료하는데 유용하다.
- [0239] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 (예를 들어 인간)에서 배반포 이식의 예방에 유용하다.
- [0240] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및/또는 염) 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명에는 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및/또는 염) 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법이 포함된다.
- [0241] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및/또는 염) 또는 그의 조성물을 제2 화학요법제, 예컨대 본원에 기재된 것과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및/또는 염) 또는 그의 조성물을 제2 항염증제, 예컨대 본원에 기재된 것과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0242] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및 염) 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 제2 치료제를 투여하는 것을 임의로 추가로 포함하는, 상기 포유동물에서 자가면역 질환, 골 파괴 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 섬유증 질환 또는 신경변성 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 질환/장애의 예는 당뇨병 및 당뇨 합병증, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노화-관련 황반 변성, 혈관종, 특발성 폐 섬유증, 비염 및 아토피성 피부염, 신장 질환 및 신부전증, 다낭성 신장 질환, 울혈성 심부전, 신경섬유증증, 장기 이식 거부, 악액질, 졸증, 패혈성 쇼크, 심부전, 장기 이식 거부, 알츠하이머병, 만성 또는 신경병성 통증, 및 바이러스 감염, 예컨대 HIV, 간염 (B) 바이러스 (HBV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 사이토메갈로바이러스 (CMV) 및 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)에 의한 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0243] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및 염) 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 제2 치료제를 투여하는 것을 임의로 추가로 포함하는, 상기 포유동물에서 췌장염 또는 신장 질환 (증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 포함)을 치료하는 방법을 포함한다.

- [0244] 본 발명은 포유동물 (예를 들어 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및 염) 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 제2 치료제를 투여하는 것을 임의로 추가로 포함하는, 상기 포유동물에서 배반포 이식의 예방 방법을 포함한다.
- [0245] 본 발명은 포유동물 세포, 유기체 또는 관련 병리 상태의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료를 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 포함한다.
- [0246] 또한, 본 발명의 화합물은 비정상적인 세포가 이러한 세포를 사멸시키고/시키거나 그의 성장을 억제하기 위한 목적의 방사선 처치에 더욱 감수성이 되도록 할 수 있다고 여겨진다. 따라서, 본 발명은 추가로 포유동물 (예를 들어 인간)에게 비정상적인 세포를 방사선 처치에 대해 감작화시키기에 효과적인 양의 화학식 I 또는 II의 화합물 (및/또는 그의 용매화물 및 염) 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포를 방사선 처치에 대해 감작화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0247] 본 발명의 화합물 (이하, "활성 화합물(들)")의 투여는 상기 화합물이 작용 부위에 전달되도록 할 수 있는 임의의 방법으로 이루어질 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함함), 국소, 흡입 및 직장 투여를 포함한다.
- [0248] 활성 화합물이 투여되는 양은 치료받을 대상체, 장애 또는 상태의 중증도, 투여 빈도, 화합물의 성질, 및 처방 전문의의 판단에 따라 달라질 것이다. 그러나, 유효 투여량은 체중 1 kg 당 1일 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일 범위의 단일 또는 분할 투여이다. 70 kg 인간의 경우, 이것은 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일의 양이 된다. 일부 예에서는 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 적절할 수도 있고, 다른 경우에는 훨씬 더 많은 용량이 어떠한 해로운 부작용도 유발하지 않으면서 사용될 수 있지만, 이러한 더 많은 용량은 하루에 걸쳐서 우선 여러회의 적은 용량으로 분할되어 투여된다.
- [0249] 활성 화합물은 단독 요법으로 적용될 수도 있고, 또는 1종 이상의 화학요법제 또는 항염증제, 예를 들어 본원에 기재한 것들과 조합하여 적용될 수도 있다. 이러한 공동 처치(conjoint treatment)는 개개의 치료 성분들을 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여하는 방식으로 달성될 수 있다.
- [0250] 제약 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 지속 방출형 제제, 용액제, 현탁액제로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 에멀전제로서 비경구 주사에 적합한 형태, 연고제 또는 크림제로서 국소 투여에 적합한 형태, 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 제약 조성물은 정확한 투여량을 단일 투여하기에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 상기 제약 조성물은 통상의 제약 담체 또는 부형제, 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 추가로, 이것은 다른 의학적 또는 제약학적 작용제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.
- [0251] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중 활성 화합물의 용액제 또는 현탁액제를 포함한다. 원한다면, 이러한 투여 형태는 적합하게 완충될 수 있다.
- [0252] 적합한 제약 담체는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 각종 유기 용매를 포함한다. 원한다면, 제약 조성물은 추가의 성분, 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여용으로 각종 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 각종 봉해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트, 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석은 종종 타정의 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐제에서 사용될 수도 있다. 따라서, 바람직한 물질은 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 경구 투여용으로 수성 현탁액제 또는 엘릭시르제를 원하는 경우, 그 안의 활성 화합물은 각종 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료와 배합될 수 있고, 원한다면, 에멀전화제 또는 현탁화제 및 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이것들의 조합물과 함께 배합될 수 있다.
- [0253] 특정 양의 활성 화합물을 함유하는 여러가지 제약 조성물의 제조 방법은 공지되어 있거나 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15th Edition (1975)]을 참조한다.
- [0254] 실시예
- [0255] 약어

[0256]	AIBN	아조비스이소부티로니트릴
[0257]	BOC	tert-부톡시 카르보닐
[0258]	nBuLi	n-부틸리튬
[0259]	CDCl ₃	중수소화 클로로포름
[0260]	CD ₃ OD	중수소화 메탄올
[0261]	DCM	디클로로메탄
[0262]	DIAD	디이소프로필 아조-디카르복실레이트
[0263]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0264]	DMAP	N,N'-디메틸 4-아미노 피리딘
[0265]	DME	에틸렌글리콜 디메틸 에테르
[0266]	DMF	디메틸포름아미드
[0267]	DMSO	디메틸설폭시드
[0268]	Dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0269]	EDCI	1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
[0270]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0271]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0272]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0273]	HCl	염산
[0274]	하이플로(Hyflo) [®]	규조토
[0275]	HM-N	이솔루트(Isolute) [®] 규조토 흡수제
[0276]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0277]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0278]	IMS	공업용 메틸화 스피릿
[0279]	K ₃ PO ₄	삼염기성 인산칼륨
[0280]	LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0281]	MeOH	메탄올
[0282]	NaHCO ₃	탄산수소나트륨
[0283]	NH ₄ Cl	염화암모늄
[0284]	NaOH	수산화나트륨
[0285]	Na ₂ SO ₄	황산나트륨
[0286]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[0287]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[0288]	Pd ₂ dba ₃	트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

- [0289] Si-PPC 사전 충전된 실리카 플래쉬(Flash) 크로마토그래피 카트리지: 이솔루트® SPE, 바이오티지(Biotage) SNAP® 또는 ISCO 레디셉(Redisep)®
- [0290] SCX-2 화학적으로 결합된 프로필술폰산 관능기를 갖는 이솔루트® 실리카-기재 흡착제
- [0291] TBME tert-부틸 메틸 에테르
- [0292] TMEDA 테트라메틸에틸렌 디아민
- [0293] THF 테트라히드로푸란
- [0294] TFA 트리플루오로아세트산
- [0295] TMSCl 트리메틸실릴 클로라이드
- [0296] 크산트포스 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐
- [0297] 일반적인 실험 조건
- [0298] ¹H NMR 스펙트럼은 삼중 공명 5 mm 프로브가 장착된 베리언(Varian) 유니티 이노바(Unity Inova) (400 MHz) 분광계를 사용하여 주위 온도에서 기록되었다. 화학적 이동은 테트라메틸실란에 대하여 ppm으로 표기된다. 하기 약어가 사용되었다: br = 광폭 신호, s = 단일선, d = 이중선, dd = 이중 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선.
- [0299] 고압 액체 크로마토그래피 - 체류 시간 (R_T) 및 관련 질량 이온을 결정하기 위한 질량 분광계측 (LCMS) 실험을 하기 방법 중 하나를 이용하여 수행하였다:
- [0300] 방법 A: 다이오드 어레이 검출기가 장착된 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) HP1100 LC 시스템에 연결된 워터스(Waters) 마이크로매스(Micromass) ZQ 사중극자 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 이 시스템은 히긴스 클리푸스(Higgins Clipseus) 5 마이크로미터 C18 100×3.0 mm 컬럼 및 1 mL/분 유속을 이용하였다. 초기 용매 시스템은 처음 1분 동안은 0.1% 포름산을 함유하는 물 (용매 A) 95% 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세트ونی트릴 (용매 B) 5%였고, 이후에는 다음 14분에 걸쳐 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배를 이용하였다. 최종 용매 시스템을 5분 더 일정하게 유지하였다.
- [0301] 방법 B: 다이오드 어레이 검출기 및 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18(2) 30×4.6 mm 컬럼 및 2 mL/분 유속을 이용하는 100 위치 자동 샘플채취기가 장착된 휴렛 팩커드 HP1100 LC 시스템에 연결된 워터스 플랫폼(Platform) LC 사중극자 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 용매 시스템은 처음 0.50분 동안은 0.1% 포름산을 함유하는 물 (용매 A) 95% 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세트ونی트릴 (용매 B) 5%였고, 이후에는 다음 4분에 걸쳐 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배를 이용하였다. 최종 용매 시스템을 0.50분 더 일정하게 유지하였다.
- [0302] 방법 C: 다이오드 어레이 검출기 및 크로마실(Kromasil) C18 50×4.6 mm 컬럼 및 3 mL/분 유속을 이용하는 225 위치 자동 샘플채취기가 장착된 쉬마주(Shimadzu) LC-10AD LC 시스템에 연결된 PE Sciex API 150 EX 사중극자 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 용매 시스템은 0.05% TFA를 함유하는 물 (용매 A) 100% 및 0.0375% TFA를 함유하는 아세트ونی트릴 (용매 B) 0%의 구배로 출발하여 4분에 걸쳐서 10% 용매 A 및 90% 용매 B로 증가시켰다. 최종 용매 시스템을 0.50분 더 일정하게 유지하였다.
- [0303] 극초단파 실험은 퍼스널 케미스트리 엠리스 이니시에이터(Personal Chemistry Emrys Initiator)TM 또는 옵티마이저(Optimizer)TM를 사용하여 수행하였으며, 이것은 단일 방식의 공명기 및 역학적 필드 튜닝(dynamic field tuning)을 사용하는데, 이것들 둘다 재현성과 제어를 제공한다. 40℃ 내지 250℃의 온도가 달성될 수 있고, 최대 20 bar의 압력에 도달할 수 있다.
- [0304] 실시예 1
- [0305] MEK 검정 (MEK 활성 검정)
- [0306] 곤충 세포에서 발현된, 구성적으로 활성화된 인간 돌연변이체 MEK1을 효소 활성의 공급원으로서 사용하였고, 키

나제 검정에서의 최종 농도는 15 nM이었다.

- [0307] 기질로서 이. 콜라이(*E.Coli*)에서 생성된 재조합 GST-ERK1을 사용하여 50 μ M ATP의 존재하에 30분 동안 검정을 수행하였다. 기질의 인산화는 시스바이오(Cisbio)의 HTRF 시약을 사용하여 검출하고 정량하였다. 이것들은 알로피코시아닌 (XL665)에 접합된 항-GST 항체 및 유로퓸-크립테이트에 접합된 항-포스포 (Thr202/Tyr204) ERK 항체로 구성된다. 이것들을 각각 4 μ g/mL 및 0.84 μ g/mL의 최종 농도로 사용하였다. 상기 항-포스포 항체는 Thr202 및 Tyr204에서 이중 인산화된 ERK1을 인식한다. 상기 2가지 항체 모두가 ERK1에 결합되는 경우 (즉, 기질이 인산화되는 경우), 340 nm에서의 여기 후에 크립테이트에서 알로피코시아닌으로의 에너지 전달이 일어나서, 인산화 기질의 생성량에 비례하는 형광이 방출된다. 형광은 멀티웰(multiwell) 형광계로 검출하였다.
- [0308] 화합물을 DMSO 중에 희석한 후에 검정 완충제에 첨가하였고, 본 검정에서의 최종 DMSO 농도는 1%였다.
- [0309] IC₅₀은 대조군의 50% 억제를 달성하는, 주어진 화합물의 농도로 정의된다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)로 계산했다.
- [0310] 실시예 5 내지 9, 12 내지 13, 16, 20 내지 23 및 25 내지 27의 표제 화합물들은 실시예 1에 기재된 검정에서 0.1 μ M 미만의 IC₅₀을 나타내었다. 실시예 10 내지 11, 15, 17 및 24의 표제 화합물들은 실시예 1에 기재된 검정에서 0.1 내지 0.6 μ M 사이의 IC₅₀을 나타내었다.
- [0311] 실시예 2
- [0312] bRaf 검정 (MEK 활성화 검정)
- [0313] 곤충 세포에서 발현된, 구성적으로 활성화된 bRaf 돌연변이체를 효소 활성화의 공급원으로서 사용하였다.
- [0314] 기질로서 이. 콜라이에서 생성된 재조합 GST-MEK1을 사용하여 200 μ M ATP의 존재하에 30분 동안 검정을 수행하였다. 기질의 인산화는 시스바이오의 HTRF 시약을 사용하여 검출하고 정량하였다. 이것들은 알로피코시아닌 (XL665)에 접합된 항-GST 항체 및 유로퓸-크립테이트에 접합된 항-포스포 (Ser217/Ser221) MEK 항체로 구성된다. 상기 항-포스포 항체는 Ser217 및 Ser221에서 이중 인산화되거나 Ser217에서 단일 인산화된 MEK를 인식한다. 상기 2가지 항체 모두가 MEK에 결합되는 경우 (즉, 기질이 인산화되는 경우), 340 nm에서의 여기 후에 크립테이트에서 알로피코시아닌으로의 에너지 전달이 일어나서, 인산화 기질의 생성량에 비례하는 형광이 방출된다. 형광은 멀티웰 형광계로 검출하였다.
- [0315] 화합물을 DMSO 중에 희석한 후에 검정 완충제에 첨가하였고, 본 검정에서의 최종 DMSO 농도는 1%였다.
- [0316] IC₅₀은 대조군의 50% 억제를 달성하는, 주어진 화합물의 농도로 정의된다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)로 계산했다.
- [0317] 실시예 3
- [0318] 세포 증식 검정
- [0319] 화합물을 하기 세포주를 사용한 세포 증식 검정으로 시험하였다:
- [0320] HCT116 인간 결장직장 암종 (ATCC)
- [0321] A375 인간 악성 흑색종 (ATCC)
- [0322] 상기 2가지 세포주 둘다 37°C의 5% CO₂ 가습 인큐베이터에서 10% FCS가 보충된 DMEM/F12 (1:1) 배지 (깁코 (Gibco))에서 유지하였다.
- [0323] 세포를 96웰 플레이트에 2,000개 세포/웰로 접종하고, 24시간 후에 이것들을 0.83% DMSO 중 다양한 농도의 화합물에 노출시켰다. 세포를 72시간 더 성장시키고, 동일 부피의 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 시약 (프로메가 (Promega))을 각 웰에 첨가하였다. 이것은 세포를 용해시키고, ATP의 방출량에 비례 (또한, 이로 인해 웰 중의 세포 수에 비례함)하며 멀티웰 광도계로 검출할 수 있는 발광 신호를 생성한다.
- [0324] EC₅₀은 대조군의 50% 억제를 달성하는, 주어진 화합물의 농도로 정의된다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)로 계산했다.

