



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0051243  
(43) 공개일자 2011년05월17일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7005525

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월16일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년03월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/005172

(87) 국제공개번호 WO 2010/017870  
국제공개일자 2010년02월18일(30) 우선권주장  
10 2008 037 790.2 2008년08월14일 독일(DE)

(71) 출원인

메르크 파텐트 게엠베하

독일 64293 다클스타트 프랑크푸르터 스트라세  
250

(72) 벌명자

슈티버 프랑크

독일 69121 하이델베르크 막스-레거-슈트라쎄 16  
샤트 올리비독일 63517 로덴바흐 포르슈트슈트라쎄 4  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

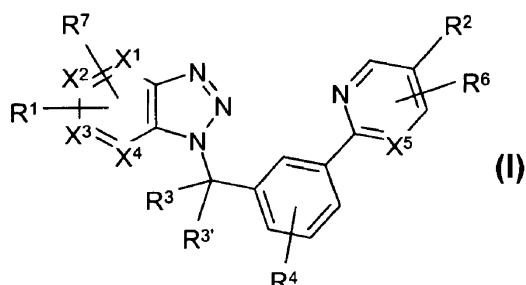
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 종양 치료용 비시클릭 트리아졸 유도체

**(57) 요 약**

하기식 (I)의 화합물은 티로신 키나아제, 특히 Met 키나아제의 억제제이고, 특히 종양 치료를 위해 사용될 수 있다.



[식 중, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

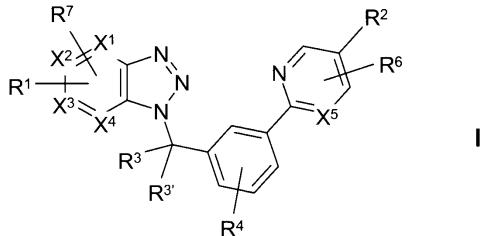
(72) 발명자  
도르슈 디에터  
독일 64372 오버-람슈타트 쾤히스베르거 슈트라  
쎄 17 아

블라우카트 안드레  
독일 69198 슈리스하임 브라니히슈트라쎄 9

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물:



[식 중,

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,

$X^4$ ,  $X^5$  는 각각 서로 독립적으로 CH 또는 N 을 나타내고,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$  은 각각 서로 독립적으로 H, Hal, A,  $[C(R^5)_2]_nOR^5$ ,  $N=CR^5N(R^5)_2$ ,  $SR^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $[C(R^5)_2]_nCOOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_{m}A$ ,  $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^5)_2]_pOR^5$ ,  $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_pN^+O^-R^5_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $S[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ ,  $S[C(R^5)_2]_pHet$ ,  $NR^5[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $NR^5[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $NHCON(R^5)_2$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $NHCO[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $NHCO[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $[C(R^5)_2]_nCON(R^5)_2$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$ ,  $[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nOR^5$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$ , COHet, COA,  $CH=CH-COOR^5$ ,  $CH=CH-N(R^5)_2$ ,  $CH=CH-CON(R^5)_2$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n-$ 시클로알킬렌- $[C(R^5)_2]_n-Het$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n-$ 시클로알킬렌- $[C(R^5)_2]_n-N(R^5)_2$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n-$ 시클로알킬렌- $[C(R^5)_2]_n-OR^5$ ,  $[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $O[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $S[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $NHCO[C(R^5)_2]_nAr$  또는  $CONR^5[C(R^5)_2]_nAr$  또는  $COAr$  을 나타내고,

$R^3$ ,  $R^{3'}$  는 각각 서로 독립적으로 H, F 또는  $R^8$  을 나타내고,

$R^3$  및  $R^{3'}$  는 또한 함께 탄소수 2-5 의 알킬렌 사슬을 나타내며, 여기서 1 또는 2 개의 비인접  $CH_2$  기는 O, NH 및/또는  $NR^5$  에 의해 대체될 수 있고,

$R^4$ ,  $R^6$  은 각각 서로 독립적으로 H, A 또는 Hal 을 나타내고,

$R^5$  는 H 또는  $R^8$  을 나타내고,

$R^8$  은 탄소수 1-6 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

A 는 탄소수 1-10 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

여기서 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고/있거나,

1 또는 2 개의  $CH_2$  기는 O,  $NR^8$ , NH, S, SO,  $SO_2$  및/또는  $CH=CH$  기에 의해 대체될 수 있고,

또는

탄소수 3-7 의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH 에 의해 모노치환될 수 있고,

Ar 은 폐닐, 나프틸 또는 비페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> 및/또는 S(O)<sub>m</sub>A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,

Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 혼테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, CO-Het<sup>1</sup>, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het<sup>1</sup> 은 1 내지 2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 포화 혼테로고리를 나타내며, 이는 A, COOA, OA, OH, Hal 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

p 는 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

R<sup>1</sup> 이 H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het 또는 OR<sup>5</sup> 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

## 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R<sup>7</sup> 이 H 또는 Hal 을 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

## 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

R<sup>2</sup> 가 A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-시클로알킬렌-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>COOA 또는 CH=CH-COOR<sup>5</sup> 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

## 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> 가 각각 서로 독립적으로 H 또는 R<sup>8</sup> 을 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

## 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

$R^4, R^6$  이 H 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

$R^1$  이 H, Hal, A, OR<sup>5</sup>, S(O)<sub>m</sub>A 또는

티아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴옥시를 나타내며,

여기서 해테로고리는 또한 Hal, A 및/또는 O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup> 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

또는

페닐 또는 폐녹시를 나타내며, 이를 각각이 Hal 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

Het 가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 해테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

Het 가 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> 및/또는 =O 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

Het<sup>1</sup> 이 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 COOA, =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

Ar 이 미치환되거나 또는 Hal, A 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 폐닐을 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

A 가 탄소수 1-10 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

여기서 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고,

또는

탄소수 3-7 의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH 에 의해 모노치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

### 청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 하나 이상의 항에 있어서,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>,

X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> 가 각각 서로 독립적으로 CH 또는 N 을 나타내고,

R<sup>1</sup> 이 H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het 또는 OR<sup>5</sup> 를 나타내고,

R<sup>7</sup> 이 H 또는 Hal 을 나타내고,

R<sup>2</sup> 가 A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>,

O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-시클로알킬렌-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>COOA 또는 CH=CH-COOR<sup>5</sup> 를 나타내고,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> 가 각각 서로 독립적으로 H 또는 R<sup>8</sup> 을 나타내고,

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 이 H 를 나타내고,

R<sup>5</sup> 가 H 또는 R<sup>8</sup> 을 나타내고,

R<sup>8</sup> 이 탄소수 1-6 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

A 가 탄소수 1-10 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

여기서 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고,

또는

탄소수 3-7 의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH 에 의해 모노치환될 수 있고,

Ar 이 미치환되거나 또는 Hal, A 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고,

Het 가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> 및/또는 =O 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het<sup>1</sup> 이 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 COOA, =O (카르보닐 산소) 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

Hal 이 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

m 이 0, 1 또는 2 를 나타내고,

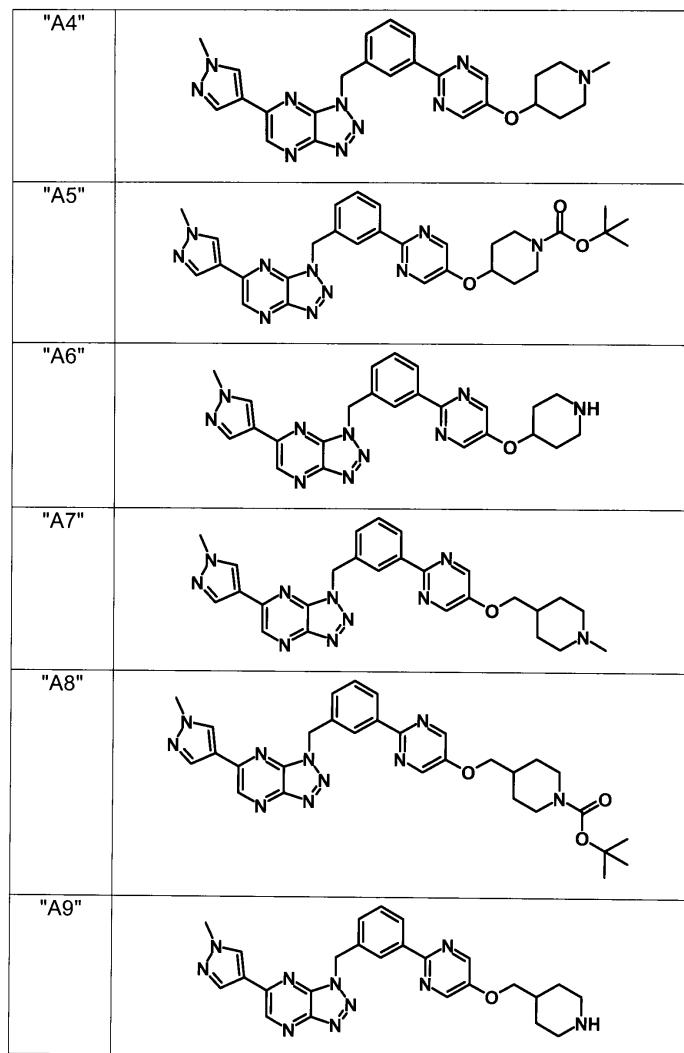
n 이 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

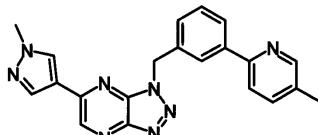
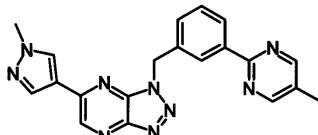
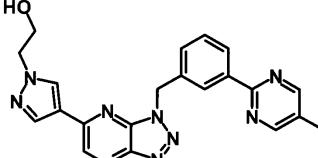
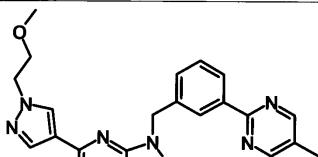
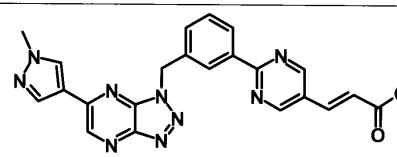
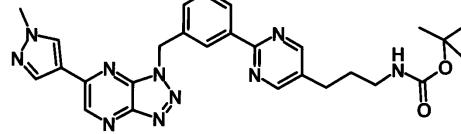
p 가 1, 2, 3 또는 4 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