[0325] 본 검정에서, 실시예 5 내지 7, 9 내지 14, 16 내지 17, 20 내지 22 및 24 내지 27의 표제 화합물들은 HCT116 세포주에서 0.5 μM 미만의 EC_{50} 을 나타냈다. 실시예 8의 표제 화합물은 HCT116 세포주에서 0.6 μM 미만의 EC_{50} 을 나타냈다. 실시예 5 내지 12, 14, 16 내지 17 및 20 내지 27의 표제 화합물들은 A375 세포주에서 0.1 μM 미만의 EC_{50} 을 나타냈다.

[0326] 실시예 4

[0327] 포스포-ERK 세포-기재의 검정

[0328] 화합물을 하기 세포주를 사용한 세포-기재의 포스포-ERK ELISA로 시험하였다:

[0329] HCT116 인간 결장직장 암종 (ATCC)

[0330] A375 인간 악성 흑색종 (ATCC)

[0331] 상기 2가지 세포주 둘다 37°C의 5% CO_2 가습 인큐베이터에서 10% FCS가 보충된 DMEM/F12 (1:1) 배지 (김코)에서 유지하였다.

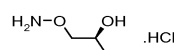
[0332] 세포를 96웰 플레이트에 2,000개 세포/웰로 접종하고, 24시간 후에 이것들을 0.83% DMSO 중 다양한 농도의 화합물에 노출시켰다. 세포를 2시간 또는 24시간 더 성장시키고, 포름알데히드 (최종 2%)로 고정시켜 메탄올로 투과화했다. TBST-3% BSA로 차단한 후, 고정된 세포를 1차 항체 (토끼로부터의 항-포스포 ERK)와 함께 밤새 4°C에서 인큐베이션하였다. 세포를 프로피듐 요오다이드 (DNA 형광 염료)와 함께 인큐베이션하고, 형광 알렉사 플루어(Alexa Fluor) 488 염료 (몰레큘라 프로브즈(Molecular probes))에 접합된 항-토끼 2차 항체를 사용하여 세포의 p-ERK 검출을 수행하였다. 형광을 아쿠멘 익스플로러(Acumen Explorer) (TTP 랩테크(TTP Labtech)), 레이저-스캐닝 마이크로플레이트 세포계측기로 분석하였고, 알렉사 플루어 488 신호를 PI 신호 (세포 수에 비례함)에 대해 표준화하였다.

[0333] EC_{50} 은 기준선과 최대 반응 사이의 절반에 해당하는 신호를 달성하는, 주어진 화합물의 농도로 정의된다. EC_{50} 값은 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)로 계산했다.

[0334] 본 검정에서, 실시예 5 내지 14, 16 내지 17, 20 내지 22 및 24 내지 27의 표제 화합물들은 HCT116 세포주에서 0.1 μM 미만의 EC_{50} 을 나타냈다. 실시예 6 내지 12, 14, 17 및 20 내지 27의 표제 화합물들은 A375 세포주에서 0.1 μM 미만의 EC_{50} 을 나타냈다.

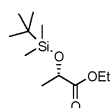
[0335] 히드록실아민의 합성

[0336] (S)-1-아미노옥시-프로판-2-올 히드로클로라이드



[0337]

[0338] 단계 1: (S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로피온산 에틸 에스테르



[0339]

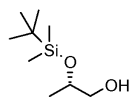
[0340] DCM (200 mL) 중 (S)-(-)-에틸 락테이트 (37.4 g, 0.32 mol)의 용액에 이미다졸 (25.75 g, 0.38 mol) 및 TBSCl (50 g, 0.33 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물로 희석하여 DCM (2×50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하여 건조 (MgSO_4)시키고 진공하에 농축시켜서 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (100%).

^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz) 4.21 (1 H, q, $J = 6.73$ Hz), 4.14-4.01 (2H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.79$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.09$ Hz), 0.80 (9H, s), -0.01 (6H, s).

[0341]

[0342] 단계 2: (S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-1-올

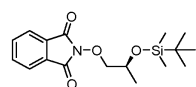


[0343]

[0344] THF (60 mL) 중 2 M LiBH₄ 용액 (2.77 g, 0.13 mol)을 디에틸 에테르 (500 mL) 중 (S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로피온산 에틸 에스테르 (22.75 g, 0.10 mol) 및 메탄올 (5.15 mL, 0.13 mol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 0℃로 냉각시켜 물로 조심스럽게 킨칭시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하여 여액을 디에틸 에테르 (2×50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켜서 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (18.2 g, 97%).

[0345]

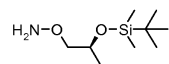
[0346] 단계 3: 2-[(S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로폭시]이소인돌-1,3-디온



[0347]

[0348] THF (200 mL) 중 (S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-1-올 (53.0 g, 0.28 mol), N-히드록시프탈이미드 (47.0 g, 0.29 mol) 및 트리페닐포스핀 (77.9 g, 0.30 mol)의 현탁액에 0℃에서 DIAD (56.8 mL, 0.29 mol)를 적가하였다. 첨가하는 동안에 시약이 용해되었고, 상기 용액은 짙은 적색 색상으로 변했다가 첨가 완료시에 옅은 황색 색상으로 옅어졌다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 중에 재용해하였다. 상기 현탁액을 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜서 조 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0349] 단계 4: O-[(S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로필]히드록실아민



[0350]

[0351] DCM (200 mL) 중 조 2-[(S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로폭시]이소인돌-1,3-디온 (0.28 mol)의 차가운 용액에 0℃에서 메틸 히드라진 (14.74 mol, 0.28 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후에 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 증류 (b.p. 108 내지 112℃ (2 내지 10 mbar))시켜서 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (42.63 g, 에틸 락테이트로부터 74%).

[0352]

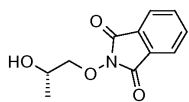
[0353] 단계 5: (S)-1-아미노옥시-프로판-2-올 히드로클로라이드

[0354] O-[(S)-2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로필]-히드록실아민 (6.56 g, 31.9 mmol)을 IMS (20 mL) 중에 용해하여 12 N HCl (2.79 mL, 33.5 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 IPA/디에틸 에테르 (1:1)로부터 결정화하여 표제 화합물을 미세한 백색 침상체로서 수득하였다 (3.2 g, 79%).

[0355]

[0356] (S)-1-아미노옥시프로판-2-올 히드로클로라이드, 대안적인 방법

[0357] 단계 1: 2-((S)-2-히드록시-프로폭시)-이소인돌-1,3-디온



[0358]

[0359] N-히드록시프탈이미드 (250 g, 1.53 mol), 톨루엔 (450 mL), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (24.7 g, 76.6 mmol) 및 (S)-(-)-프로필렌 옥시드 (214.7 mL, 3.07 mol)의 현탁액에 DIPEA (13.3 mL, 76.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소하에 환류하에 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜서 황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 고온의 에틸 아세테이트 중에 용해하여 플래쉬 실리카 플러그 (600 g)에 로딩하고, 생성물을 디에틸 에테르 (4 L)로 용출시켰다. 상기 에테르 용액을 진공하에 농축시켜서 얻은 황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 75℃에서 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해하고, 시클로헥산 (300 mL)을 첨가하였다. 상기 용액이 교반하에 실온으로 냉각되도록 하여 백색 고체가 상기 용액으로부터 결정화되도록 하였다. 상기 결정을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트/헥산 (1:2)으로 세척하였다. 상기 고체를 앞서 기재한 조건으로 재결정화시켜서 생성물을 백색 결정질 고체로서 수득하였다 (233 g, 69%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.89-7.83 (2H, m), 7.81-7.75 (2H, m), 4.22 (1H, dd, J = 11.5, 2.3 Hz), 4.11-4.02 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 11.3, 9.2 Hz), 3.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0360]

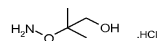
[0361] 단계 2: (S)-1-아미노옥시프로판-2-올 히드로클로라이드

[0362] 2-((S)-2-히드록시프로폭시)-이소인돌-1,3-디온 (20 g, 90.4 mmol) 및 수성 염산 (150 mL, 6 N, 0.9 mol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜서 백색 고체를 수득하였다. 생성된 잔류물을 고온의 IPA/시클로헥산 (10 mL/20 mL)으로부터 결정화하여 생성물 (S)-1-아미노옥시프로판-2-올 히드로클로라이드를 백색 결정질 고체로서 수득하였다 (7.78 g, 67%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.82 (2H, bs), 3.92-3.78 (3H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.2 Hz).

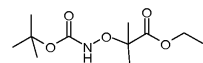
[0363]

[0364] 2-아미노옥시-2-메틸-프로판-1-올 히드로클로라이드



[0365]

[0366] 단계 1: 2-(N-Boc-아미노옥시)이소부티르산 에틸 에스테르



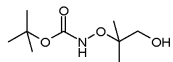
[0367]

[0368] 에탄올 (100 mL) 중 N-Boc-히드록실아민 (5.2 g, 39.05 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (2.63 g, 46.86 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 용액이 형성될 때까지 실온에서 교반하였다. 2-브로모이소부티르산 에틸 에스테르 (6.87 mL, 46.9 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 생성된 오일성 잔류물을 물 (75 mL) 및 디에틸 에테르 사이에 분배하고, 수성 분획물을 디에틸 에테르 (2×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (9.5 g, 99%).

LCMS (방법 C): R_T = 2.55 min, [M+H]⁺ = 248. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 4.20 (q, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (t, 3H).

[0369]

[0370] 단계 2: 2-(N-Boc-아미노옥시)-2-메틸프로판-1-올



[0371]

[0372] 무수 에틸 에테르 (100 mL) 중 2-(N-Boc-아미노옥시)이소부티르산 에틸 에스테르 (2.35 g, 9.5 mmol)의 용액에 0℃에서 질소하에 테트라히드로푸란 중 1.0 M 리튬테트라히드루알루미늄에이트 (17.1 mL, 17 mmol)를 첨가하고,

상기 반응 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 켄칭시키고 실온으로 가온되도록 하였다. 상기 현탁액을 여과하여 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하고 층을 분리하였다. 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.94 g, 99 %).

¹H NMR

(CDCl₃, 400MHz) 3.40 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

[0373]

단계 3: 2-아미노옥시-2-메틸-프로판-1-올 히드로클로라이드

[0374]

무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(N-Boc-아미노옥시)-2-메틸프로판-1-올 (1.94 g, 9.45 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (47.3 mL, 200 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에테르 (3×30 mL)로 연화처리(trituration)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.10 g, 82%).

[0375]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 3.58 (s, 2H), 3.48

(s, 2H), 1.34 (s, 6H).

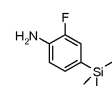
[0376]

아닐린의 합성

[0377]

2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민

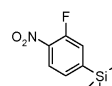
[0378]



[0379]

방법 A, 단계 1: (3-플루오로-4-니트로-페닐)-트리메틸실란

[0380]



[0381]

4-클로로-2-플루오로-1-니트로-벤젠 (97.2 g, 0.55 mol)을 크실렌 (208 mL) 중에 용해하고, 헥사메틸디실란 (306 g, 2.78 mol)을 첨가하였다. 아르곤을 상기 혼합물에 20분 동안 버블링한 후에 Pd(PPh₃)₄ (16.2 g, 14 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 아르곤의 연속 유동하에 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 아르곤이 충전된 벌룬(balloon)을 장착하고, 상기 혼합물을 150℃에서 60시간 더 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 Et₂O로 희석하고 4 cm 실리카 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 추가의 Et₂O로 세척하고, 합한 유기 잔류물을 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 용출액 98:1:1 펜탄:CH₂Cl₂:Et₂O)로 정제하여 오렌지색 오일로서의 표제 화합물 76.7 g 및 또한 혼합된 분획물을 수득하였다. 상기 혼합된 분획물을 합하여 농축시킨 후에 증류 (110℃, 6 mbar)시켜서 표제 화합물 7.2 g을 추가로 수득하였다 (전체적으로 83.9 g, 71%).

[0382]

¹H NMR (DMSO-

d₆) 0.30 (9H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.02 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 11.49, 1.14 Hz), 8.10 (1H, t, J = 7.66 Hz).

[0383]

방법 A, 단계 2: 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민

[0384]

IMS (25 mL) 중 10 중량% 탄소상 팔라듐 (4.0 g)의 슬러리를 IMS (250 mL) 중 (3-플루오로-4-니트로-페닐)-트리메틸실란 (62.0 g, 0.29 mol)의 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 질소로 5회 세정한 후에 수소로 3회 세정하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3 bar 수소 압력하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 질소로 다시 퍼징(purging)한 후에 에틸 아세테이트 세척액을 사용하여 셀라이트(Celite)[®] 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜서 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다 (53.0 g, 정량적).

[0385]

¹H NMR

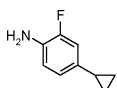
(CDCl₃, 400 MHz) 7.16-7.09 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.75 Hz), 6.81 (1H, t, J = 8.16 Hz), 3.78 (2H, s), 0.26 (9H, s).

[0386]

[0387] 방법 B, 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민

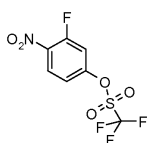
[0388] 무수 THF (750 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-페닐아민 (114 g, 0.6 mol)의 용액에 불활성 대기하에 -78℃에서 헥산 중 1.6 M nBuLi 용액 (1500 mL, 2.4 mol)을 적가하면서 내부 온도는 -60℃ 미만으로 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 TMSCl (256 mL, 2.0 mol)으로 적가 처리하면서 내부 온도는 -60℃ 미만으로 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간의 기간에 걸쳐 0℃로 가온되게 하고 빙냉 2 M HCl (약 1 L)에 부었다. 상기 혼합물을 10 분 동안 격렬하게 교반한 후에 유기 층을 분리하고 물로 세척한 후에 탄산칼륨 포화 용액으로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 농축시켜서 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다 (89 g, 81%).

[0389] 4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아민



[0390]

[0391] 단계 1: 트리플루오로-메탄술폰산 3-플루오로-4-니트로-페닐 에스테르

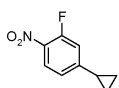


[0392]

[0393] DCM (300 mL) 중 3-플루오로-4-니트로페놀 (12.5 g, 80 mmol) 및 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (26.8 mL, 160 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (44.6 mL, 320 mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온되도록 하고 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물 첨가로 킨칭시키고, 상기 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 물로 세척한 후에 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→40% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (12.8 g, 56% 수율).

[0394] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.39 (1 H, t, J = 8.83 Hz), 8.12 (1 H, dd, J = 11.09, 2.65 Hz), 7.67 (1 H, ddd, J = 9.20, 2.62, 1.52 Hz).

[0395] 단계 2: 4-시클로프로필-2-플루오로-1-니트로-벤젠



[0396]

[0397] 톨루엔 (20 mL) 중 트리플루오로-메탄술폰산 3-플루오로-4-니트로-페닐 에스테르 (5.6 g, 19 mmol), 시클로프로필 보론산 (2.09 g, 23.3 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (1.24 g, 1.5 mmol) 및 2 M 수성 탄산세슘 (30 mL, 60 mmol)의 교반된 현탁액을 탈기시킨 후에 90℃에서 아르곤 대기하에 2.5시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 세척 (물, 염수)한 후에 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 펜탄 중 0%→30% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (2.79 g, 81%).

[0398] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.03 (1 H, t, J = 8.39 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 13.19, 1.91 Hz), 7.16 (1 H, dd, J = 8.61, 1.90 Hz), 2.14-2.05 (1 H, m), 1.21-1.05 (2 H, m), 0.92-0.82 (2 H, m).

[0399] 단계 3: 4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아민

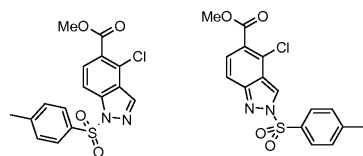
[0400] IMS 중 탄소상 팔라듐 (200 mg, 10 중량%)의 슬러리를 IMS (50 mL) 중 4-시클로프로필-2-플루오로-1-니트로-벤젠 (1.45 g, 8 mmol)의 탈기된 용액에 첨가하고, 대기를 배기시켰다가 질소로 다시 충전한 후에 다시 배기시키고 수소로 다시 충전하였다. 상기 반응 혼합물을 1 기압의 수소하에 실온에서 24시간 동안 교반한 후에 셀라이트® 패드를 통해 여과한 후에 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 얻

은 자주색 잔류물로서 수득하였다 (1.19 g, 98%).

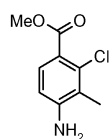
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6.72-6.63 (3 H, m), 3.56 (2 H, s), 1.83-1.75 (1 H, m), 0.93-0.82 (2 H, m), 0.59-0.54 (2 H, m).

[0402] 중간체 헤테로시클릭 코어의 합성

[0403] 4-클로로-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 및 4-클로로-2-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르



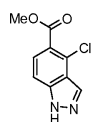
[0405] 단계 1: 4-아미노-2-클로로-3-메틸-벤조산 메틸 에스테르



[0407] 톨루엔 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 4-아미노-2-클로로-3-메틸-벤조산 (0.64 g, 3.45 mmol)의 현탁액에 0℃에서 트리메틸실릴디아조메탄 (3.45 mL, 헥산 중 2 M, 6.90 mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였고, 이 동안에 시약이 용해되었다. 상기 반응 혼합물을 아세트산 (1 mL) 첨가로 퀵칭시킨 후에 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.66 g, 96%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 2.26 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[0409] 단계 2: 4-클로로-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르



[0411] 아세트산 (100 mL) 중 4-아미노-2-클로로-3-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (5.29 g, 26.5 mmol)의 용액에 이소아밀 니트라이트 (3.9 mL, 29.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에 3시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (2.26 g, 40%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 3.97 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s).

[0413] 단계 3: 4-클로로-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 및 4-클로로-2-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르

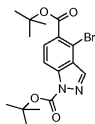
[0414] THF (20 mL) 중 4-클로로-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 (1 g, 4.74 mmol)의 용액에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (1.0 g, 5.2 mmol), 트리에틸아민 (0.8 mL, 5.7 mmol) 및 DMAP (촉매)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이 동안에 백색 침전물이 형성되었다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 시클로헥산 중 0%→80% 에틸

아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (1.51 g, 82%). ^1H NMR에서는 상기 생성물이 이성질체의 1:1 혼합물인 것으로 나타났다.

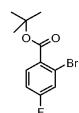
LCMS (방법 B): $R_T = 4.02$ min, $[\text{M}-$

$\text{H}]^+ = 363$.

4-브로모-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르



단계 1: 2-브로모-4-플루오로-벤조산 tert-부틸 에스테르

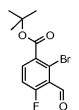


디클로로메탄 (500 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-벤조산 (28.5 g, 0.13 mol)의 현탁액에 실온에서 옥살릴 클로라이드 (11.35 mL, 0.26 mmol)를 첨가한 후에 DMF (0.05 mL, 촉매, 경고: 격렬한 기체 방출)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (500 mL) 중에 용해한 후에 tert-부탄올 (28.5 g, 0.26 mol) 및 피리딘 (20.5 g, 0.26 mol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후에 이것을 DCM으로 희석하여 세척 (1 M 수성 수산화나트륨, 물, 0.1 M 수성 HCl, 물)하여 건조 (Na_2SO_4)시키고 여과하고 진공하에 농축시켜서 황색 오일을 수득하였다. 조 오일로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→20% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (15.2 g, 42%).

^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.76-7.73 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.36, 2.53$ Hz), 7.05 (1H, ddd, $J = 8.70, 7.73, 2.53$ Hz), 1.60 (9H, s).

단계 2: 2-브로모-4-플루오로-3-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르

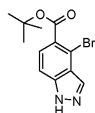


THF (100 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-벤조산 tert-부틸 에스테르 (10.0 g, 36 mmol)의 용액에 -78°C 에서 질소 대기하에 리튬 디이소프로필아미드 (1.8 M 용액, 20 mL, 36 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1.25시간 동안 교반한 후에 DMF (10 mL)를 첨가하고, 이후에 10분 더 교반한 후에 아세트산 (3 mL)으로 켄칭시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하여 유기 층을 분리하고 염수로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 황색 오일을 수득하였고, 이것은 방치시에 결정화되었다. 조 생성물을 시클로헥산 중에서 연화처리하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (6.8 g, 62%).

^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 10.38 (1H, s), 7.80-7.73 (1H, m), 7.17 (1H, t, $J = 9.09$ Hz), 1.62 (9H, s).

단계 3: 4-브로모-1H-인다졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르



2-브로모-4-플루오로-3-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르 (4.25 g, 14 mmol), DME (25 mL) 및 히드라진 수화

물 (15 mL)의 2상 용액을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 생성물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하여 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (4.1 g, 100%).

[0429] LCMS (방법 B) R_T = 3.63 min, [M + CH₃CN + H]⁺ = 338/340, [M-H]⁻ = 295/297.

[0430] 단계 4: 4-브로모-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르

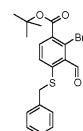
[0431] DCM (30 mL) 중 4-브로모-1H-인다졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.0 g, 10 mmol) 및 트리에틸아민 (1.53 mL, 11 mmol)의 용액에 디-tert-부틸-디카르보네이트 (2.4 g, 11 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM으로 희석하여 세척 (포화 수성 NaHCO₃, 물)하고 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 황색/오렌지색 오일을 수득하였고, 이것은 방치시에 결정화되었다. 조 생성물을 펜탄 중에서 연화처리하여 표제 화합물을 회백색/황색 고체로서 수득하였다 (1.8 g, 45%).

[0432] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.29 (1H, s), 8.18-8.10 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.74 Hz), 1.70 (9H, s), 1.63 (9H, s).

[0433] 4-브로모-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0434] 단계 1: 4-벤질술폰아닐-2-브로모-3-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르



[0435] THF (20 mL) 중 칼륨 tert-부톡시드 (318 mg, 2.84 mmol)의 용액에 질소 대기하에 벤젠 메탄 티올 (332 μl, 2.84 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 2-브로모-4-플루오로-3-포르밀-벤조산 tert-부틸 (860 mg, 2.84 mmol)을 첨가하고, 30분 더 계속 교반한 후에 NH₄Cl 포화 수용액으로 킨칭시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하여 유기 층을 분리하고 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.15 g, 100%).

[0436] ¹H NMR (CDCl₃) 10.57 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.44 Hz), 7.40-7.25 (6H, m), 4.17 (2H, s), 1.61 (9 H, s).

[0437] 단계 2: 4-브로모-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0438] DCM (15 mL) 중 4-벤질술폰아닐-2-브로모-3-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르 (1.15 g, 2.82 mmol)의 차가운 (0℃) 용액에 술폰릴 클로라이드 (453 μl, 5.64 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 THF (×2)로 공비증류시킨 후에 THF (7 mL) 중 에 용해하였다. 생성된 용액을 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 메탄올 중 암모니아의 용액 (2 M, 15 mL)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 차가운 상태로 30분 동안 교반한 후에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 중에 부분적으로 용해하였다. 상기 에테르계 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 펜탄 중 0%→10% 디에틸 에테르 구배)를 실시하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (523 mg, 59%).

[0439] ¹H NMR (CDCl₃) 9.13 (1H, d, J = 0.88 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.36, 0.97 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.37 Hz), 1.61 (9 H, s).

[0441]

[0442] 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산



[0443]

[0444] 단계 1: 2,3-디플루오로-4-메틸-벤조산 tert-부틸 에스테르

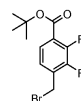


[0445]

[0446] tert-부탄올 (500 mL) 중 2,3-디플루오로-4-메틸-벤조산 (20.0 g, 116 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (25.0 g, 116 mmol) 및 DMAP (2.0 g, 16.4 mmol)의 혼합물을 45℃에서 5시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Et₂O 중에 연화처리하고 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜서 잔류물을 수득하였고, 이것을 에틸 아세테이트 및 1 M 염산 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하여 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켜서 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (17.3 g, 65%).

[0447] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.51 (1 H, ddd, J = 8.3, 6.6, 1.9 Hz), 6.95 (1 H, m), 2.33 (3 H, d, J = 2.3 Hz), 1.59 (9 H, s).

[0448] 단계 2: 4-브로모메틸-2,3-디플루오로-벤조산 tert-부틸 에스테르

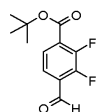


[0449]

[0450] 사염화탄소 (250 mL) 중 2,3-디플루오로-4-메틸-벤조산 tert-부틸 에스테르 (17.3 g, 75.9 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (13.5 g, 75.9 mmol)의 용액을 10분 동안 탈기시켰다. AIBN (1.2 g, 7.32 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 환류하에 18시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜서 잔류물을 수득하였고, 이것으로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→10% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (16.7 g, 25%의 출발 물질로 오염됨).