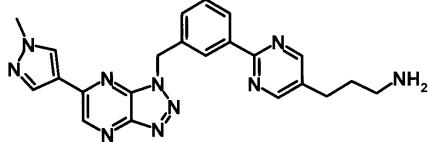
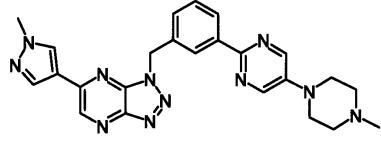
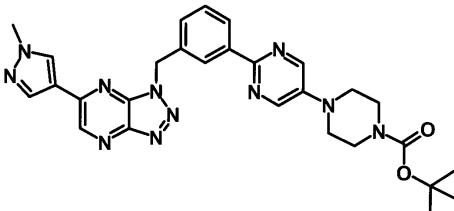
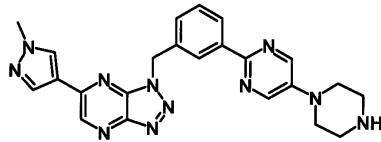
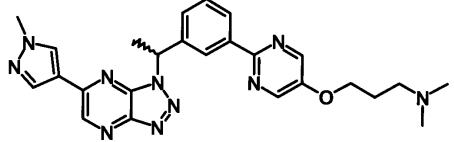
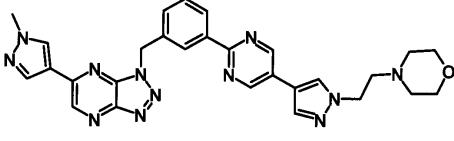
### 청구항 14

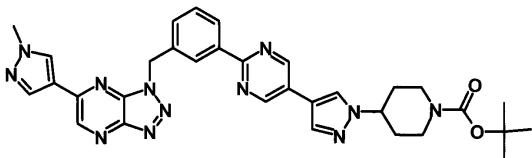
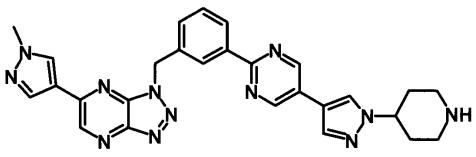
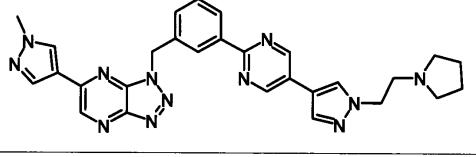
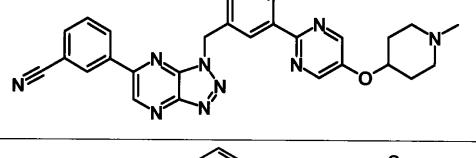
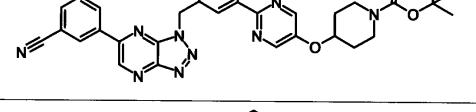
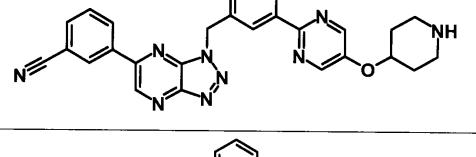
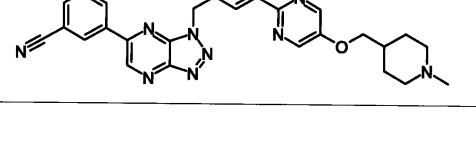
제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

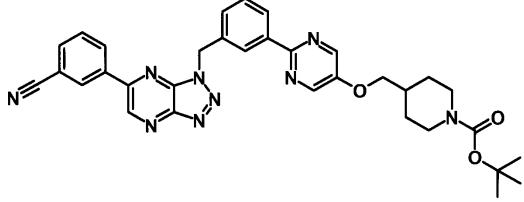
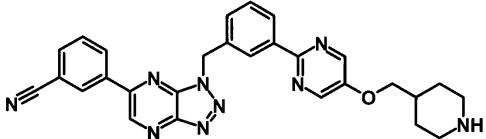
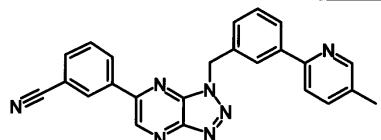
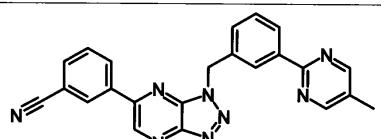
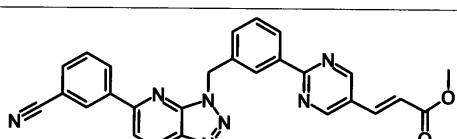
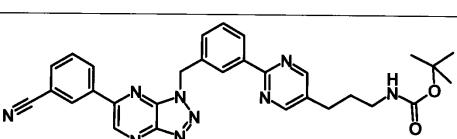
번호	구조 및/또는 명명
"A1"	6-브로모-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]-벤질}-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진
"A2"	6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진
"A3"	1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-벤조트리아졸

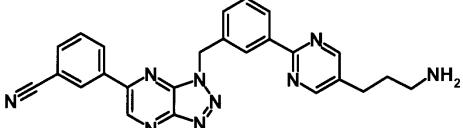
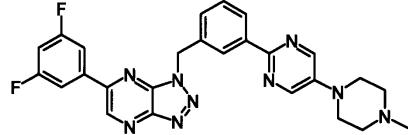
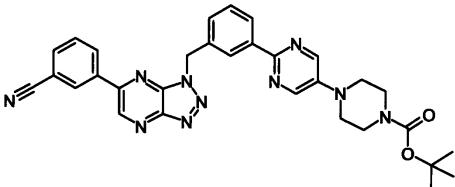
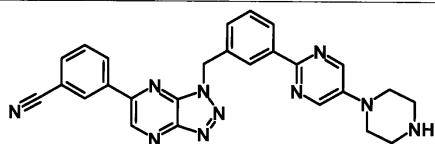
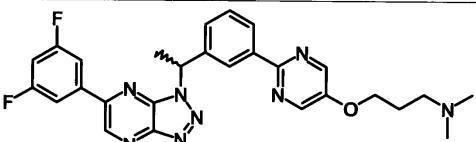
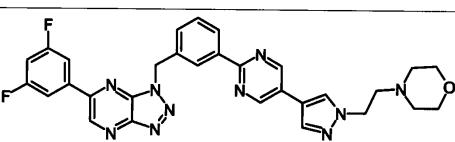


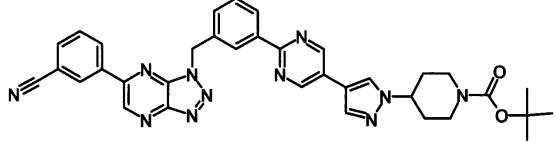
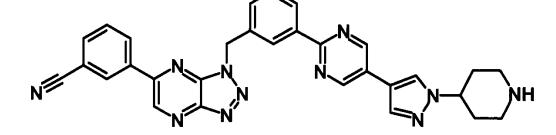
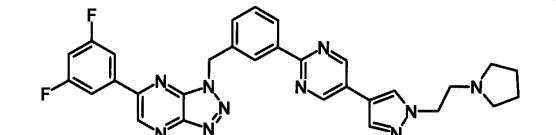
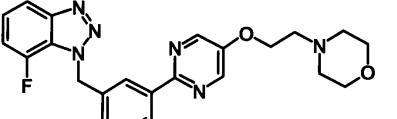
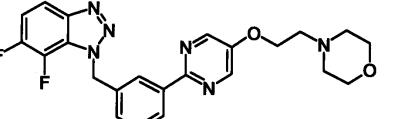
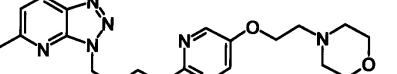
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	
"A14"	
"A15"	

"A16"	
"A17"	
"A18"	
"A19"	
"A20"	
"A21"	

"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	

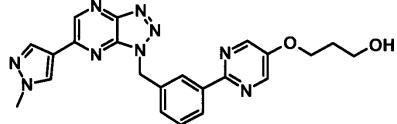
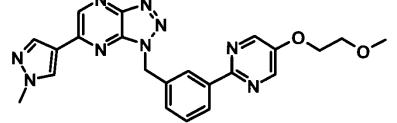
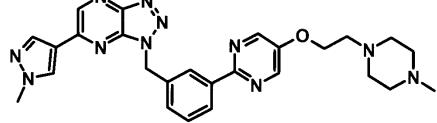
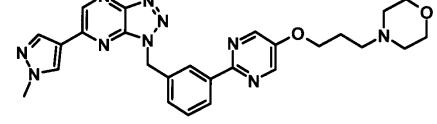
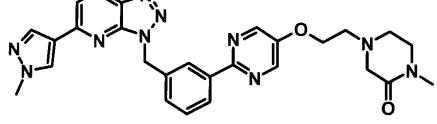
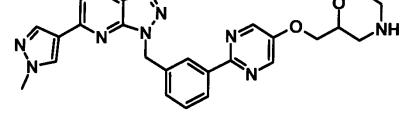
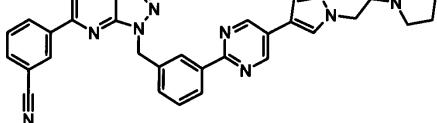
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	

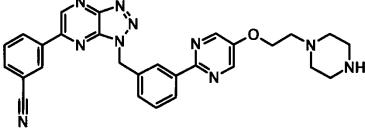
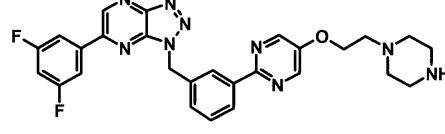
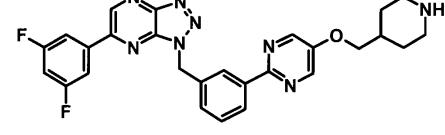
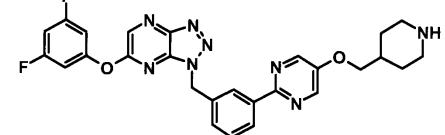
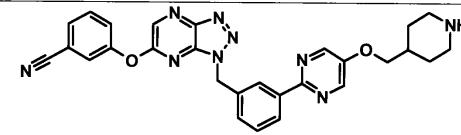
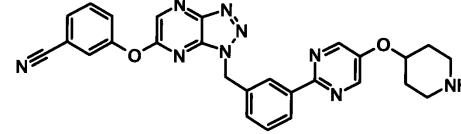
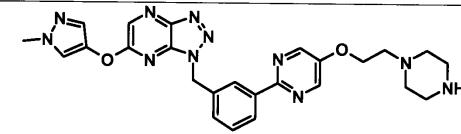
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	