[0451] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.61 (1 H, ddd, J = 8.3, 6.4, 2.1 Hz), 7.18 (1 H, ddd, J = 8.1, 6.4, 1.8 Hz), 4.49 (2 H, d, J = 1.3 Hz), 1.59 (9 H, s).

[0452] 단계 3: 2,3-디플루오로-4-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르

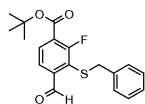


[0453]

[0454] DMSO (80 mL) 및 DCM (40 mL) 중 4-브로모메틸-2,3-디플루오로-벤조산 tert-부틸 에스테르 (12.9 g, 42.1 mmol)의 용액에 0℃에서 트리메틸아민 N-옥사이드 (3.4 g, 45.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 빙수 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하여 염수로 2회 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→10% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (4.34 g, 43%).

[0455] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 10.38 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 7.71 (1 H, dddd, J = 7.4, 5.6, 1.7, 0.8 Hz), 7.63 (1 H, ddd, J = 7.4, 5.6, 1.5 Hz), 1.61 (9 H, s).

[0456] 단계 4: 3-벤질술폰닐-2-플루오로-4-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르



[0457]

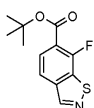
[0458] 무수 THF (80 mL) 중 칼륨 tert-부톡시드 (2.0 g, 17.9 mmol)의 용액에 벤질 메르캅탄 (2.1 mL, 17.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에 -30℃로 냉각시켰다. 무수 THF (20 mL) 중 2,3-디플루오로-4-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르 (4.34 g, 17.9 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하고, 생성된 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반한 후에 물 첨가로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켜서 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (6.2 g, 100%).

¹H NMR

(CDCl₃, 400MHz) 10.20 (1 H, d, J = 0.6 Hz), 7.84 (1 H, ddd, J = 8.0, 6.8, 0.7 Hz), 7.59 (1 H, dd, J = 8.0, 0.9 Hz), 7.19 (3 H, m), 7.05 (2 H, m), 4.07 (2 H, s), 1.63 (9 H, s).

[0459]

[0460] 단계 5: 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0461]

[0462] DCM (100 mL) 중 3-벤질술폰닐-2-플루오로-4-포르밀-벤조산 tert-부틸 에스테르 (6.20 g, 17.9 mmol)의 용액에 술폰릴 클로라이드 (2.9 mL, 35.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 톨루엔으로 2회 공비증류한 후에 THF (50 mL) 중에 취하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고, 메탄올 중 2 M 암모니아 용액 (100 mL)을 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 탄산수소나트륨 포화 수용액 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하여 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 펜탄 중 0%→10% Et₂O 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (2.96 g, 65%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.93 (1 H, dd, J = 4.1, 0.5 Hz), 7.91 (1 H, ddd, J =

8.3, 5.8, 0.5 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 1.64 (9 H, s).

[0463]

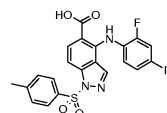
[0464] 단계 6: 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산

[0465] DCM (10 mL) 중 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 4.0 mmol)의 용액에 물 (0.2 mL) 및 TFA (10 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 공비증류시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (788 mg, 100%).

[0466] LCMS (방법 B): R_T = 2.86 min, [M-H]⁻ = 196.

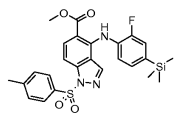
[0467] 페닐아미노산의 합성

[0468] 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술폰닐)-1H-인다졸-5-카르복실산



[0469]

[0470] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술폰닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르



[0471]

[0472]

4-클로로-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 및 2-[1-클로로-1-[3-메틸-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-피라졸-4-일]-메트-(Z)-일리텐]-부트-3-에노산 메틸 에스테르 (1.1 g, 3.0 mmol), 2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아민 (0.61 g, 3.3 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로필 비페닐 (0.28 g, 0.60 mmol), 인산칼륨 (0.70 g, 3.3 mmol) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (87 mg, 0.15 mmol)을 톨루엔 (5 mL) 중에 현탁하고, 생성된 혼합물을 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 105℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 염산 (1 M, 5 mL) 첨가로 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산 중 0%→100% DCM 구배)를 실시하여 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.78 g, 50%). ¹H NMR에서는 상기 생성물이 단일 이성질체인 것으로 나타났다.

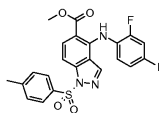
LCMS (방법 B): R_T =

5.22 min, [M+H]⁺ = 512.

[0473]

[0474]

단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르



[0475]

[0476]

DCM (3 mL) 중 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 (0.56 g, 1.1 mmol)의 용액에 0℃에서 DCM 중 일염화요오드의 용액 (2.2 mL, 1 M, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물 (10 mL) 첨가로 켄칭시킨 후에 포화 수성 티오황산나트륨 용액 (10 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 시클로헥산 중 0%→100% DCM 구배)를 실시하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.51 g, 83%).

[0477]

LCMS (방법 B): R_T = 4.87 min, [M+H]⁺ = 566.

[0478]

단계 3: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산

[0479]

톨루엔 (5 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 (0.51 g, 0.91 mmol)의 용액에 비스(트리부틸주석) 옥시드 (0.92 mL, 1.8 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 환류하에 48시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→10% 메탄올 구배)를 실시하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.46 g, 92%).

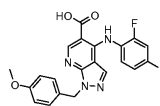
LCMS (방법 B): R_T = 4.27 min, [M+H]⁺

= 552.

[0480]

[0481]

4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산



[0482]

[0483]

단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르

4-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르 (1.8 g, 5.2 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린 (1.5 g, 6.3 mmol)을 디옥산 (20 mL) 중에 용해하고, 생성된 혼합물을 환류하에 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획물을 소수성 프리트를 통해 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→30% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.56 g, 56%).

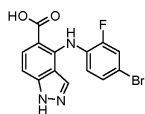
LCMS (방법 B): $R_T = 4.78$ min, $[M+H]^+ = 547$.

단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산

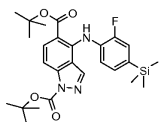
IMS (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르 (380 mg, 0.71 mmol)의 현탁액에 수산화나트륨 수용액 (1.78 mL, 1 M, 1.78 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 65°C에서 2시간 동안 가열하였고, 이 시간 동안에 모든 고체가 용해되었다. 휘발성 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 용액을 수성 염산 (1 M)의 조심스러운 첨가로 pH 약 3으로 산성화하여 침전물이 형성되게 하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공하에 45°C에서 건조시켜서 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (360 mg, 100%).

LCMS (방법 B): $R_T = 3.84$ min, $[M+H]^+ = 519$.

4-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산



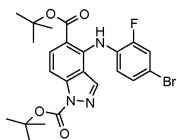
단계 1: 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-인다졸 1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르



톨루엔 (20 mL) 중 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (1.2 g, 6.5 mmol)의 용액을 4-브로모-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 5.0 mmol), Pd₂dba₃ (114 mg, 2.5 mol%), 크산트포스 (144 mg, 5 mol%) 및 삼염기성 인산칼륨 (1.49 g, 7 mmol)의 혼합물에 질소하에 첨가하였다. 대기를 배기시켜 질소로 재충전한 후에, 상기 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, HM-N상의 건조 로딩, 시클로헥산 중 0%→10% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 오렌지색 고무로써 수득하였다 (1.9 g, 76%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.03 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 9.03 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 9.00, 0.83 Hz), 7.28-7.18 (4H, m), 1.68 (9H, s), 1.63 (9H, s), 0.28 (9H, s).

단계 2: 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르



– 53 –

[0498] DCM (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (850 mg, 1.7 mmol)의 용액에 -15℃에서 N-브로모숙신이미드 (303 mg, 1.7 mmol)를 DCM (3 mL) 중의 용액으로서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 -15℃에서 1.25시간 동안 교반한 후에 DCM을 첨가하고, 상기 용액을 세척 (포화 수성 NaHCO₃ 및 이후 물)하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→10% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (790 mg, 92%).

[0499] LCMS (방법 B) R_T = 5.41 min, [M + CH₃CN + Na]⁺ = 569/571.

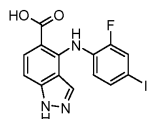
[0500] 단계 3: 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산

[0501] DCM (5 mL) 중 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (420 mg, 0.83 mmol)의 용액에 TFA (1.2 mL, 16.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (232 mg, 80%).

LCMS (방법 B): R_T = 3.22

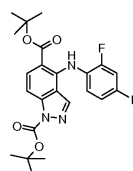
[0502] min, [M+H]⁺ = 350/352.

[0503] 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산



[0504]

[0505] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르



[0506]

[0507] DCM (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (1.07 g, 2.14 mmol)의 용액에 0℃에서 일염화요오드를 DCM 중의 용액 (4.2 mL, 1 N, 4.2 mmol)으로서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 후에 포화 수성 티오황산나트륨 용액 (10 mL)으로 희석하고 DCM (2×10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% DCM 구배)를 실시하여 표제 화합물을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다 (611 mg, 52%).

LCMS (방법 B): R_T = 5.48

[0508] min, [M+H]⁺ = 554.

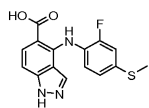
[0509] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산

[0510] DCM (5 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-인다졸-1,5-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (611 mg, 1.10 mmol)의 용액에 TFA (1.2 mL, 16.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (367 mg, 84%).

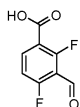
LCMS (방법 B): $R_T = 3.23$ min,

[M+H]⁺ = 398.

4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산



단계 1: 2,4-디플루오로-3-포르밀-벤조산

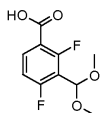


THF (50 mL) 중 TMEDA (10.5 mL, 70 mmol)의 용액을 < -80℃로 냉각시키고, sec-부틸리튬 (50 mL, 70 mmol)으로 처리하였다. THF 중 2,4-디플루오로벤조산 (5.0 g, 31.6 mmol)의 용액을 적가하면서 온도를 -80℃ 미만으로 유지하였다. 상기 반응 혼합물이 -75℃로 가온되도록 하여 DMF (15 mL)를 처리한 후에 상기 혼합물이 0℃로 가온되도록 한 후에 상기 반응물을 물로 킨칭시켰다. 수성 층을 분리하고 pH 약 2로 산성화 (진한 HCl)하고 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 시클로헥산/디에틸 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (670 mg, 11%).

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) 10.40 (1 H, s), 8.31 (1 H, ddd, J = 8.96, 8.02, 6.08 Hz), 7.12 (1 H, td, J = 9.09, 1.42 Hz).

단계 2: 3-디메톡시메틸-2,4-디플루오로-벤조산

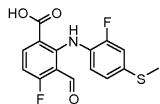


메탄올 (20 mL) 중 2,4-디플루오로-3-포르밀-벤조산 (670 mg, 3.6 mmol) 및 염화암모늄 (1.15 g, 21.6 mmol)의 혼합물을 환류하에 18시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 부분적으로 용해한 후에 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (747 mg, 89% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.95 (1 H,

td, J = 8.55, 6.32 Hz), 5.62 (1 H, s), 3.38 (6 H, s).

단계 3: 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-3-포르밀-벤조산



THF (15 mL) 중 2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐 아민 (1.55 g, 9.9 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액에 LHMDs (9.9 mL, hexan 중 1.0 M 용액, 9.9 mmol)를 적가하면서 온도가 -65℃ 미만으로 유지되도록 하였다. 30분 동안 교반한 후, THF (15 mL) 중 3-디메톡시메틸-2,4-디플루오로-벤조산 (700 mg, 3.0 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 차가운 상태로 3시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온되도록 하고 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수성 염화암모늄 첨가로 킨칭시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하여 pH 1로 산성화 (진한 HCl)한 후에 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (105 mg, 10% 수율).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.26-10.23

(2 H, m), 8.04 (1 H, dd, J = 8.76, 6.31 Hz), 7.03-6.96 (2 H, m), 6.91 (1 H, d, J = 1.96 Hz), 6.65 (1 H, dd, J = 10.02, 8.77 Hz), 2.42 (3 H, s).

[0525]

[0526]

단계 4: 4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산

[0527]

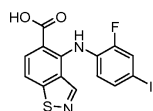
DME (5 mL) 중 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-3-포르밀-벤조산 (105 mg, 0.32 mmol)의 현탁액에 히드라진 수화물 (5 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 휘발성 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 진한 HCl로 산성화하면서 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (85 mg, 82%).

[0528]

LCMS (방법 B) R_T 3.12 [M+H]⁺ 318.

[0529]

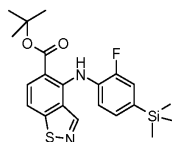
4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산



[0530]

[0531]

단계 1: 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0532]

[0533]

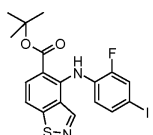
톨루엔 (5 mL) 중 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (340 mg, 1.43 mmol), 4-브로모-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (449 mg, 1.43 mmol), Pd₂dba₃ (65 mg, 0.07 mmol), 크산트포스 (83 mg, 0.14 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (455 mg, 2.14 mmol)의 용액을 탈기시킨 후에 상기 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 헥산 중 2.5%→5% 디에틸 에테르 구배)를 실시하여 표제 화합물을 짙은 색상의 오일로서 수득하였다 (465 mg, 78%).

[0534]

LCMS (방법 B): R_T = 5.76 min, [M+H]⁺ = 417.

[0535]

단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸 5-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0536]

[0537]

DCM (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (416 mg, 1.0 mmol)의 용액에 -78℃에서 일염화요오드를 DCM 중의 용액 (2.0 mL, 1 M, 2.0 mmol)으로서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후에 포화 수성 티오황산나트륨 용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시키고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다 (459 mg, 98%).

[0538]

LCMS (방법 B): R_T = 5.32 min, [M+H]⁺ = 471.

[0539]

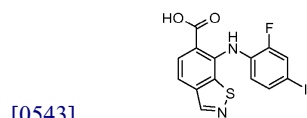
단계 3: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸 5-카르복실산

[0540]

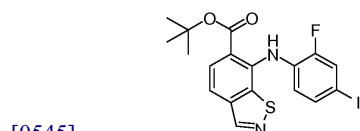
DCM (20 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (445 mg, 0.95 mmol)의 용액에 물 (0.1 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃로 냉각시켜 TFA (20 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (×2)과 공비증류시켜서 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (392 mg, 100%).

[0541] LCMS (방법 B): $R_T = 3.97 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 415$.

[0542] 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산



[0544] 단계 1: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0546] 무수 THF (25 mL) 중 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.26 g, 5.0 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도-페닐아민 (1.18 g, 5.0 mmol)의 용액에 -78°C 에서 헥산 중 1.0 M LHMS 용액 (10.0 mL, 10.0 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 후에 30분 동안 교반하고, 이 후에 염화암모늄 포화 수용액의 첨가로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 물로 세척한 후에 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→10% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (717 mg, 30%).

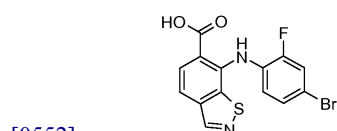
[0547] LCMS (방법 B): $R_T = 5.14 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 471$.

[0548] 단계 2: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산

[0549] DCM (5 mL) 중 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (710 mg, 1.51 mmol)의 용액에 물 (0.15 mL) 및 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 톨루엔으로 공비증류시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (571 mg, 91%).

[0550] LCMS (방법 B): $R_T = 3.95 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 415$.

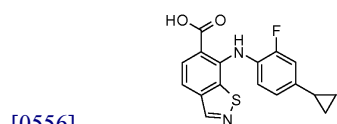
[0551] 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산



[0553] 무수 THF (20 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-페닐아민 (1.05 g, 5.55 mmol)의 용액에 -78°C 에서 헥산 중 1.0 M LHMS 용액 (8.3 mL, 8.3 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 무수 THF (20 mL) 중 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (547 mg, 2.78 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반한 후에 실온이 되도록 하여 18시간 동안 교반하고, 이후에 1 M 수성 HCl (약 50 mL)의 첨가로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→10% MeOH 구배)를 실시하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (584 mg, 58%).

[0554] LCMS (방법 B): $R_T = 3.76 \text{ min}$, $[M-H]^- = 365/367$.

[0555] 7-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산



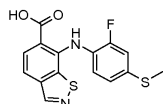
[0557] 무수 THF (10 mL) 중 4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아민 (445 mg, 2.94 mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산 중 1.0 M LHMDs 용액 (4.4 mL, 4.4 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 무수 THF (10 mL) 중 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (290 mg, 1.47 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후에 실온이 되도록 하여 18시간 동안 교반하고, 이후에 1 M 수성물의 첨가로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (155 mg, 32%).

LCMS (방법 B): R_T = 3.79 min, [M+H]⁺

=329.

[0558]

[0559] 7-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산



[0560]

[0561] 무수 THF (15 mL) 중 2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아민 (628 mg, 4.0 mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산 중 1.0 M LHMDs 용액 (6.0 mL, 6.0 mmol)을 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 무수 THF (15 mL) 중 7-플루오로-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (394 mg, 2.0 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후에 실온이 되도록 하여 18시간 동안 교반하고, 이후에 1 M 수성 HCl (약 50 mL) 첨가로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하여 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→10% MeOH 구배)를 실시하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 30%).

[0562]

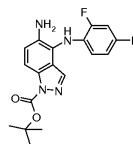
LCMS (방법 B): R_T = 3.67 min, [M+H]⁺ = 335

[0563]

5-아미노-4-아닐리노 인다졸 중간체의 합성

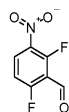
[0564]

5-아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0565]

[0566] 단계 1: 2,6-디플루오로-3-니트로-벤즈알데히드



[0567]

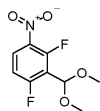
[0568] 5℃로 냉각시킨 교반 중인 69% 질산 (6.48 mL, 93.59 mmol)에 진한 황산 (4.16 mL, 78.11 mmol)을 적가하면서, 내부 온도는 8℃ 미만으로 유지시켰다. 첨가 완료 후에 교반을 15분 동안 계속하였다. 이 혼합물을 진한 황산 (50 mL) 중 2,6-디플루오로벤즈알데히드 (10 g, 70.37 mmol)의 용액에 적가하면서, 내부 온도는 10℃ 미만으로 유지시켰다. 첨가 완료 후에 상기 혼합물을 5℃에서 15분 동안 교반한 후에 90분에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 상기 반응 혼합물을 빙수 (400 mL)에 붓고, 생성된 고체를 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 수득하였다 (9.27 g, 70%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 10.21 (1

[0569]

H, t, J = 1.02 Hz), 8.52 (1 H, ddd, J = 9.38, 8.60, 5.51 Hz), 7.51 (1 H, td, J = 9.53, 1.76 Hz).

[0570] 단계 2: 2-디메톡시메틸-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠

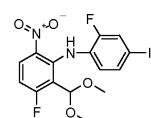


[0571]

[0572] 2,6-디플루오로-3-니트로-벤즈알데히드 (9.0 g, 48.1 mmol), p-톨루엔술폰산 일수화물 (183 mg, 0.962 mmol), 트리메틸오르토포르메이트 (3.5 mL, 32.4 mmol) 및 메탄올 (200 mL)의 용액을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (250 mL) 중에 용해하고, 물 (200 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL)의 혼합물로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 수득하였다 (10.83 g, 97%).

[0573]

[0574] 단계 3: (2-디메톡시메틸-3-플루오로-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민

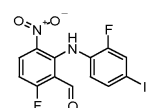


[0575]

[0576] 무수 THF (30 mL) 중 2-플루오로-4-요오도-아닐린 (2.24 g, 9.43 mmol)의 용액에 질소 대기하에 헥산 중 1 M LHMDS (18 mL, 1 M, 18.0 mmol)를 첨가하면서, 내부 온도는 -65°C 미만으로 유지시켰다. 첨가 완료 후에 상기 반응 혼합물을 30분 동안 -70°C에서 교반하였다. 무수 THF (20 mL) 중 2-디메톡시메틸-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 (2.0 g, 8.58 mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하면서, 내부 온도는 -68°C 미만으로 유지시켰다. 첨가 완료 후에 상기 반응 혼합물을 30분 동안 -70°C에서 교반한 후에 실온으로 가온되도록 하고 22시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 켄칭시키고 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공하에 최소 부피로 농축시키고 시클로헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다 (2.18 g, 56%).

[0577]

[0578] 단계 4: 6-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-3-니트로-벤즈알데히드

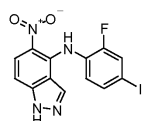


[0579]

[0580] THF (10 mL) 중 (2-디메톡시메틸-3-플루오로-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 (1.0 g, 2.22 mmol)의 교반된 용액에 4 M HCl 용액을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후에 THF를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (20 mL)로 희석하여 침전물을 생성하였다. 상기 고체 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 수득하였다 (864 mg, 96%).

[0581]

[0582] 단계 5: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(5-니트로-1H-인다졸-4-일)-아민



[0583]

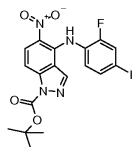
[0584] DME (15 mL) 중 6-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-3-니트로-벤즈알데히드 (864 mg, 2.14 mmol)의 교반된 용액에 히드라진 수화물 (10 mL)을 실온에서 서서히 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 상기 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과에 의

해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 수득하였다 (839 mg, 98%).

[0585] LCMS (방법 B): $R_T = 3.61$ min, $[M+H]^+ = 399$.

[0586] 단계 6: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-니트로-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0587]



[0588] 디클로로메탄 중 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(5-니트로-1H-인다졸-4-일)-아민 (839 mg, 2.11 mmol) 및 트리에틸아민 (0.323 mL, 2.32 mmol)의 현탁액에 디-tert-부틸 디-카르보네이트 (552 mg, 2.53 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가로, 디-tert-부틸 디-카르보네이트 (275 mg, 1.26 mmol) 및 DMAP (25 mg, 10 mol%)를 첨가하고, 상기 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하여 포화 수성 NaHCO_3 (100 mL)으로 희석한 후에 물 (100 mL)로 희석한 후에 염수 (100 mL)로 희석하고, 이후에 건조 (Na_2SO_4)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→35% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 수득하였다 (739 mg, 70%).

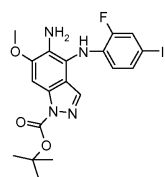
[0589] LCMS (방법 B): $R_T = 4.57$ min, $[M-\text{Boc}+H]^+ = 399$.

[0590] 단계 7: 5-아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0591] 물 (35 mL) 중 나트륨 디티오나이트 (978 mg, 4.21 mmol) 및 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-니트로-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (700 mg, 1.4 mmol)의 현탁액을 THF:디옥산의 1:1 혼합물 (34 mL)로 처리하고, 상기 균질한 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 나트륨 디티오나이트 (978 mg, 4.21 mmol)를 첨가하고, 20시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨의 첨가로 염기성화한 후에 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (758 mg, 정량적).

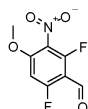
[0592] LCMS (방법 B) $R_T = 4.09$ min, $[M+H]^+ = 469$.

[0593] 5-아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0594]

[0595] 단계 1: 2,6-디플루오로-4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드

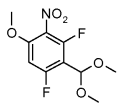


[0596]

[0597] 차가운 (-5°C) 질산 (2.7 mL)의 용액에 진한 황산 (1.75 mL, 32 mmol)을 적가하면서, 온도는 5°C 미만으로 유지시켰다. 상기 용액을 15분에 걸쳐 황산 (20 mL) 중 2,6-디플루오로-4-메톡시 벤즈알데히드 (5.0 g, 29 mmol)의 냉각된 용액에 첨가하면서, 온도는 5°C 미만으로 유지시켰다. 0°C 에서 2시간 동안 교반한 후에 오렌지색 용액을 얼음에 붓고, 형성된 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (6.33 g, 100%).

[0598] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 10.20 (1 H, t, $J = 1.17$ Hz), 6.69 (1 H, dd, $J = 11.68, 1.93$ Hz), 4.03 (3 H, s).

[0599] 단계 2: 2-디메톡시메틸-1,3-디플루오로-5-메톡시-4-니트로-벤젠



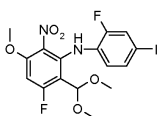
[0600]

[0601] 메탄올 (30 mL) 중 2,6-디플루오로-4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (6.3 g, 29 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (110 mg, 0.58 mmol)의 혼합물을 환류하에 18시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (6.52 g, 85%).

¹H

[0602] NMR (CDCl₃) 6.59 (1 H, dd, J = 11.48, 2.08 Hz), 5.52 (1 H, s), 3.93 (3 H, s), 3.45 (6 H, s).

[0603] 단계 3: (2-디메톡시메틸-3-플루오로-5-메톡시-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민



[0604]

[0605] THF (20 mL) 중 2-플루오로-4-요오도-페닐 아민 (2.97 g, 12.5 mmol)의 차가운 (-78°C) 용액에 LHMDs (24 mL, 헥산 중 1.0 M 용액, 24 mmol)를 적가하면서 온도는 -65°C 미만으로 유지시켰다. 30분 동안 교반한 후, THF (20 mL) 중 2-디메톡시메틸-1,3-디플루오로-5-메톡시-4-니트로-벤젠 (3.0 g, 11.4 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 차가운 (-78°C) 상태로 1시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온되도록 하고 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수성 염화암모늄 첨가로 켄칭시키고 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 오렌지색 고체를 수득하였다. 조 오렌지색 고체를 디에틸 에테르 중에서 연화처리하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (4.2 g, 77%).

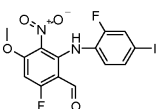
¹H NMR (CDCl₃) 7.36 (1 H, dd, J =

10.09, 1.93 Hz), 7.28-7.17 (2 H, m), 6.59 (1 H, t, J = 8.62 Hz), 6.44 (1 H, d, J = 11.47 Hz),

5.49 (1 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.39 (6 H, s).

[0606]

[0607] 단계 4: 6-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드



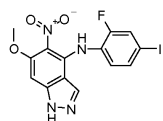
[0608]

[0609] 디에틸 에테르 (70 mL) 및 4 M HCl (50 mL) 중 (2-디메톡시메틸-3-플루오로-5-메톡시-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 (4.2 g, 8.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (3.1 g, 82%).

LCMS (방법 B) R_T = 4.00

[0610] 분자 이온 없음.