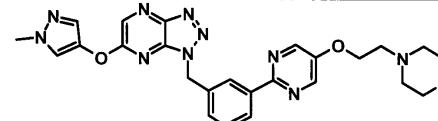
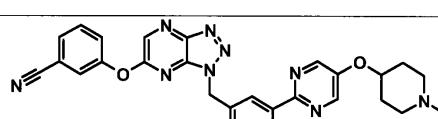
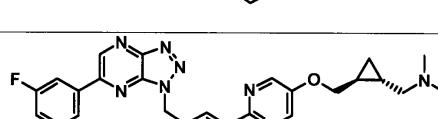
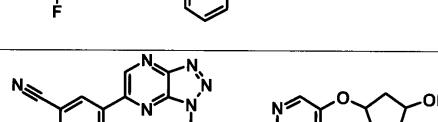
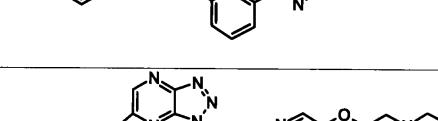
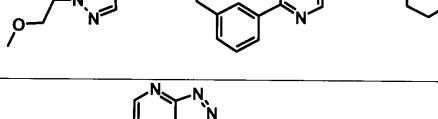
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A44"	3-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파리딘
"A45"	
"A46"	
"A47"	

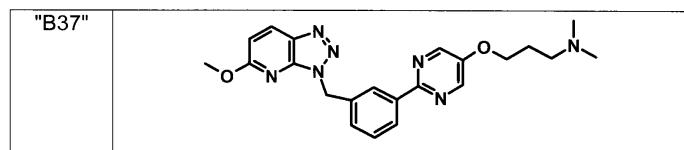
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)- 피리미딘-2-일]벤질}-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘
"A52"	
"A53"	
"A54"	
"A55"	1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(프로판-1-솔포닐)-1H-벤조트리아졸
"B1"	6-브로모-1-[3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤질]-1H-1,2,3-

	트리아졸로[4,5-b]파라진
"B2"	1-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진
"B3"	3-{3-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-5-일}벤조니트릴
"B4"	1-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-6-(3,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진
"B5"	1-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일옥시)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진
"B6"	3-{3-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-5-일옥시}벤조니트릴
"B7"	1-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-6-(3,5-디플루오로페녹시)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진
"B8"	2-{3-[6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]-파라진-1-일메틸]페닐}파리미딘-5-올
"B9"	2-{3-[3-(3-히드록실파리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-5-일}벤조니트릴
"B10"	2-{3-[6-(3,5-디플루오로페닐)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-1-일메틸]페닐}파리미딘-5-올
"B11"	2-{3-[6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일옥시)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-1-일메틸]페닐}파리미딘-5-올
"B12"	3-{3-[3-(5-히드록시파리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-5-일옥시}벤조니트릴
"B13"	2-{3-[6-(3,5-디플루오로페녹시)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-1-일메틸]페닐}파리미딘-5-올
"B14"	디메틸-[2-(2-{3-[6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진-1-일메틸]페닐}파리미딘-5-일옥시)에틸]아민

"B15"	
"B16"	
"B17"	
"B18"	
"B19"	
"B20"	
"B21"	

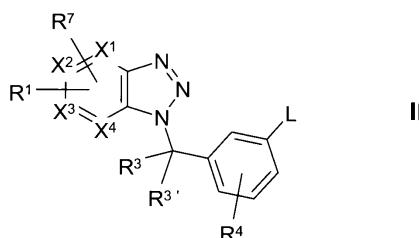
"B22"	
"B23"	
"B24"	
"B25"	
"B26"	
"B27"	
"B28"	

"B29"	
"B30"	
"B31"	
"B32"	
"B33"	
"B34"	
"B35"	5-클로로-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]-벤질}-1H-벤조트리아졸
"B36"	(5-브로모-2-나트로페닐)-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-페리미딘-2-일]벤질}아민



청구항 15

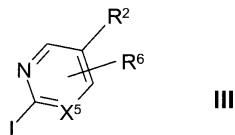
제 1 항 내지 제 14 항에 따른 식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체의 제조 방법으로, 하기를 특징으로 하는 방법:



[식 중,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$ ,  $R^4$  및  $R^7$  은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖고,

L은 보론산 또는 보론산 에스테르 라디칼을 나타냄]

을 하기식 III의 화합물과 반응시킴



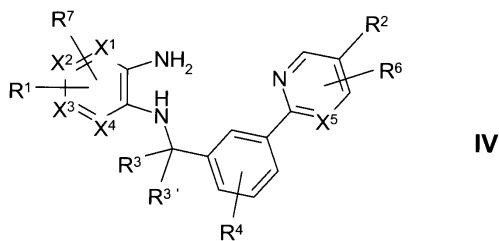
[식 중,  $X^5$ ,  $R^2$  및  $R^6$ 은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

또는

b) 할로겐 원자를 라디칼 Het 및/또는 Ar에 의해 대체시킴으로써 라디칼  $R^1$ ,  $R^2$  및/또는  $R^7$ 을 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖는, 또 다른 라디칼  $R^1$ ,  $R^2$  및/또는  $R^7$ 에 의해 대체시킴

또는

c) 하기식 IV의 화합물:



[식 중,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

을  $\text{NaNO}_2$ 와 반응시키거나/시키고

식 I의 염기 또는 산을 그 염 중 하나로 전환시킴.

### 청구항 16

제 1 항 내지 제 14 항에 따른 식 I의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제.

### 청구항 17

키나아제 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정이 역할을 하는 질환 치료용 약제 제조를 위한 제 1 항 내지 제 14 항에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

### 청구항 18

제 17 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 14 항에 따른 화합물에 의한 Met 키나아제의 억제에 의해 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한 용도.

### 청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서, 치료될 질환이 고령 종양인 용도.

### 청구항 20

제 19 항에 있어서, 고령 종양이 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전

립선, 비뇨기관, 램프계, 위, 후두 및/또는 폐의 종양 군에서 유래하는 용도.

### 청구항 21

제 19 항에 있어서, 고형 종양이 단구성 백혈병, 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종 및 유방 암 종의 군에서 유래하는 용도.

### 청구항 22

제 20 항에 있어서, 고형 종양이 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암 종의 군에서 유래하는 용도.

### 청구항 23

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서, 치료될 질환이 혈액 및 면역계의 종양인 용도.

### 청구항 24

제 23 항에 있어서, 종양이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 램프성 백혈병 및/또는 만성 램프성 백혈병의 군에서 유래하는 용도.

### 청구항 25

제 1 항 내지 제 14 항 중 하나 이상의 항에 따른 식 I 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용 가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물과 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제.

### 청구항 26

하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트):

(a) 유효량의 제 1 항 내지 제 14 항 중 하나 이상의 항에 따른 식 I 의 화합물, 및/또는 이의 약학적으로 이용 가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

및

(b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명의 목적은 중요한 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 것이다.

[0002] 본 발명은 화합물 및 키나아제, 특히 티로신 키나아제 및/또는 세린/트레오닌 키나아제에 의한 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정이 역할을 하는데 있어서의 그 화합물의 용도, 더욱이 이를 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 키나아제로 유도되는 질환 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0003] 특히, 본 발명은 화합물 및 Met 키나아제에 의한 신호 전달의 억제, 조절 및/또는 조정이 역할을 하는데 있어서의 그 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004] 세포 조절이 실시되는 주요 메커니즘 중 하나는, 세포 내에서 생화학적 경로를 차례로 조정하는 막을 가로지르는 세포밖 신호들의 전달을 통하는 것이다. 단백질 인산화란, 분자에서 분자까지 세포내 신호들을 전달시켜 최종적으로 세포 반응을 도모하는 하나의 과정을 나타낸다. 이를 신호 전달 연속단계 (cascade) 는 다수의 단백질 키나아제뿐 아니라 인산분해효소의 존재에서 명백히 드러나듯이 잘 조절되고 종종 중복된다. 단백질 인산화는 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기에서 현저하게 발생되며, 따라서 단백질 키나아제는 그의 인산화 위치의 특이성에 따라, 즉 세린/트레오닌 키나아제 및 티로신 키나아제로 분류되어 왔다. 인산화는 세포 내에서 상당히 편재(遍在)되어 있는 과정이고, 세포의 표현형은 이러한 경로의 활성도에 의해 크게 영향받기 때문에, 현재, 대다수의 질환 상태 및/또는 질환은 키나아제 연속단계의 분자 성분들에서의 비정상 활성화 또는

기능성 돌연변이에 기인한 것으로 여겨지고 있다. 그리하여, 그의 활성을 조정할 수 있는 이들 단백질 및 화합물의 특징에 상당히 주의를 기울여 왔다 (참조: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

[0005] 인간의 종양형성 및 HGF (간세포 성장 인자) 의존형 Met 활성화의 억제 가능성에서 수용체 티로신 키나아제 Met의 역할이 하기 문헌에 기재되어 있다: S. Berthou et al. in Oncogene, Vol. 23, No. 31, pages 5387-5393 (2004). 이 문헌에 기재되어 있는 억제제 SU11274 인 피롤-인돌린 화합물은 잠재적으로 암 퇴치에 적합하다. 암치료를 위한 또 다른 Met 키나아제 억제제는 문헌 [J.G. Christensen et al. in Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55]에 기재되어 있다. 암 퇴치를 위한 추가 티로신 키나아제 억제제는 문헌 [H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004)]에 보고되어 있다. 화합물 PHA-665752 인 인돌 유도체는 HGF 수용체 c-Met에 대항하여 유도된다. 또한 상기 문헌에서는 HGF 및 Met가 각종 형태의 암, 예컨대 다발골수종의 악성 프로세스에서 상당한 기여를 한다고 보고되어 있다.

[0006] 따라서, 티로신 키나아제 및/또는 세린/트레오닌 키나아제, 특히 Met 키나아제에 의한 신호 전달을 특이적으로 억제, 조절 및/또는 조정하는 소형 화합물의 합성이 바람직하며, 이는 본 발명의 목적이다.