[0611] 단계 5: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(6-메톡시-5-니트로-1H-인다졸-4-일)-아민



[0612]

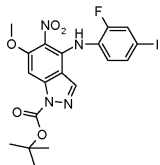
[0613] 히드라진 수화물 (10 mL) 및 DME (10 mL) 중 6-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (1.5 g, 3.46 mmol)의 2상 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔류물을 물로 처리하고, 생성된 고체 침전물을 여과에 의해

수집하여 적색/오렌지색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 IMS로부터 재결정화하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (956 mg, 64%).

LCMS (방법 B) $R_T =$

3.62 min, $[M+H]^+ = 429$ $[M-H]^- = 427$.

단계 6: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-5-니트로-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



DCM (10 mL) 중 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(6-메톡시-5-니트로-1H-인다졸-4-일)-아민 (900 mg, 2.1 mmol)의 현탁액을 디-tert-부틸-디카르보네이트 (550 mg, 2.5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.321 mL, 4.6 mmol) 및 DMF (2 mL)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반한 후에 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 탄산수소나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0% → 15% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (534 mg, 48%).

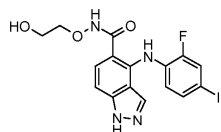
1H NMR ($CDCl_3$) 7.84 (1 H, s), 7.52 (1 H, dd, $J = 9.63, 1.90$ Hz), 7.47 (1 H, s), 7.43-7.38 (1 H, m), 7.29 (1 H, d, $J = 0.78$ Hz), 6.91 (1 H, t, $J = 8.40$ Hz), 4.02 (3 H, s), 1.70 (9 H, s).

단계 7: 5-아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

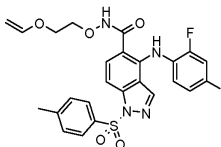
물 (10 mL) 중 나트륨 디티오나이트 (524 mg, 3.48 mmol) 및 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-5-니트로-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (434 mg, 0.87 mmol)의 현탁액을 THF:디옥산의 1:1 혼합물 (10 mL)로 처리하였다. 상기 균질한 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 첨가로 염기성화한 후에 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (300 mg, 73%).

LCMS (방법 B) R_T 4.16 min, $[M+H]^+ = 499$ $[M-H]^- = 497$.

실시예 5: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



방법 A, 단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



DMF (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (0.58 g, 1.05 mmol)의 용액에 EDCI (0.22 g, 1.1 mmol)를 첨가한 후에 HOBt (0.16 g, 1.1 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 0-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (0.12 g, 1.1 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 16시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척한 후에 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)

4)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다 (439 mg, 66%).

[0627] LCMS (방법 B): $R_T = 4.40$ min, $[M+H]^+ = 637$.

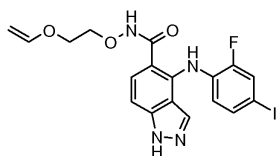
[0628] 방법 A, 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

[0629] 메탄올 (3 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (200 mg, 0.31 mmol)의 용액에 염산 (1 mL, 1 N)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 TFA (2 mL) 중에 용해하였다. 상기 반응 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 가열한 후에 50℃에서 16시간 동안 가열한 후, 이것을 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 분획물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 역상 정제용 HPLC (10%→95% 아세토니트릴/물 + 0.1% 포름산의 구배, 페노믹스 게미니(Phenominex gemini) PhC6, 5 마이크로미터, 250×20 mm)를 실시하였다. 수득된 생성물을 에틸 아세테이트 (5 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하고, 합한 유기물을 염수 (20 mL)로 세척하여 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (14 mg, 10%).

LCMS (방법 A): $R_T = 8.31$ min, $[M+H]^+ = 457$. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 13.19 (1H, s), 11.60 (1H, s), 9.93 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J = 10.31, 1.93$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.70$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.56$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.77$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 8.64$ Hz), 4.68 (1H, s), 3.85 (2H, t, $J = 4.92$ Hz), 3.60-3.52 (2H, m).

[0630]

[0631] 방법 B, 단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시에톡시)-아미드



[0632]

[0633] DMF (50 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2.14 g, 5.39 mmol) 및 O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (668 mg, 6.50 mmol)의 용액에 EDCI (1.14 g, 5.93 mmol), HOBt (0.80 g, 5.93 mmol) 및 DIPEA (1 mL, 5.93 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 중에 용해하여 수성 포화 탄산수소나트륨 용액 (300 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (1.85 g, 71%).

[0634] LCMS (방법 B): $R_T = 3.52$ min, $[M-H]^- = 481$.

[0635] 방법 B, 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시에톡시)-아미드

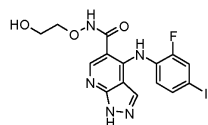
[0636] 메탄올 (40 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시에톡시)-아미드 (1.85 g, 3.84 mmol)의 용액에 염산 (3 mL, 1 N, 3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 이 동안에 회백색 고체가 침전되었다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 고온의 메탄올/물 (10 mL, 1:1)로 연화처리하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (1.26 g, 72%).

LCMS (방법 A): $R_T = 8.28$ min, $[M+H]^+ = 457$. 1H NMR (DMSO- d_6): 13.20 (1 H, s), 11.61 (1 H, s), 9.93 (1 H, s), 7.66 (1 H, dd, $J = 10.32, 1.95$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J = 8.81$ Hz), 7.42 (1 H, dd, $J = 8.49, 1.84$ Hz), 7.24 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, $J = 8.78$ Hz), 6.91 (1 H, t, $J = 8.65$ Hz), 4.68 (1 H, s), 3.85 (2 H, dd, $J = 5.41, 4.48$ Hz), 3.56 (2 H, t, $J = 4.85$ Hz).

[0637]

[0638]

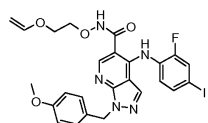
실시예 6: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 5-카르복실산 (2-히드록시에톡시)-아미드



[0639]

[0640]

단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (2-비닐옥시에톡시)-아미드



[0641]

[0642]

4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (360 mg, 0.71 mmol), O-(2-비닐옥시에틸)-히드록실아민 (79 mg, 0.77 mmol), HOBt (103 mg, 0.77 mmol), EDCI (147 mg, 0.77 mmol) 및 DIPEA (130 μ l, 0.77 mmol)를 DMF (10 mL) 중에 용해하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 분획물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (346 mg, 81%).

[0643]

LCMS (방법 B): $R_T = 4.08$ min, $[M+H]^+ = 604$.

[0644]

단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 5-카르복실산 (2-히드록시에톡시)-아미드

[0645]

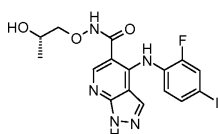
4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (2-비닐옥시에톡시)-아미드 (346 mg, 0.57 mmol)를 TFA (5 mL) 중에 용해하고, 상기 반응 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM 중 0%→10% 메탄올 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 30%).

[0646]

LCMS (방법 A): $R_T = 6.67$ min, $[M+H]^+ = 458$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.51 (1H, s), 11.75 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.80 (1H, dd, $J = 9.67, 1.86$ Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.30-7.21 (1H, m), 6.74 (1H, s), 4.71 (1H, s), 3.90 (2H, t, $J = 4.95$ Hz), 3.61-3.56 (3H, m).

[0647]

실시예 7: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 5-카르복실산 ((S)-2-히드록시프로폭시)-아미드

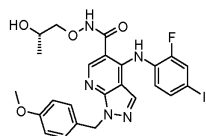


[0648]

[0649]

단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 ((S)-2-

히드록시프로폭시)-아미드



[0650]

[0651]

DMF (15 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (728 mg, 1.4 mmol), HOBt (228 mg, 1.7 mmol) 및 EDCI (323 mg, 1.7 mmol)의 용액에 DMF (5 mL) 중 (S)-1-아미노옥시프로판-2-올 히드록로라이드 (200 mg, 1.5 mmol) 및 DIPEA (596 μ L, 3.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 물 (30 mL)로 희석하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3 $\times$ 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 소수성 프리트를 통해 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산 중 0% $\rightarrow$ 100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 크림색 고체로서 수득하였다 (500 mg, 60%).

[0652]

LCMS (방법 B): $R_T = 3.23$ min, $[M+H]^+ = 592$.

[0653]

단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 ((S)-2-히드록시프로폭시)-아미드

[0654]

4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 ((S)-2-히드록시프로폭시)-아미드 (500 mg, 0.85 mmol)를 TFA (5 mL) 중에 용해하고, 생성된 혼합물을 65 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 가열한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중에 용해한 후에 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL)과 함께 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 $\times$ 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 분획물을 소수성 프리트를 통해 여과한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC (물 + 0.1% 포름산 중 10% $\rightarrow$ 95% 메탄올 구배, 페노미넥스 게미니 PhC6, 5 마이크로미터, 250 $\times$ 20 mm)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (106 mg, 27%).

LCMS (방법 A): $R_T = 7.19$ min,

$[M+H]^+ = 472$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.51 (1H, s), 10.37 (1H, s), 8.45 (1H, s),

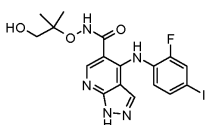
7.80 (1H, dd, $J = 9.68, 1.89$ Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.25 (1H, t, $J = 8.42$ Hz), 6.74 (1H, s),

3.88-3.81 (1H, m), 3.73-3.69 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.34$ Hz).

[0655]

[0656]

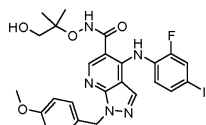
실시예 8: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸에톡시)-아미드



[0657]

[0658]

단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸에톡시)-아미드



[0659]

[0660]

DMF (15 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (737 mg, 1.4 mmol), HOBt (231 mg, 1.7 mmol) 및 EDCI (327 mg, 1.7 mmol)의 용액에 DMF (5 mL) 중 2-아미노옥시-2-메틸-프로판-1-올 히드록로라이드 (280 mg, 2.0 mmol) 및 DIPEA (603 μ L, 3.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후에 물 (30 mL)로 희석하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3 $\times$ 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획물을 소수성 프리트를 통해 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산 중 0% $\rightarrow$ 100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (420 mg, 49%).

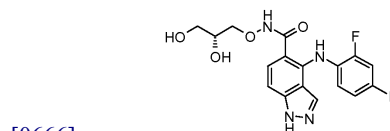
[0661] LCMS (방법 B): $R_T = 3.47$ min, $[M+H]^+ = 606$.

[0662] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸에톡시)아미드

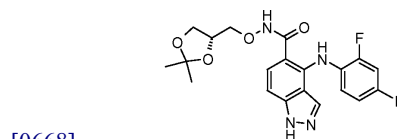
[0663] 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸에톡시)-아미드 (420 mg, 0.69 mmol)를 TFA (5 mL) 중에 용해하고, 상기 반응 혼합물을 65°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중에 용해한 후에 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (3×10 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄 (2×10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 소수성 프리트를 통해 여과한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC (물 + 0.1% 포름산 중 10% → 95% 메탄올 구배, 페노미넥스 게미니 PhC6, 5 마이크로미터, 250×20 mm)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (21 mg, 11%).

[0664] LCMS (방법 A): $R_T = 7.71$ min, $[M+H]^+ = 486$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.53 (1H, s), 11.20 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 9.68$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.38$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.38$ Hz), 6.70 (1H, s), 4.65 (1H, s), 1.17 (6H, s).

[0665] 실시예 9: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0667] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)아미드



[0669] DMF (4 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (150 mg, 0.38 mmol) 및 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (83 mg, 0.57 mmol)의 용액에 EDCI (80 mg, 0.42 mmol), HOBt (56 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (70 μ l, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM 중 0% → 10% 메탄올 구배)를 실시하여 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 수득하였다 (135 mg, 68%).

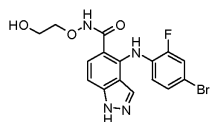
[0670] LCMS (방법 B): $R_T = 3.45$ min, $[M+H]^+ = 527$.

[0671] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

[0672] 메탄올 (4 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (135 mg, 0.26 mmol)의 용액에 디옥산 중 염산 (2 mL, 4 N, 8 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM 중 0% → 10% 메탄올 구배)를 실시하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (94 mg, 75%).

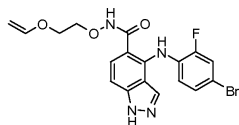
[0673] LCMS (방법 A): $R_T = 7.67$ min, $[M+H]^+ = 487$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.20 (1H, s), 11.67 (1H, s), 9.94 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J = 10.30, 1.92$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.79$ Hz), 7.45-7.41 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 8.64$ Hz), 3.92-3.85 (1H, m), 3.76-3.58 (2H, m), 3.41-3.31 (2H, m).

[0674] 실시예 10: 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



[0675]

[0676] 단계 1: 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



[0677]

[0678] DMF (3 mL) 중 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (115 mg, 0.33 mmol) 및 O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (51 mg, 0.49 mmol)의 용액에 EDCI (69 mg, 0.36 mmol), HOBt (49 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (61 μ l, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO_4)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM 중 0%→10% 메탄올 구배)를 실시하여 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (96 mg, 67%).

LCMS (방법 B): $R_T = 3.43$ min, $[M-H]^- = 433/435$.

[0679]

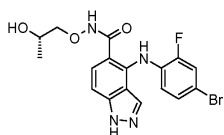
[0680] 단계 2: 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

[0681] 메탄올 (5 mL) 중 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (96 mg, 0.22 mmol)의 용액에 염산 (1 mL, 1 N, 1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해하고, 몇 방울의 물을 첨가하여 생성물이 침전되게 하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (50 mg, 55%).