[0007] 본 발명에 따른 화합물 및 그의 염은 내약성이 좋으면서도 매우 유용한 약리학적 특성을 지닌 것으로 밝혀졌다.

[0008] 본 발명은 구체적으로 Met 키나아제에 의한 신호 전달을 억제, 조절 및/또는 조정하는 식 I의 화합물, 이 화합물을 함유하는 조성물, 및 포유류에서의 Met-키나아제로 유도되는 질환 및 통증 호소, 예컨대 혈관신생, 암, 종양 형성, 성장 및 전이, 동맥경화, 암구 질환, 예컨대 연령-유도성 황반변성, 맥락막 신혈관생성 및 당뇨망막병증, 염증성 질환, 관절염, 혈전증, 섬유화, 사구체신염, 신경변성, 건선, 재협착, 상처 치료, 이식 거부, 대사 질환 및 면역계 질환, 또한 자가면역 질환, 간경화, 당뇨병 및 혈관 질환, 또한 불안정 및 투과성 등의 치료를 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0009] 고형 종양, 특히 급속히 자라는 종양은 Met 키나아제 억제제로 치료될 수 있다. 이들 고형 종양에는 단구성 백혈병, 뇌, 비뇨생식기, 림프계, 위, 후두 및 폐 선암종, 및 소세포 폐 암종을 포함하는 폐 암종이 포함된다.

[0010] 본 발명은 조절되지 않거나 또는 불안정한 Met 키나아제 활성과 연관된 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 Met 키나아제의 조절, 조정 또는 억제 방법에 관한 것이다. 특히, 식 I의 화합물이 특정 형태의 암 치료에서 또한 사용될 수 있다. 식 I의 화합물은 나아가 특정한 기준의 암 화학요법에서 부가적 또는 상조적 효과를 제공하는데 사용될 수 있고/있거나 특정한 기준의 암 화학요법 및 방사선 요법의 효능을 회복시키는데 사용될 수 있다.

[0011] 식 I의 화합물은 또한 Met 키나아제의 활성 또는 발현을 단리하고 조사하는데 사용할 수 있다. 게다가, 이는 특히 조절되지 않거나 또는 불안정한 Met 키나아제 활성과 관련된 질환 진단법에서 사용하기에 적합하다.

[0012] 본 발명에 따른 화합물이 이종이식 종양 모델에서 생체내 항증식성 작용을 지닌다는 것을 나타낼 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 과다증식 질환을 갖는 환자에게, 예를 들어 종양 성장을 억제하기 위해, 림프증식 질환과 관련된 염증을 가라앉히기 위해, 이식 거부 또는 조직 복구 등으로 인한 신경 손상을 억제하기 위해 투여된다. 본 화합물은 예방 또는 치료 목적에 적합하다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료"란, 질환 예방과 이미 존재하는 형태의 치료 둘 모두를 일컫는데 사용된다. 명백한 질환이 발생하기 이전에, 예를 들어 종양 성장을 방지, 전이성 성장을 방지, 심장혈관 수술 등과 연계되는 재협착을 감소시키기 위해 본 발명에 따른 화합물을 투여함으로써 증식이 방지된다. 대안적으로는, 화합물은 환자의 임상 증상을 안정화 또는 개선시켜 진행중인 질환을 치료하는데 사용된다.

[0013] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말과, 소과, 개과, 고양이과 등일 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료용 모델을 제공하므로 실험용 연구에 있어서 중요하다.

[0014] 본 발명에 따른 화합물을 이용하는 치료에 대한 특정 세포의 감수성은 시험관 내 테스트로 측정할 수 있다. 전형적으로, 활성제가 세포사를 유도하거나 또는 세포이동을 억제하기에 충분한 기간, 통상 약 1 시간 내지 1 주의 기간 동안 본 발명에 따른 화합물을 다양한 농도로 하여 세포 배양액과 조합시킨다. 시험관 내 테스트는 생검 샘플로부터의 배양 세포를 사용하여 실시할 수 있다. 이어서, 처리 후 남은 생존가능한 세포의 수를 센다.

[0015] 투여량은 사용하는 특정 화합물, 특정 질환, 환자 병태 등에 따라 가변적이다. 전형적으로 치료 용량은 환

자의 생존가능성을 유지하면서 표적 조직에서의 바람직하지 않은 세포군을 현저하게 감소시키기에 충분한 것이다. 치료는 일반적으로 현저한 감소, 예를 들어, 약 50 % 이상의 세포 더미의 감소가 있을 때까지 계속되고, 체내에서 바람직하지 않은 세포가 본질적으로 더이상 검출되지 않을 때까지 계속될 수 있다.

[0016] 신호전달 경로의 식별 및 다양한 신호전달 경로 간의 상호작용 검출을 위해, 여러 과학자들이 적합한 모델 또는 모델 시스템, 예컨대 세포 배양 모델 (예를 들어, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) 및 유전자 삽입 동물의 모델 (예를 들어 White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072) 을 개발해왔다. 신호 전달 연속단계에서 특정 단계를 측정하는데 있어서, 상호 작용하는 화합물들을 활용하여 신호를 조절할 수 있다 (예를 들어 Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). 동물 및/또는 세포 배양 모델에서 또는 본 출원에서 언급한 임상 질환에서 키나아제 의존형 신호전달 경로 테스트용 시약으로서 본 발명에 따른 화합물을 또한 사용할 수 있다.

[0017] 키나아제 활성 측정법은 당업자에게 익히 공지된 기술이다. 히스톤과 같은 기질 (예를 들어 Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338) 또는 수초염기성 단백질을 이용하는 키나아제 활성 측정용 일반 테스트 시스템은 문헌 (예를 들어 Campos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535) 에 기재되어 있다.

[0018] 키나아제 억제제 식별을 위해, 각종 어세이 시스템이 이용가능하다. 신틸레이션 근접 어세이 (scintillation proximity assay, Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) 및 플래쉬플레이트 어세이 (flashplate assay) 에서,  $\gamma$ ATP 로 기질인 단백질 또는 웹티드의 방사성 인산화를 측정한다. 억제성 화합물의 존재하에서는, 방사성 신호가 감소되어 검출될 수 있거나 또는 전혀 검출가능하지 않는다. 게다가, 균일한 시간차 형광 공명 에너지 전이 (homogeneous time-resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET)) 및 형광편광 (fluorescence polarisation (FP)) 기법이 어세이 방법으로서 적합하다 (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0019] 기타 비방사능 ELISA 어세이 방법에서는 특이적 포스포-항체 (phospho-AB) 를 이용한다. 포스포-AB 는 오직 인산화된 기질에만 결합한다. 이러한 결합은 2 차 과산화효소-콘쥬게이션된 항-면양 항체를 이용하는 화학 발광을 통해 검출할 수 있다 (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

[0020] 세포 증식 및 세포사 (세포자멸사) 의 규제 완화와 연관된 질환이 다수 존재한다. 관심있는 병태에는 하기 가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들어 신생내막 폐색성 병변 (neointimal occlusive lesion) 의 경우에, 민무늬근 세포 및/또는 염증성 세포의 혈관 내막층으로의 이동 및/ 또는 증식으로 인해 혈관을 통한 혈액 흐름이 제한되는 각종 병태의 치료에 적합하다. 관심 있는 폐색성 혈관이식병 (occlusive graft vascular disease) 에는 죽상동맥경화증, 이식 후 관상혈관질환, 정맥 이식편 협착, 문합부 주위 보철 (peri-anastomotic prosthetic) 재협착, 혈관성형술 또는 스텐트 삽입 (stent placement) 후 재협착 등이 포함된다.

## 선행 기술

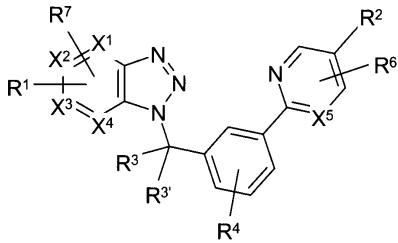
[0021] cMet 키나아제로서 기타 트리아졸로피라진이 WO 2005/004607, WO 2007/132308 및 US 2007/0265272 에 기재되어 있다.

[0023] Met 키나아제 억제제로서 트리아졸로피리다진이 WO 2007/064797, WO 2007/075567, WO 2007/138472, WO 2008/008539, WO 2008/051805 에 기재되어 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0024] 본 발명은, 하기식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다:



[0025]

[식 중,

[0026]

 $X^1, X^2, X^3$ ,

[0027]

 $X^4, X^5$  는 각각 서로 독립적으로 CH 또는 N 을 나타내고,

[0028]

 $R^1, R^2, R^7$  은 각각 서로 독립적으로 H, Hal, A,  $[C(R^5)_2]_nOR^5$ ,  $N=CR^5N(R^5)_2$ ,  $SR^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $[C(R^5)_2]_nCOOR^5$ , $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_{m}A$ ,  $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $O[C(R^5)_2]_pOR^5$ ,  $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ , $O[C(R^5)_2]_pN^+O^-R^5_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $S[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ ,  $S[C(R^5)_2]_pHet$ ,  $NR^5[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $NR^5[C(R^5)_2]_nHet$ , $NHCON(R^5)_2$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $NHCO[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $NHCO[C(R^5)_2]_nHet$ , $[C(R^5)_2]_nCON(R^5)_2$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$ ,  $[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$ ,  $CONR^5[C(R^5)_2]_nOR^5$ , $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$ , COHet, COA,  $CH=CH-COOR^5$ ,  $CH=CH-N(R^5)_2$ ,  $CH=CH-CON(R^5)_2$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n-$ 시클로알킬렌- $[C(R^5)_2]_n-Het$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n-$ 시클로알킬렌- $[C(R^5)_2]_n-N(R^5)_2$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n-$ 시클로알킬렌- $[C(R^5)_2]_n-OR^5$ ,  $[C(R^5)_2]_nAr$ , $O[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $S[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $NHCO[C(R^5)_2]_nAr$  또는  $CONR^5[C(R^5)_2]_nAr$  또는  $COAr$ 

을 나타내고,

[0030]

 $R^3, R^{3'}$  는 각각 서로 독립적으로 H, F 또는  $R^8$  을 나타내고,

[0031]

 $R^3$  및  $R^{3'}$  는 또한 함께 탄소수 2-5 의 알킬렌 사슬을 나타내며, 여기서 1 또는 2 개의 비인접  $CH_2$  기는 O, NH 및/또는  $NR^5$  에 의해 대체될 수 있고,

[0032]

 $R^4, R^6$  은 각각 서로 독립적으로 H, A 또는 Hal 을 나타내고,

[0033]

 $R^5$  는 H 또는  $R^8$  을 나타내고,

[0034]

 $R^8$  은 탄소수 1-6 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0035]

A 는 탄소수 1-10 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

[0036]

여기서 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고/있거나,

[0037]

1 또는 2 개의  $CH_2$  기는 O,  $NR^8$ , NH, S,  $SO$ ,  $SO_2$  및/또는  $CH=CH$  기에 의해 대체될 수 있고,

[0038]

또는

[0039]

탄소수 3-7 의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH 에 의해 모노치환될 수 있고,

[0040]

Ar 은 폐닐, 나프틸 또는 비폐닐을 나타내며, 이를 각각은 미치환되거나 또는 Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $SR^5$ , $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$  및/또는  $S(O)_{m}A$  에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,

[0041]

Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족

혜테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, CO-Het<sup>1</sup>, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소)에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

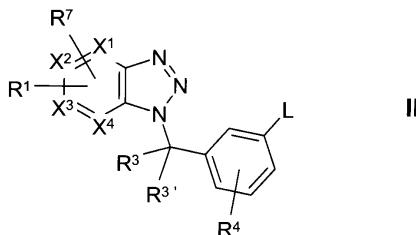
- [0042] Het<sup>1</sup> 은 1 내지 2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 포화 혜테로고리를 나타내며, 이는 A, COOA, OA, OH, Hal 및/또는 =O (카르보닐 산소)에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,
- [0043] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,
- [0044] m 은 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0045] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고,
- [0046] p 는 1, 2, 3 또는 4를 나타냄].
- [0047] 식 I의 화합물은 또한 이러한 화합물의 수화물 및 용매화물, 또한 약학적으로 이용가능한 유도체를 의미한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0048] 본 발명은 또한 이러한 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상체 (enantiomer), 라세미체, 부분입체 이성질체 및 수화물 및 용매화물에 관한 것이다. 화합물의 용매화물은, 그 상호 인력으로 인해 형성한 화합물 상에서의 불활성 용매 분자의 부가물 (adduction)을 의미한다. 용매화물은 예를 들어, 모노- 또는 디수화물 또는 알코올레이트이다.
- [0049] 약학적으로 이용가능한 유도체는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 프로드러그 (prodrug) 화합물을 의미한다.
- [0050] 프로드러그 유도체는, 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되었고, 유기체 내에서 빠르게 절단되어 본 발명에 따른 유효 화합물을 형성하는 식 I의 화합물을 의미한다.
- [0051] 이것은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)]에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 생분해가능 중합체 유도체를 포함한다.
- [0052] "유효량"이라는 표현은 예를 들어 연구원 또는 임상의학자에 의해 탐구 또는 요구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약제 또는 약학적 활성 성분의 양을 나타낸다.
- [0053] 또한, "치료적 유효량"이라는 표현은 이 같은 양을 투여받지 못한 상응하는 대상체에 비하여, 하기의 결과를 갖는 양을 나타낸다: 질환, 증후군, 병태, 통증의 호소, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질환, 통증의 호소 또는 장애의 진전 감소.
- [0054] "치료적 유효량"이라는 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증가시키기에 유효한 양을 포함한다.
- [0055] 본 발명은 또한 식 I의 화합물의 혼합물, 예를 들어, 두 부분입체이성질체를, 예를 들어, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000의 비율로 하는 혼합물의 용도와 관련이 있다.
- [0056] 이것은 특히 바람직하게는 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.
- [0057] 본 발명은 식 I의 화합물 및 이의 염, 및 하기를 특징으로 하는 청구항 제 1-14 항에 따른 식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

[0058]

a) 하기 식 II 의 화합물:



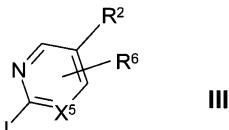
[0059]

[0060] [식 중,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  및  $R^7$  은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖고,

[0061] L은 보론산 또는 보론산 에스테르 라디칼을 나타냄]

[0062]

을 하기식 III의 화합물과 반응시킴



[0063]

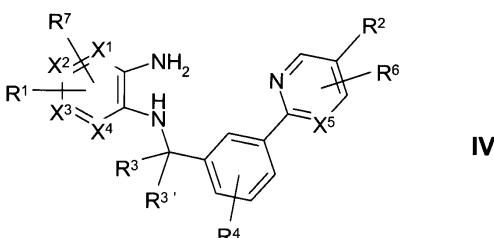
[0064] [식 중,  $X^5$ ,  $R^2$  및  $R^6$  은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

[0065] 또는

[0066] b) 할로겐 원자를 라디칼 Het 및/또는 Ar에 의해 대체시킴으로써 라디칼  $R^1$ ,  $R^2$  및/또는  $R^7$  을 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖는, 또 다른 라디칼  $R^1$ ,  $R^2$  및/또는  $R^7$ 에 의해 대체시킴

[0067] 또는

[0068] c) 하기식 IV의 화합물:



[0069]

[0070] [식 중,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$  은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

[0071]

을  $\text{NaNO}_2$  와 반응시키거나/시키고

[0072]

식 I의 염기 또는 산을 그 염 중 하나로 전환시킴.

[0073] 상기 및 하기에서, 라디칼  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  및  $R^7$  은 달리 명백하게 언급하지 않는 한, 식 I에 지시된 의미를 가진다.[0074] 1회 이상 발생하는 모든 라디칼, 예를 들어  $R^5$ 에 있어서, 그 의미는 서로 독립적이다.

[0075]

A는 알킬을 나타내고, 비분지형(선형) 또는 분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 C원자를 갖는다. A는 바람직하게는 메틸, 나아가 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 나아가 또한 웬틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸웬틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 더욱 바람직하게는, 예를 들어 트리플

루오로메틸을 나타낸다.

[0076] A 는 특히 바람직하게는 탄소수 1-10 의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 여기서 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고,

[0077] 또는

[0078] 탄소수 3-7 의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH 에 의해 모노치환될 수 있다.

[0079] A 는 매우 특히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로에틸을 나타낸다.

[0080] 시클릭 알킬 (시클로알킬) 은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타낸다.

[0081] 시클로알킬렌은 바람직하게는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌 또는 시클로헵틸렌을 나타낸다.

[0082]  $X^1, X^4$  는 바람직하게는 CH 또는 N 을 나타낸다.

[0083]  $X^2, X^3$  은 바람직하게는 CH 를 나타낸다.

[0084]  $X^5$  는 바람직하게는 N, 나아가 CH 를 나타낸다.

[0085]  $R^1$  은 바람직하게는 H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het 또는 OR<sup>5</sup> 를 나타낸다.

[0086]  $R^1$  은 특히 바람직하게는 H, Hal, A, OR<sup>5</sup>, S(O)<sub>m</sub>A 또는

[0087] 티아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴옥시를 나타내며,

[0088] 여기서 헤테로고리는 또한 Hal, A 및/또는 O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup> 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0089] 또는

[0090] 폐닐 또는 폐녹시를 나타내며, 이를 각각은 Hal 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환된다.

[0091]  $R^2$  는 바람직하게는 A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-시클로알킬렌-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>COOA 또는 CH=CH-COOR<sup>5</sup> 를 나타낸다.

[0092]  $R^3, R^{3'}$  는 바람직하게는, 각 경우에 서로 독립적으로 H 또는 R<sup>8</sup>, 특히 바람직하게는 H, 메틸, 에틸 또는 프로필, 매우 특히 바람직하게는 H 또는 메틸을 나타낸다.

[0093]  $R^4, R^6$  은 바람직하게는 H 를 나타낸다.

[0094]  $R^7$  은 바람직하게는 H 또는 Hal 을 나타낸다.

[0095]  $R^5$  는 바람직하게는 H, 메틸, 에틸 또는 프로필, 매우 특히 바람직하게는 H 또는 메틸을 나타낸다.

[0096]  $R^8$  은 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸 또는 헥실을 나타낸다.

[0097] Ar 은 예를 들어 폐닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-아이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르

보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸솔폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸솔포닐)페닐, o-, m- 또는 p-메틸솔파닐페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-카르복시페닐, o-, m- 또는 p-메톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-아미노솔포닐페닐, 더욱 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐을 나타낸다.

[0098] Ar 은 특히 바람직하게는 미치환되거나 또는 Hal, A 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타낸다.

[0099] 추가 치환과 관계없이, Het 는 예를 들어 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 나아가 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 인다졸릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-시놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 더욱 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일, 2,1,3-벤족사디아졸-5-일 또는 디벤조푸라닐을 나타낸다.

[0100] 헤테로시클릭 라디칼은 또한 부분 또는 완전 수소화될 수 있다.

[0101] 추가 치환과 관계없이, Het 는 따라서 또한 예를 들어 2,3-디하드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 2,5-디하드로-2-, -3-, -4- 또는 5-푸릴, 테트라하드로-2- 또는 -3-푸릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라하드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디하드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디하드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라하드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸릴, 2,3-디하드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸릴, 테트라하드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸릴, 1,4-디하드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라하드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라하드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사하드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사하드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디하드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 더욱 바람직하게는 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디하드로벤조푸란-5- 또는 6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 또한 3,4-디하드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 나아가 바람직하게는 2,3-디하드로벤조푸라닐, 2,3-디하드로-2-옥소푸라닐, 3,4-디하드로-2-옥소-1H-퀴나졸리닐, 2,3-디하드로벤족사졸릴, 2-옥소-2,3-디하드로벤족사졸릴, 2,3-디하드로벤즈이미다졸릴, 1,3-디하드로인돌, 2-옥소-1,3-디하드로인돌 또는 2-옥소-2,3-디하드로벤즈이미다졸릴을 나타낸다.

[0102] Het 는 특히 바람직하게는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> 및/또는 =O 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.