LCMS (방법 A): $R_T = 7.99$ min, $[M+H]^+ = 409/411$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 13.20 (1H, s), 11.61 (1H, s), 9.95 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 10.48, 2.24$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.77$ Hz), 7.29 (1H, ddd, $J = 8.60, 2.21, 1.05$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 8.81$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.81$ Hz), 4.68 (1H, s), 3.86 (2H, t, $J = 4.95$ Hz), 3.56 (3H, s).

[0682]

[0683] 실시예 11: 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 ((S)-2-히드록시-프로폭시)-아미드



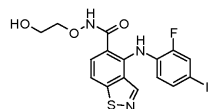
[0684]

[0685] DMF (3 mL) 중 4-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (115 mg, 0.33 mmol) 및 (S)-1-아미노옥시-프로판-2-올 히드록로라이드 (63 mg, 0.49 mmol)의 용액에 EDCI (69 mg, 0.36 mmol), HOBt (49 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (150 μ l, 0.85 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해하여 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하고, 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하였다. 합한 유기 분획물을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO_4)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 역상 정제용 HPLC (물 (0.1% 포름산) 중 10%→90% 아세토니트릴, 페노믹스 케미니 PhC6, 5 마이크로미터, 250×20 mm)를 실시하였다. 수득된 생성물을 에틸 아세테이트 (5 mL) 중에 용해하고 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 수성 분획물을 에틸 아세테이트로 2회 추출 (2×10 mL)하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하여 건조 (MgSO_4)시키고 진공하에 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (61 mg, 44%).

LCMS (방법 A): $R_T = 8.45$ min, $[M+H]^+ = 423/425$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.21 (1H, s), 11.63 (1H, s), 9.90 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 10.47, 2.24$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.75$ Hz), 7.29 (1H, ddd, $J = 8.59, 2.19, 1.06$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 8.80$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 4.15$ Hz), 3.84-3.78 (1H, m), 3.70-3.61 (2H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.33$ Hz).

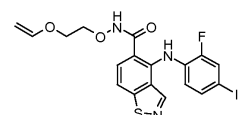
[0686]

[0687] 실시예 12: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



[0688]

[0689] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸 5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



[0690]

[0691] THF (6 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 (240 mg, 0.58 mmol)의 용액에 DIPEA (396 μ l, 2.34 mmol), O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (119 mg, 1.15 mmol), HOBt (156 mg, 1.15 mmol) 및 EDCI (221 mg, 1.15 mmol)를 첨가한 후에 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 후에 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM 중 0%→10% 메탄올 구배)를 실시하여 표제 화합물을 수득하였다 (258 mg, 89%).

[0692]

LCMS (방법 B): $R_T = 3.83$ min, $[M+H]^+ = 500$.

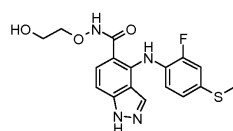
[0693] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

[0694] 메탄올 (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (258 mg, 0.52 mmol)의 현탁액에 염산 (1.0 mL, 1 M 용액, 1.0 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하여 물로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (140 mg, 57%).

[0695]

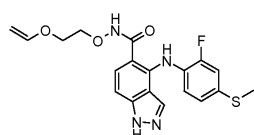
LCMS (방법 A): $R_T = 9.72$ min, $[M+H]^+ = 474$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 8.57 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.53$ Hz), 7.69-7.61 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 10.43, 1.94$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 8.63$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 4.60$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 4.60$ Hz).

[0696] 실시예 13: 4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



[0697]

[0698] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



[0699]

[0700] DMF (10 mL) 중 4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (85 mg, 0.268 mmol) 및 O-(2-비닐옥시-

에틸)-히드록실아민 (33 mg, 0.32 mmol)의 용액에 EDCI (66 mg, 0.32 mmol), HOBt (47 mg, 0.32 mmol) 및 DIPEA (68 μ l, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 고체로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→75% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (45 mg, 42%).

LCMS (방법 A):

$R_T = 3.40 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$.

단계 2: 4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

메탄올 (5 mL) 중 4-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (45 mg, 0.112 mmol)의 용액을 염산 (1 M, 0.225 mL, 0.22 mmol)으로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔류물을 메탄올 중에 용해하고, 이 용액에 물을 첨가하여 침전물이 형성되게 하고, 이것을 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 이전의 고체 침전물과 합하고 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→10% 메탄올 구배)를 실시하여 고체를 수득하였다. 상기 고체를 디에틸 에테르 중에 연화처리하여 얻은 황갈색 고체를 수득하였다 (23 mg, 55%).

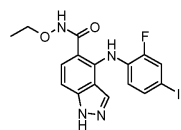
LCMS (방법 A) $R_T 7.79$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 377$. $^1\text{H NMR}$

(MeOD, 400 MHz): 7.52-7.44 (1 H, m), 7.21-7.09 (3 H, m), 7.06 (1 H, dd, $J = 8.41, 2.08 \text{ Hz}$),

6.93 (1 H, d, $J = 8.88 \text{ Hz}$), 4.54 (1 H, s), 4.02-3.98 (2 H, m), 3.75 (2 H, dd, $J = 5.28, 4.05 \text{ Hz}$),

2.48 (3 H, s).

실시예 14: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 에톡시-아미드



DMF (3 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (100 mg, 0.252 mmol)의 용액에 O-에틸 히드록실아민 히드로클로라이드 (37 mg, 0.378 mmol), HOBt (37 mg, 0.277 mmol) 및 EDCI (53 mg, 0.277 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 DIPEA (91 μ l, 0.529 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 출발시에 추가량의 O-에틸 히드록실아민 히드로클로라이드, HOBt, EDCI 및 DIPEA를 상기 반응물에 첨가하고, 4시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 혼합물 중의 고체 침전물을 여과하고 물로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다 (41 mg, 37%).

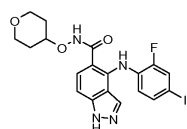
LCMS (방법 A): $R_T = 9.65 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441$. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400

MHz): 13.19 (1 H, s), 11.51 (1 H, s), 9.97 (1 H, s), 7.66 (1 H, dd, $J = 10.35, 1.95 \text{ Hz}$), 7.46 (1

H, d, $J = 8.78 \text{ Hz}$), 7.42 (1 H, dd, $J = 8.47, 1.84 \text{ Hz}$), 7.25 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, $J = 8.76 \text{ Hz}$),

6.91 (1 H, t, $J = 8.66 \text{ Hz}$), 3.86 (2 H, q, $J = 7.04 \text{ Hz}$), 1.15 (3 H, t, $J = 7.03 \text{ Hz}$).

실시예 15: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일옥시)-아미드



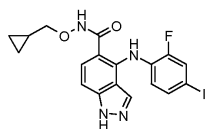
DMF (3 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (100 mg, 0.252 mmol)의 용액에 O-(테트라히드로-피란-4-일)-히드록실아민 (44 mg, 0.378 mmol), HOBt (37 mg, 0.277 mmol), EDCI (53 mg, 0.277 mmol) 및 DIPEA (92 μ l, 0.529 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 70시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중

30%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하였다. 생성된 고체를 메탄올 중에 연화처리하여 고체를 여과하고 메탄올로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다 (33 mg, 26%).

LCMS (방법 A): R_T

= 9.27 min, $[M+H]^+ = 497$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.19 (1 H, s), 11.44 (1 H, s), 9.87 (1 H, s), 7.65 (1 H, dd, $J = 10.36, 1.95$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J = 8.77$ Hz), 7.44-7.38 (1 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, $J = 8.75$ Hz), 6.89 (1 H, t, $J = 8.66$ Hz), 4.02-3.93 (1 H, m), 3.84-3.76 (2 H, m), 3.36-3.28 (2 H, m), 1.88-1.81 (2 H, m), 1.51 (2 H, dddd, $J = 12.96, 9.42, 8.75, 4.11$ Hz).

실시예 16: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 시클로프로필메톡시-아미드

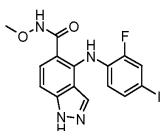


DMF (3 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (70 mg, 0.176 mmol) 및 O-시클로프로필메틸-히드록실아민 (23 mg, 0.21 mmol)의 용액에 EDCI (40 mg, 0.21 mmol), HOBt (28 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA (70 μ l, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 고체를 고온의 메탄올/물/ $NaHCO_3$ 용액으로 연화처리하여 고체를 여과하고 물로 세척하여 표제 화합물을 얻은 분홍색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 29%).

LCMS

(방법 A): $R_T = 10.42$ min, $[M+H]^+ = 467$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.17 (1 H, s), 7.64 (1 H, dd, $J = 10.37, 1.95$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J = 8.76$ Hz), 7.42-7.37 (1 H, m), 7.26 (1 H, d, $J = 0.95$ Hz), 7.01 (1 H, dd, $J = 8.76, 0.99$ Hz), 6.87 (1 H, t, $J = 8.66$ Hz), 3.62 (2 H, d, $J = 7.13$ Hz), 1.08-1.00 (1 H, m), 0.50-0.44 (2 H, m), 0.23-0.17 (2 H, m).

실시예 17: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 메톡시-아미드

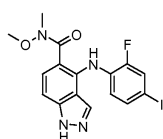


DMF (2 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (70 mg, 0.176 mmol) 및 O-메틸-히드록실아민 (19 mg, 0.21 mmol)의 용액에 EDCI (40 mg, 0.21 mmol), HOBt (28 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA (70 μ l, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 고체를 고온의 메탄올/물/ $NaHCO_3$ 용액으로 연화처리하고, 고체를 여과하고 물로 세척하여 표제 화합물을 얻은 분홍색 고체로서 수득하였다 (33 mg, 44%).

LCMS (방법 A):

$R_T = 9.09$ min, $[M+H]^+ = 427$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.20 (1 H, s), 11.62 (1 H, s), 9.99 (1 H, s), 7.66 (1 H, dd, $J = 10.33, 1.94$ Hz), 7.46-7.40 (2 H, m), 7.23 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, $J = 8.78$ Hz), 6.92 (1 H, t, $J = 8.66$ Hz), 3.64 (3 H, s).

실시예 18: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 메톡시-메틸-아미드



DMF (3 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (70 mg, 0.176 mmol) 및 N-O-디메

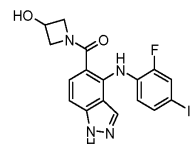
틸-히드록실아민 (21 mg, 0.21 mmol)의 용액에 EDCI (40 mg, 0.21 mmol), HOBt (28 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA (70 μ l, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시킨 후, 디에틸 에테르로 공비증류하여 옅은 황갈색 발포체를 수득하였다 (35 mg, 45%).

LCMS (방법 A): $R_T = 9.63$ min,

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 441$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 13.16 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 7.59-7.51 (2 H, m), 7.34-7.28 (2 H, m), 7.14 (1 H, d, $J = 8.55$ Hz), 6.71 (1 H, t, $J = 8.73$ Hz), 3.38 (3 H, s), 3.10 (3 H, s).

[0724]

실시예 19: [4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-일]-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-메탄



[0726]

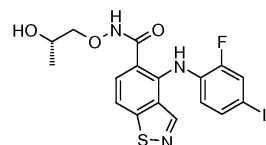
DMF (1 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-1H-인다졸-5-카르복실산 (70 mg, 0.176 mmol) 및 3-히드록시아제티딘 히드록로라이드 (23 mg, 0.21 mmol)의 용액에 EDCI (40 mg, 0.21 mmol), HOBt (28 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA (70 μ l, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 시클로헥산 중에 연화처리하여 표제 화합물을 옅은 황갈색 고체로서 수득하였다 (39 mg, 49%).

LCMS (방법 A): $R_T = 8.23$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400

MHz) 13.17 (1 H, s), 9.55 (1 H, s), 7.63 (1 H, dd, $J = 10.47, 1.94$ Hz), 7.41-7.37 (1 H, m), 7.37 (1 H, s), 7.32 (1 H, d, $J = 8.69$ Hz), 7.05-7.00 (1 H, m), 6.92-6.82 (1 H, m), 5.67 (1 H, d, $J = 6.13$ Hz), 4.44-4.37 (1 H, m), 4.24 (2 H, br, s), 3.83 (2 H, br, s).

[0728]

실시예 20: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 ((S)-2-히드록시-프로폭시)-아미드



[0730]

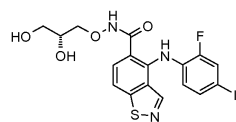
DMF (2 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 (150 mg, 0.362 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.45 mmol), HOBt (98 mg, 0.724 mmol) 및 (S)-1-아미노옥시-프로판-2-올 (92 mg, 0.724 mmol)의 용액에 EDCI (139 mg, 0.724 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수를 사용하여 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 30%→80% EtOAc 구배)를 실시하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (45 mg, 26%).

LCMS (방법 A): $R_T = 10.26$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz)

11.72 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 7.86-7.81 (1 H, m), 7.64-7.55 (2 H, m), 7.30 (1 H, dd, $J = 8.47, 1.83$ Hz), 6.63 (1 H, t, $J = 8.72$ Hz), 4.73 (1 H, s), 3.76-3.68 (1 H, m), 3.53 (2 H, d, $J = 5.78$ Hz), 0.99 (3 H, d, $J = 6.33$ Hz).

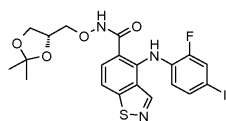
[0732]

실시예 21: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0734]

[0735] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0736]

[0737] DMF (2 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소-티아졸-5-카르복실산 (250 mg, 0.604 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.42 mL, 2.42 mmol), HOBt (163 mg, 0.121 mmol) 및 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (178 mg, 1.21 mmol)의 용액에 EDCI (232 mg, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수를 사용하여 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→50% EtOAc 구배)를 실시하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (142 mg, 43%).