- [0103] Het 는 매우 특히 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> 및/또는 =O에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다.
- [0104] Het<sup>1</sup> 는 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 COOA, =O 및/또는 A에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다.
- [0105] Hal 은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br을 나타내나, 또한 I, 특히 바람직하게는 F 또는 Cl을 나타낸다.
- [0106] 본 발명을 통틀어서, 1회 이상 나타나는 모든 라디칼은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 예를 들어 서로 독립적이다.
- [0107] 식 I의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 나타날 수 있다. 식 I은 이들 형태 모두를 포함한다.
- [0108] 따라서, 본 발명은 특히 식 I의 화합물(상기 라디칼 중 하나 이상은 상기에 나타낸 바람직한 의미 중 하나를 가짐)에 관한 것이다. 화합물 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 일부 바람직한 군은, 식 I에 따르는, 하기 하위 식 Ia 내지 II로 표현할 수 있는데, 여기서 보다 상세히 명시하지 않은 라디칼은 식 I에 지시된 의미를 지니나,
- [0109] Ia에서, R<sup>1</sup> 은 H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nAr, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet 또는 OR<sup>5</sup>를 나타내고;
- [0110] Ib에서, R<sup>7</sup> 은 H 또는 Hal을 나타내고;
- [0111] Ic에서, R<sup>2</sup> 는 A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nN(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pN(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>, O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-S]-클로알킬렌-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>], [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nNR<sup>5</sup>COOA 또는 CH=CH-COOR<sup>5</sup>를 나타내고;
- [0112] Id에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> 는 각각 서로 독립적으로 H 또는 R<sup>8</sup>을 나타내고;
- [0113] Ie에서, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 은 H를 나타내고;
- [0114] If에서, R<sup>1</sup> 은 H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A 또는
- [0115] 티아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라졸릴옥시를 나타내며, 여기서 해테로고리는 또한 Hal, A 및/또는 O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,
- [0116] 또는
- [0117] 폐닐 또는 폐녹시를 나타내며, 이를 각각은 Hal 및/또는 CN에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;
- [0118] Ig에서, Het 는 1내지 4개의 N, O 및/또는 S원자를 갖는 모노시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 해테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;
- [0119] Ih에서, Het 는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]pOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> 및/또는 =O에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;
- [0120] Ii에서, Het<sup>1</sup> 은 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리

디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 COOA, =O 및/또는 A에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;

[0121] Ij에서, Ar은 미치환되거나 또는 Hal, A 및/또는 CN에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고;

[0122] Ik에서, A는 탄소수 1-10의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

[0123] 여기서 1-7개의 H원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br에 의해 대체될 수 있고,

[0124] 또는

[0125] 탄소수 3-7의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH에 의해 모노치환될 수 있고;

[0126] Il에서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>,

[0127] X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>는 각각 서로 독립적으로 CH 또는 N을 나타내고,

[0128] R<sup>1</sup>은 H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het 또는 OR<sup>5</sup>를 나타내고,

[0129] R<sup>7</sup>은 H 또는 Hal을 나타내고,

[0130] R<sup>2</sup>는 A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-시클로알킬렌-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>COOA 또는 CH=CH-COOR<sup>5</sup>를 나타내고,

[0131] R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>는 각각 서로 독립적으로 H 또는 R<sup>8</sup>을 나타내고,

[0132] R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>은 H를 나타내고,

[0133] R<sup>5</sup>는 H 또는 R<sup>8</sup>을 나타내고,

[0134] R<sup>8</sup>은 탄소수 1-6의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0135] A는 탄소수 1-10의 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0136] 여기서 1-7개의 H원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br에 의해 대체될 수 있고,

[0137] 또는

[0138] 탄소수 3-7의 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 OH에 의해 모노치환될 수 있고,

[0139] Ar은 미치환되거나 또는 Hal, A 및/또는 CN에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고,

[0140] Het는 1내지 4개의 N, O 및/또는 S원자를 갖는 모노시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로고리를 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0141] Het<sup>1</sup>은 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 여기서 라디칼은 또한 COOA, =O 및/또는 A에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

[0142] Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,

[0143] m은 0, 1 또는 2를 나타내고,

[0144] n은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고,

[0145] p은 1, 2, 3 또는 4를 나타낸다.

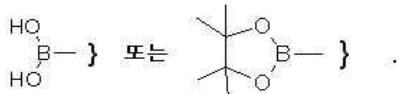
[0146] 또한, 식 I의 화합물 및 또한 그의 제조를 위한 출발 물질은 또한, 문헌(예를 들어, Houben-Weyl, Methoden

der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 와 같은 표준작업서) 에 기재된 바와 같이 그 자체로 공지된 방법에 의해 상기 반응에 적합하고 공지된 반응 조건하에서 정확하게 제조된다. 그 자체로 공지되었지만 본원에서 보다 상세히 언급되지 않은 변형법이 또한 사용될 수 있다.

[0147] 바람직하게는 식 II 의 화합물을 식 III 의 화합물과 반응시킴으로써 식 I 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0148] 상기 반응은 스즈키 (Suzuki) 반응을 위해 당업자에 공지된 바와 같은 조건 하에 수행된다.

[0149] 식 II 및 III의 출발 화합물이 일반적으로 공지되어 있다. 그러나, 이들이 신규하다면, 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 식 II 의 화합물에서, L 은 바람직하게는 하기를 나타낸다:



[0151] 상기 반응은 스즈키 커플링 (coupling) 의 표준 조건하에 수행된다. 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 °C 내지 140 °C, 일반적으로는 0 °C 내지 100 °C, 특히 약 60 °C 내지 약 90 °C 이다.

[0152] 적합한 불활성 용매의 예로는, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화된 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 알코올; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란 (THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글리) 와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부타논과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸 아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 (DMF) 와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 솔록시드 (DMSO) 와 같은 솔록시드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다.

[0153] 특히 바람직한 것은 에탄올, 톨루엔, 디메톡시에탄이다.

[0154] 나아가 바람직하게는, 라디칼 R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>7</sup> 을 또 다른 라디칼 R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>7</sup> 에 의해 대체시킴으로써 식 I 의 화합물을 수득할 수 있다. 바람직하게는, 할로겐 원자를 라디칼 Het 및/또는 Ar 에 의해 대체시키는데, 이는 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖는다. 상기 반응은 바람직하게는 스즈키 커플링의 조건하에 수행된다.

[0155] 나아가 바람직하게는, 식 IV 의 화합물을 바람직하게는 NaNO<sub>2</sub> 와 반응시킴으로써 식 I 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0156] 상기 반응은 표준 조건하에 수행된다.

[0157] 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 °C 내지 140 °C, 일반적으로는 0 °C 내지 100 °C, 특히 약 60 °C 내지 약 90 °C 이다. 적합한 불활성 용매는 상기 언급된 것들이다.

[0158] 나아가, 유리하게는 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 THF 및/또는 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재 하에, -60 내지 +30 °C 의 온도에서, 산 염화물 또는 무수물을 사용하는 종래의 방법으로 자유 아미노기를 아실화시키거나 또는 미치환 또는 치환된 알킬 할라이드를 사용하여 자유 아미노기를 알킬화시킬 수 있다.

[0159] 나아가, 식 I 의 화합물을 가용매분해, 특히 가수분해, 또는 수소첨가분해에 의해 이들의 기능적인 유도체로부터 유리시켜 수득할 수 있다.

[0160] 가용매분해 또는 수소첨가분해를 위한 바람직한 출발 물질은 하나 이상의 자유 아미노기 및/또는 히드록실기 대신 해당 보호 아미노기 및/또는 히드록실기를 함유하는 것들이고, 바람직하게는 이는 H 원자 대신 N 원자와 결합하는 아미노보호기를 포함하고, 예를 들어 NH<sub>2</sub> 기 대신 NHR' 기 (이때, R' 는 아미노보호기, 예를 들어 BOC 또는 CBZ 임) 를 함유하는 식 I 에 따르는 것들이다.

[0161] 나아가, 출발 물질로서 바람직한 것은 히드록실기의 H 원자 대신 히드록실보호기를 포함하는 것들이고, 예를 들어 히드록시페닐기 대신 R"O-페닐기 (이때, R" 는 히드록실보호기임) 를 함유하는, 식 I 에 따르는 것들이다.