[0738] LCMS (방법 B): R_T = 3.92 min, [M+H]⁺ = 544.

[0739] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

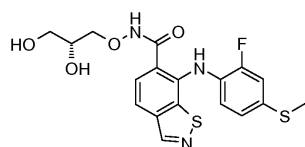
[0740] MeOH (2 mL) 중 4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-5-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (142 mg, 0.261 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl 용액 (2 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하여 탄산수소나트륨 포화 수용액, 물 및 이후 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/시클로헥산 중에 연화처리하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (73 mg, 56%).

LCMS (방법 A): R_T = 8.97 min, [M+H]⁺ = 504. ¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) 11.78 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 7.84 (1 H, dd, J = 8.48, 0.92 Hz), 7.64-7.57 (2 H, m), 7.31 (1 H, dd, J = 8.47, 1.83 Hz), 6.65 (1 H, t, J = 8.71 Hz), 4.80 (1 H, s), 4.54 (1 H, s), 3.80 (1 H, t, J = 6.46 Hz), 3.68-3.61 (2 H, m), 3.32 (2 H, s).

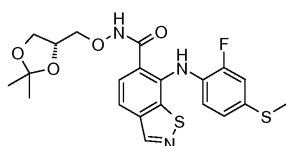
[0741]

[0742] 실시예 22: 7-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0743]

[0744] 단계 1: 7-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0745]

[0746] DMF (2 mL) 중 7-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (200 mg, 0.60 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.31 mL, 1.80 mmol)의 용액에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (176 mg, 1.20 mmol), EDCI (230 mg, 1.20 mmol) 및 HOBt (162 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한 후에 에틸 아세테이트로 희석하여 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 펜탄 중 50%→100% Et₂O 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (171 mg,

61%).

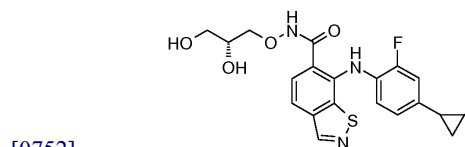
[0747] LCMS (방법 B): $R_T = 3.85$ min, $[M+H]^+ = 464$.

[0748] 단계 2: 7-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

[0749] MeOH (2 mL) 중 7-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (170 mg, 0.37 mmol)의 용액에 1.0 M 염산 수용액 (0.80 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하고, 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→100% MeOH 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (42 mg, 26%).

[0750] LCMS (방법 A): $R_T = 8.80$ min, $[M+H]^+ = 478$. 1H NMR (CD_3OD) 8.81 (1 H, s), 7.63-7.56 (2 H, m), 7.12-7.04 (3 H, m), 4.10-4.04 (1 H, m), 3.98-3.86 (2 H, m), 3.64-3.55 (2 H, m), 2.50 (3 H, s).

[0751] 실시예 23: 7-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

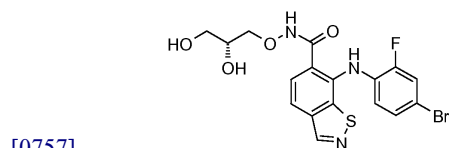


[0753] 단계 1: 7-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

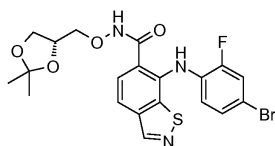
[0754] DMF (5 mL) 중 7-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (155 mg, 0.47 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.10 mL, 0.61 mmol)의 용액에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (97 mg, 0.66 mmol), EDCI (117 mg, 0.61 mmol) 및 HOBt (83 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하여 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수를 사용하여 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에 취하고, 디옥산 중 4.0 M 염산 용액 (1.0 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트로 희석하고, 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 역상 HPLC (제미니(Gemini) 5 마이크로미터 C_{18} 250×21.20 mm 컬럼, 0.1% 포름산, 15%→95% 아세토니트릴/물 구배, 램프(ramp) 시간 20분)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (115 mg, 59%).

[0755] LCMS (방법 A): $R_T = 9.02$ min, $[M+H]^+ = 418$. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) 9.98 (1 H, s), 8.97 (1 H, s), 7.72 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, $J = 8.35$ Hz), 7.09-6.90 (3 H, m), 3.95 (1 H, dd, $J = 9.94, 3.81$ Hz), 3.79 (2 H, d, $J = 16.92$ Hz), 3.40 (2 H, d, $J = 5.46$ Hz), 2.03-1.94 (1 H, m), 1.03-0.97 (2 H, m), 0.77-0.71 (2 H, m).

[0756] 실시예 24: 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0758] 단계 1: 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0759]

[0760]

DMF (6 mL) 중 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (584 mg, 1.59 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.82 mL, 4.77 mmol)의 용액에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (468 mg, 3.18 mmol), EDCI (611 mg, 3.18 mmol) 및 HOBt (430 mg, 3.18 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 50%→100% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (370 mg, 47%).

LCMS (방법 B): R_T = 3.96

[0761]

min, [M+H]⁺ = 496/498.

[0762]

단계 2: 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

[0763]

MeOH (4 mL) 중 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (370 mg, 0.75 mmol)의 용액에 1.0 M 염산 수용액 (1.50 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하여 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→100% MeOH 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (242 mg, 71%).

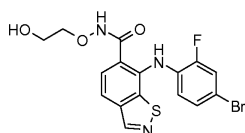
LCMS

(방법 A): R_T = 8.80 min, [M+H]⁺ = 456/458. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.87 (1 H, s), 7.76-7.70 (1 H, m), 7.61 (1 H, d, J = 8.36 Hz), 7.42-7.36 (1 H, m), 7.30-7.25 (1 H, m), 6.95 (1 H, t, J = 8.66 Hz), 4.06 (1 H, dd, J = 10.08, 3.55 Hz), 3.96-3.83 (2 H, m), 3.64-3.54 (2 H, m).

[0764]

[0765]

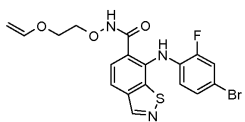
실시예 25: 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



[0766]

[0767]

단계 1: 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



[0768]

[0769]

DMF (2 mL) 중 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (210 mg, 0.57 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.29 mL, 1.71 mmol)의 용액에 O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (117 mg, 1.14 mmol), EDCI (220 mg, 1.14 mmol) 및 HOBt (154 mg, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하여 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (95 mg, 37%).

LCMS (방법 B): R_T = 3.90 min, [M+H]⁺ =

[0770]

452/454.

[0771]

단계 2: 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

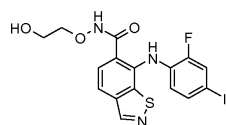
[0772] MeOH (4 mL) 중 7-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (95 mg, 0.21 mmol)의 용액에 1.0 M 염산 수용액 (0.42 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하여 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (62 mg, 70%).

LCMS (방법 A): R_T = 9.51

min, [M+H]⁺ = 426/428. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.37 (1 H, s), 8.85 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, J = 8.40 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.40 Hz), 7.34-7.29 (1 H, m), 7.28 (1 H, d, J = 8.75 Hz), 7.02 (1 H, t, J = 8.46 Hz), 4.10 (2 H, t, J = 4.09 Hz), 3.91 (1 H, s), 3.80 (2 H, s).

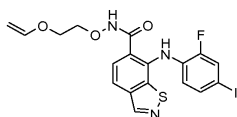
[0773]

[0774] 실시예 26: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



[0775]

[0776] 단계 1: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



[0777]

[0778] DMF (2 mL) 중 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (328 mg, 0.79 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.41 mL, 2.37 mmol)의 용액에 0-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (163 mg, 1.58 mmol), EDCI (303 mg, 1.58 mmol) 및 HOBt (213 mg, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 이후 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다 (194 mg, 49%).

LCMS (방법 B): R_T = 3.99 min, [M+H]⁺ =

500.

[0779]

[0780] 단계 2: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

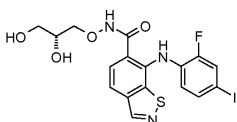
[0781] MeOH (4 mL) 중 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (187 mg, 0.37 mmol)의 용액에 1.0 M 염산 수용액 (0.75 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하여 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (128 mg, 72%).

LCMS (방법 A): R_T = 9.81

min, [M+H]⁺ = 474. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.33 (1 H, s), 8.86 (1 H, s), 8.77 (1 H, s), 7.55-7.40 (4 H, m), 6.84 (1 H, t, J = 8.30 Hz), 4.10 (2 H, t, J = 4.16 Hz), 3.91 (1 H, t, J = 6.45 Hz), 3.80 (2 H, t, J = 4.55 Hz).

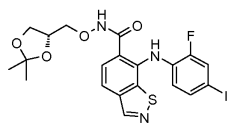
[0782]

[0783] 실시예 27: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)아미드



[0784]

[0785] 단계 1: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0786]

[0787] DMF (4 mL) 중 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 (377 mg, 0.91 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.47 mL, 2.73 mmol)의 용액에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (268 mg, 1.82 mmol), EDCI (349 mg, 1.82 mmol) 및 HOBt (246 mg, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하여 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 이후 염수를 사용하여 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→100% TBME 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (266 mg, 54%).

LCMS (방법 B): R_T = 4.04

min, [M+H]⁺ = 544.

[0788]

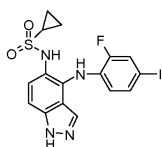
[0789] 단계 2: 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)아미드

[0790] MeOH (10 mL) 중 7-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤조[d]이소티아졸-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (263 mg, 0.48 mmol)의 용액에 1.0 M 염산 수용액 (0.97 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하여 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후에 염수로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 증발시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, DCM 중 0%→100% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (127 mg, 53%).

LCMS (방법 A): R_T = 9.05 min, [M+H]⁺ = 504. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.88 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, J = 8.36 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 8.35 Hz), 7.53 (1 H, dd, J = 10.01, 1.93 Hz), 7.44 (1 H, ddd, J = 8.36, 1.93, 1.06 Hz), 6.76 (1 H, t, J = 8.53 Hz), 4.05 (1 H, dd, J = 10.03, 3.50 Hz), 3.96-3.83 (2 H, m), 3.63-3.52 (2 H, m).

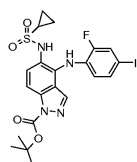
[0791]

[0792] 실시예 28: 시클로프로판술폰산 [4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-일]-아미드



[0793]

[0794] 단계 1: 5-시클로프로판술폰포닐아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0795]

[0796] 피리딘 (2 mL) 중 5-아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.43 mmol)의 용액에 시클로프로필 술폰일 클로라이드 (0.218 mL, 2.14 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 10%→35% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 수득하였다 (206 mg, 84%).

LCMS (방법 B): $R_T =$

4.17 min, $[M+H]^+ = 573$.

[0797]

단계 2: 시클로프로판술폰산 [4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1H-인다졸-5-일]-아미드

[0798]

DCM (8 mL) 중 5-시클로프로판술폰아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (206 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 TFA (1 mL)를 첨가하고, 1시간 더 계속 교반한 후에 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 DCM, 메탄올 및 이후 다시 DCM으로 공비증류시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 고체를 여과해 내고 진공하에 40°C에서 건조시켜서 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (83 mg, 49%).

LCMS (방법

A): $R_T = 10.03$ $[M+H]^+ = 437$, 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.14 (1 H, s), 9.07 (1 H, s),

7.80 (1 H, s), 7.57 (1 H, dd, $J = 10.84, 1.96$ Hz), 7.39 (1 H, s), 7.31 (1 H, d, $J = 8.74$ Hz),

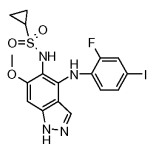
7.25-7.20 (2 H, m), 6.45 (1 H, t, $J = 8.84$ Hz), 2.40-2.32 (1 H, m), 0.75-0.62 (4 H, m), -0.05

(1 H, t, $J = 3.33$ Hz).

[0800]

실시예 29: 시클로프로판술폰산 [4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-1H-인다졸-5-일]-아미드

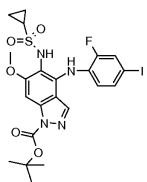
[0801]



[0802]

단계 1: 5-시클로프로판술폰아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0803]



[0804]

피리딘 (2 mL) 중 5-아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.401 mmol)의 용액에 시클로프로필 술폰일 클로라이드 (281 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하여 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 오일성 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-PPC, 시클로헥산 중 0%→25% 에틸 아세테이트 구배)를 실시하여 표제 화합물을 회백색 발포체로서 수득하였다 (217 mg, 89%).

[0805]

LCMS (방법 B) $R_T =$

4.16 min, $[M+H]^+ = 603$.

[0806]

단계 2: 시클로프로판술폰산 [4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-1H-인다졸-5-일]-아미드

[0807]

DCM (5 mL) 중 5-시클로프로판술폰아미노-4-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-인다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (217 mg, 0.36 mmol)의 용액을 TFA (2 mL)로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (102 mg, 52%).

[0808]

LCMS (방법 A): $R_T =$

10.17 $[M+H]^+ = 503$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.92 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.60-

7.52 (2 H, m), 7.34-7.24 (2 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.53 (1 H, t, $J = 8.80$ Hz), 3.84 (3 H, s), 2.53-

2.46 (1 H, m), 0.84-0.73 (2 H, m), 0.72-0.66 (2 H, m).

[0809]