- [0162] 또한 상기 출발 물질의 분자 내에 다수의 (동일 또는 상이한) 보호 아미노 및/또는 히드록실기가 존재할 수 있다. 상기 보호기가 서로 상이한 경우, 이들은 많은 경우에 선택적으로 절단될 수 있다.
- [0163] 용어 "아미노보호기"는 일반적인 용어로 공지되어 있고, 화학적 반응에 대항하여 아미노기의 보호 (차단)을 위해 적합하지만, 목적하는 화학적 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행된 후 제거하기 용이한 기에 관한 것이다. 전형적인 상기와 같은 기는, 특히, 미치환 또는 치환 아실, 아릴, 아르알콕시메틸 또는 아르알킬기이다. 상기 아미노보호기는 목적하는 반응 (또는 반응의 연속) 후에 제거되기 때문에, 이의 유형 및 크기는 그다지 중요하지 않지만; 바람직한 것은 탄소수 1-20, 특히 1-8 인 것들이다. 용어 "아실기"는 본 방법과 관련된 가장 광범위한 의미로 이해된다. 상기에는 지방족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 또는 술폰산, 및 특히, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 특히 아르알콕시카르보닐기로부터 유래된 아실기를 포함한다. 상기와 같은 아실기의 예는 알카노일, 예컨대 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴; 아르알카노일, 예컨대 페닐아세틸; 아로일, 예컨대 벤조일 및 톨릴; 아릴옥시알카노일, 예컨대 POA; 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, BOC 및 2-요오도에톡시카르보닐; 아르알콕시카르보닐, 예컨대 CBZ ("카르보벤족시"), 4-메톡시벤질옥시카르보닐 및 FMOC; 및 아릴술포닐, 예컨대 Mtr, Pbf 및 Pmc 이다. 바람직한 아미노보호기는 BOC 및 Mtr, 나아가 CBZ, Fmoc, 벤질 및 아세틸이다.
- [0164] 용어 "히드록실보호기"는 마찬가지로 일반적인 용어로 공지되어 있고, 화학적 반응에 대항하여 히드록실기의 보호를 위해 적합하지만, 목적하는 화학적 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행된 후 제거하기 용이한 기에 관한 것이다. 전형적인 상기와 같은 기는 상기 언급한 미치환 또는 치환 아릴, 아르알킬 또는 아실기, 나아가 또한 알킬기이다. 상기 히드록실보호기는 목적하는 화학적 반응 또는 반응의 연속 후 다시 제거되기 때문에, 이의 성질 및 크기는 중요하지 않지만; 바람직한 것은 탄소수 1-20, 특히 1-10 인 기이다. 히드록실보호기의 예는, 특히, tert-부톡시카르보닐, 벤질, p-니트로벤조일, p-톨루엔술포닐, tert-부틸 및 아세틸이고, 이 중 벤질 및 tert-부틸이 특히 바람직하다. 아스파르트산 및 글루탐산 내 COOH 기는 바람직하게는 이의 tert-부틸 에스테르의 형태로 보호된다 (예를 들어 Asp(Obut)).
- [0165] 식 I의 화합물을 예를 들어 강산, 유리하게는 TFA 또는 과염소산 뿐만 아니라 기타 강 무기산, 예컨대 염산 또는 황산, 강 유기 카르복실산, 예컨대 트리클로로아세트산, 또는 술폰산, 예컨대 벤젠- 또는 p-톨루엔술폰산을 사용하여 이의 기능적인 유도체 (사용되는 보호기에 따라)로부터 유리된다. 항상 요구되는 것은 아니지만, 부가적인 불활성 용매가 존재할 수 있다. 적합한 불활성 용매는 바람직하게는 유기, 예를 들어 카르복실산, 예컨대 아세트산, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 아미드, 예컨대 DMF, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 나아가 또한 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 및 물이다. 상기 언급한 용매들의 혼합물이 또한 적합하다. TFA는 바람직하게는 추가적인 용매의 첨가 없이 과량으로 사용되고, 과염소산은 바람직하게는 아세트산 및 70% 과염소산의 9:1 비율로의 혼합물의 형태로 사용된다. 상기 절단을 위한 반응 온도는 유리하게는 약 0 내지 약 50 °C, 바람직하게는 15 내지 30 °C (실온) 이다.
- [0166] 상기 BOC, OBut, Pbf, Pmc 및 Mtr 기는, 예를 들어, 바람직하게는 15-30 °C에서, 디클로로메탄 중의 TFA 또는 디옥산 중의 약 3 내지 5N HCl 을 사용하여 절단될 수 있고, 상기 FMOC 기는 15-30 °C에서, DMF 중의 디메틸아민, 디에틸아민 또는 피페리딘의 약 5 내지 50% 용액을 사용하여 절단될 수 있다.
- [0167] 수소첨가분해적으로 제거가능한 보호기 (예를 들어 CBZ 또는 벤질)는, 예를 들어, 촉매의 존재 하에서 (예를 들어 귀금속 촉매, 예컨대 팔라듐, 유리하게는 지지체, 예컨대 탄소 상에서), 수소로의 처리에 의해 절단될 수 있다. 이에 적합한 용매는 상기 지시된 것들, 특히, 예를 들어, 알코올, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 또는 아미드, 예컨대 DMF 이다. 상기 수소첨가분해는 일반적으로는 약 0 내지 100 °C의 온도 및 약 1 내지 200 bar 압력에서, 바람직하게는 20-30 °C 및 1-10 bar에서 수행된다. CBZ 기의 수소화분해는, 예를 들어, 20-30 °C에서, 메탄올 중의 5 내지 10% Pd/C 상에서 또는 메탄올/DMF 중의 Pd/C 상에서 암모늄 포르메이트 (수소 대신)를 사용하여 성공적으로 수행된다.
- [0168] 약학적 염 및 기타 형태
- [0169] 본 발명에 따른 상기 화합물은 이의 최종 무 (non) 염 형태로 사용될 수 있다. 한편으로는, 본 발명은 또한 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 하는 이들 화합물의 용도를 포함하는데, 이는 각종 유기 및 무기성 산 및 염기로부터 당 기술에서 공지된 방법으로 유도될 수 있다. 식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분의 경우 종래 방법을 통해 제조된다. 식 I의 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 이의 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기-부가염을 생산시켜 형성될 수 있다. 그러한 염기에는, 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물;

수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산화물; 알칼리 금속 알콕시드, 예를 들어 칼륨 에톡시드 및 나트륨 프로록시드; 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 각종 유기 염기가 있다. 식 I 의 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 식 I 의 특정한 화합물의 경우, 산-부가염은 이들 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 할로겐화수소, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 광물산 및 이의 해당염, 예컨대 술레이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등 및 알킬- 및 모노아릴술포네이트, 예컨대 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트 및 기타 유기산 및 이의 해당염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레이이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 비술레이트, 비술파이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로젠포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술레이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락터레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로젠포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술레이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0170]

또한, 본 발명에 따른 화합물의 염기 염에는 하기가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다: 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 칼륨, 나트륨 및 아연 염. 상기 언급한 염 중에서, 암모늄; 알칼리금속 염 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리토금속 염 칼슘 및 마그네슘이 바람직하다.

약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된, 식 I 의 화합물의 염에는 하기의 염이 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 치환된 아민, 또한 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민 (벤자린), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라브아민 (hydrabamine), 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스-(히드록시메틸)메틸아민 (트로메타민).

[0171]

염기성 질소-함유기를 함유하는 본 발명의 화합물은 ( $C_1-C_4$ )-알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디( $C_1-C_4$ )알킬 술레이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아밀술레이트; ( $C_{10}-C_{18}$ )알킬 할라이드, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴( $C_1-C_4$ )알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 펜에틸 브로마이드와 같은 시약을 이용해 4 차화시킬 수 있다. 본 발명에 따른 수용성 및 지용성 화합물 모두를 상기 염을 이용해 제조할 수 있다.

[0172]

바람직한 상기 언급한 약학적 염에는 하기가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술레이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민.

[0173]

특히 바람직한 것은, 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 말레이이트, 메실레이트, 포스페이트, 술레이트 및 숙시네이트이다.

[0174]

식 I 의 염기성 화합물의 산-부가염은, 요구되는 산의 충분량과 자유 염기 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 염기는 종래 방식으로 염 형태를 염기와 접촉시키고 자유 염기를 단리시킴으로써 재생시킬 수 있다. 자유 염기 형태는 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만, 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 염

기 형태와 일치한다.

[0175] 언급한 바와 같이, 식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리토금속 또는 유기아민으로 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다.

바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민 및 프로카인이다.

[0176] 본 발명에 따른 산성 화합물의 염기-부가염은 충분량의 요구되는 염기와 자유 산 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 산은 종래 방식으로 염 형태를 산과 접촉시키고 자유 산을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 산 형태는, 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만; 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 산 형태와 일치한다.

[0177] 본 발명에 따른 화합물이 상기 유형의 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기 하나 이상을 함유하는 경우, 본 발명은 또한 다중 염을 포함한다. 전형적인 다중 염 형태에는, 예를 들어 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 비타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리히드로클로라이드.

[0178] 상기에서 언급한 점과 관련하여, 본 문맥에서 "약학적으로 허용가능한 염" 이란 표현은, 식 I의 화합물을 이의 염 중 한 형태로 포함하는 활성 성분을 의미하는데, 특히 상기 염 형태가 활성 성분의 자유 형태 또는 이전에 사용되었던 활성 성분의 임의 다른 염 형태와 비교했을 때, 활성 성분에 개선된 약물동력학적 특성을 부여하는 경우의 염 형태로 상기를 포함하는 활성 성분을 의미하는 것으로 사용되는 것처럼 보일 수 있다. 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않은 바람직한 약물동력학적 특성을 처음으로 상기 활성 성분에 제공할 수 있고, 심지어는 이의 신체 내 치료 효능 면에서 상기 활성 성분의 약역학에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있다.

[0179] 본 발명은 또한 하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0180] 약학적 제형물은, 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 질환 상태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 을 포함할 수 있거나, 또는 약학적 제형물이 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다.

바람직한 투약 단위 제형물은 상기 지시된 바와 같은 1 일 투여량 또는 부분-투여량 또는 활성 성분의 이의 대응하는 분율을 포함하는 것들이다. 또한, 이러한 유형의 약학적 제형물은 약제학 분야에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0181] 약학적 제형물은 임의의 목적하는 적합한 방법, 예를 들어, 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (폐하, 근육내, 정맥내 또는 폐내 포함) 방법에 의한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형물은 예를 들어, 활성 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써 약제학 분야에 공지된 모든 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0182] 경구 투여에 적합한 약학적 제형물은 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의 용액 또는 혼탁액; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀젼 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀젼과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.

[0183] 따라서, 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여인 경우, 활성 성분은 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 방부제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.

[0184] 캡슐은 상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고 이를 성형된 젤라틴 껌질에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제 (lubricant), 예컨대 고체 형태의 고분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을 상기 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 마찬가지로 붕해제 또는 가용화제, 예컨대 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 첨가하여, 캡슐 복용 후의 약제의 이용가능성을 개선시킬 수 있다.

[0185]

또한, 바람직하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 봉해제 뿐만 아니라 염료를 마찬가지로 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제에는, 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예컨대 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제에는, 나트륨 울레아이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제에는, 이에 제한되지는 않지만, 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등이 포함된다. 정제는 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식 압착하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고 전체 혼합물을 압착하여 정제를 생성함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적절한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 염기와, 및 임의로는 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4 차 염, 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트 (paste), 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 적시고, 체 (sieve)를 통해 압착시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 분열되어 과립을 형성하는 비균질한 형상의 덩어리를 생성할 수 있다. 정제 주조 금형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 상기 과립을 윤활시킬 수 있다. 그 후 윤활된 혼합물을 압착하여 정제를 생성한다. 또한 본 발명에 따른 화합물을 자유롭게 흐르는 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식 압착 단계를 수행하지 않고 직접 압착시켜 정제를 생성한다. 쉘락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 간의 구별이 가능하도록 상기 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.

[0186]

경구용 액체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir)는, 주어진 양이 미리 한정된 양의 화합물을 포함하도록 하는 투약 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle)을 사용하여 제조된다. 혼탁액은, 상기 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 애멸전화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 향미 첨가제, 예컨대 박하 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등을 마찬가지로 첨가할 수 있다.

[0187]

경구 투여용 투여 단위 제형물은 바람직하다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형물은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예컨대 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 함침시킴으로써 제조될 수 있다.

[0188]

식 I의 화합물 및 이의 염은 또한 리포좀 전달 시스템 형태, 예컨대 소형 단일 라멜라 (unilamellar) 소포, 대형 단일 라멜라 소포 및 다중 라멜라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0189]

식 I의 화합물 및 이의 염은 또한 상기 화합물 분자가 커플링 (coupling) 되는 개개의 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는, 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥사이드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 또한 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0190]

경피 투여에 적합한 약학적 제형물은 수용자의 표피와 연장되고 밀접한 접촉을 위해 독립적인 첨부제로서 투여될 수 있다. 따라서, 활성 성분은 예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에서 일반적인 용어로 기재된 전리요법에 의해 첨부제로부터 전달될 수 있다.

[0191]

국소 투여에 적합한 약학적 화합물은 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.

[0192]

눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 생성하기 위한 제형물의 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수흔화성 크림 베이스 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 제형화되어 수중유 크림 베이스 또는 유중수

베이스와의 크림을 생성할 수 있다.

- [0193] 눈에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는, 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 혼탁된 점안액이 포함된다.
- [0194] 입에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는, 마름모꼴정제 (lozenge), 향정 및 구강세정제 (mouthwash) 가 포함된다.
- [0195] 직장내 투여에 적합한 약학적 제형물은 좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다.
- [0196] 담체 물질이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학적 제형물은, 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉, 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로에 의해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 입자 크기가 예를 들어 20 ~ 500 미크론 범위인 조분 (coarse powder) 을 포함한다. 담체 물질로서의 액체와 함께 비강내 스프레이 또는 점비약으로서 투여하기에 적합한 제형물은 물 또는 오일 중의 활성 성분 용액을 포함한다.
- [0197] 흡입 투여에 적합한 약학적 제형물은, 에어로졸, 분무기 또는 취입기를 갖는 다양한 유형의 가압 디스펜서에 의해 생성될 수 있는 미립자 먼지 또는 미스트를 포함한다.
- [0198] 질내 투여에 적합한 약학적 제형물은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 (foam) 또는 스프레이 제형물로서 투여될 수 있다.
- [0199] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형물에는, 제형물이 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질 (이에 의해 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 함) 을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액이 포함된다. 상기 제형물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용 직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 혼탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0200] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형물들은 또한 특정 유형의 제형물에 대해 당 분야에서 통상적인 기타 시약을 포함할 수 있음을 말할 것도 없다; 따라서, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 제형물은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0201] 식 I 의 화합물의 치료적 유효량은 예를 들어, 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 질환 상태, 및 그의 경중도, 제형물의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료의 또는 치료 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 종양 성장의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 전형적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유류에 대한 1 일 당 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg 인 반면에, 이 양은 1 일 당 단일 투여량으로서, 또는 통상적으로는 총 1 일 투여량이 동일해지도록 1 일 당 부분 투여량의 연속으로 (예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리적으로 기능적인 유도체의 유효량은 본 발명에 따른 화합물 자체의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.
- [0202] 본 발명은 또한 적어도 하나의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체 (이들 모든 비율의 혼합물을 포함함), 및 적어도 하나의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이다.
- [0203] 본 발명은 또한 하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트) 에 관한 것이다:
- [0204] (a) 유효량의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및
- [0205] (b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.
- [0206] 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 백 (bag) 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어, 따로 따로의 앰플들을 포함할 수 있는데, 그 각각은 유효량의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 유효량의 용해된 또는 냉동건조된 형태의 추가적인 약제 활성 성분을 포함한다.
- [0207] 용도
- [0208] 본 화합물은 티로신 키나아제로 유도되는 질환 치료에서 포유류, 특히 인간을 위한 약학적 활성 성분으로서 적

합하다. 이들 질환에는 종양 세포의 증식, 고형 종양의 성장을 촉진하는 병리학적 신생혈관증식 (또는 혈관신생), 안구 신생혈관증식 (당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등) 및 염증 (건선, 류마티스 관절염 등)이 포함된다.

- [0209] 본 발명은 암 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다. 치료를 위한 바람직한 암종은 뇌 암종, 비뇨기관 암종, 림프계 암종, 위 암종, 후두 암종 및 폐 암종 군으로부터 기원한다. 바람직한 형태의 암의 추가 군은 단구성 백혈병, 폐 선암종, 소세포 폐암종, 췌장 암, 아교모세포종 및 유방 암종이다.
- [0210] 또한 혈관신생이 포함되는 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 청구항 제 1 항에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도도 포함된다.
- [0211] 혈관신생이 포함되는 그러한 질환은 안구 질환, 예컨대 망막혈관신생, 당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등이 있다.
- [0212] 염증성 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도도 또한 본 발명의 범주 내에 속한다. 그러한 염증성 질환의 예에는 류마티스 관절염, 건선, 접촉 피부염, 지연형 과민반응 등이 포함된다.
- [0213] 또한 포유류에서 티로신 키나아제로 유도되는 질환 또는 티로신 키나아제로 유도되는 병태의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도가 포함되는데, 여기서 이러한 방법으로 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 상기 치료를 필요로 하는 병에 걸린 포유류에 투여한다. 치료적 양이란 특정 질환에 따라 가변적이며 과도한 노력 없이도 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0214] 본 발명은 또한 망막 혈관신생의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도가 포함된다.
- [0215] 안구 질환, 예컨대 당뇨망막병증 및 연령 유도성 황반변성의 치료 또는 예방 방법도 마찬가지로 본 발명의 한 부분이다. 류마티스 관절염, 건선, 접촉 피부염 및 지연형 과민반응과 같은 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 용도 뿐만 아니라 골육종, 골관절염 및 구루병 군으로부터의 골 병상 치료 또는 예방 용도도 마찬가지로 본 발명의 범주에 속한다.
- [0216] 표현 "티로신 키나아제로 유도되는 질환 또는 병태" 란 하나 이상의 티로신 키나아제의 활성에 좌우되는 병리학적 상태를 일컫는다. 티로신 키나아제는 직간접적으로 증식, 부착 및 이동 및 분화를 포함하는 각종 세포 활성의 신호 전달 경로에 참여한다. 티로신 키나아제 활성과 연관된 질환에는 종양 세포의 증식, 고형 종양의 성장을 촉진하는 병리학적 신생혈관증식, 안구 신생혈관증식 (당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등) 및 염증 (건선, 류마티스 관절염 등)이 포함된다.
- [0217] 식 I 의 화합물은 암, 특히 급속히 자라는 종양의 치료를 위해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0218] 따라서 본 발명은 키나아제 신호 전달의 억제, 조절 및/또는 조정이 역할을 하는 질환 치료용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도에 관한 것이다.
- [0219] 본원에서는 Met 키나아제가 바람직하다.
- [0220] 청구항 제 1 항에 따른 화합물에 의한 티로신 키나아제의 억제에 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한, 식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 유도체 및 입체이성질체, 및 이들 모든 비율의 혼합물의 용도가 바람직하다.
- [0221] 청구항 제 1 항에 따른 화합물에 의한 Met 키나아제의 억제에 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한 용도가 특히 바람직하다.
- [0222] 질환이 고형 종양인 질환 치료를 위한 용도가 특히 바람직하다.
- [0223] 고형 종양은 바람직하게는 폐, 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위 및/또는 후두의 종양 군으로부터 선택된다.
- [0224] 나아가 고형 종양은 바람직하게는 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장 암, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종 군으로부터 선택된다.
- [0225] 혈액 및 면역계 종양의 치료, 바람직하게는 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/

또는 만성 림프성 백혈병 군으로부터 선택된 종양 치료를 위한 용도가 바람직하다.

[0226] 개시된 식 I 의 화합물은 항암제를 포함하는 다른 공지된 치료제와 병용 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항암제"는 암 치료를 목적으로 암환자에게 투여되는 임의 약제에 관한 것이다.

[0227] 본원에서 정의된 항암 치료는 단독 치료로서 적용될 수 있거나 또는 본 발명의 화합물에 더해 종래의 수술 또는 방사선치료 또는 화학요법이 포함될 수 있다. 그러한 화학요법은 하기 항종양제의 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

(i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항중식제/항신생물제/DNA-손상제 및 이의 조합, 예컨대 알킬화 제제 (예를 들어, 시스-플라틴 (cis-platin), 카르보플라틴 (carboplatin), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 질소 머스타드 (nitrogen mustard), 멜팔란 (melphalan), 클로로암부실 (chloroambucil), 부술판 (busulphan) 및 니트로소우레아 (nitrosourea)); 항대사제 (예를 들어, 항폴린산제 (antifolate), 예컨대 플루오로파리미딘 (fluoropyrimidine), 예컨대 5-플루오로우라실 (5-fluorouracil) 및 테가푸르 (tegafur), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 메토트렉세이트 (methotrexate), 사이토신 아라비노사이드 (cytosine arabinoside), 히드록시우레아 (hydroxyurea) 및 쟈시타빈 (gemcitabine)); 항종양 항생제 (예를 들어 안트라사이클린 (anthracycline), 예컨대 아드리아마이신 (adriamycin), 블레오마이신 (bleomycin), 독소루비신 (doxorubicin), 다우노마이신 (daunomycin), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 미토마이신-C (mitomycin-C), 닉티노마이신 (dactinomycin) 및 미트라마이신 (mitramycin); 세포분열 저해제 (예를 들어 빈카 알칼로이드 (vinca alkaloid), 예컨대 빙크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈데신 (vindesine) 및 빈노렐빈 (vinorelbine), 및 탁소이드 (taxoid), 예컨대 탁솔 (taxol) 및 탁소테레 (taxotere)); 국소이성화효소 억제제 (예를 들어 에피포도필로톡신 (epipodophyllotoxin), 예컨대 에토포시드 (etoposide) 및 테니포시드 (teniposide), 암사크린 (amsacrine), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan) 및 캄프토테cin (camptothecin)) 및 세포분화제 (예를 들어 올-트랜스-레티노산 (all-trans-retinoic acid), 13-시스-레티노산 및 펜레티니드(fenretinide));

(ii) 세포증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어 타목시펜 (tamoxifen), 토레미펜 (toremifene), 라록시펜 (raloxifene), 드롤록시펜 (droloxifene) 및 요오독시펜 (iodoxyfene)), 에스트로겐 수용체 하향조절제 (예를 들어 폴베스트란트 (fulvestrant)), 항남성호르몬 (예를 들어 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide) 및 시프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate)), LHRH 안타고니스트 또는 LHRH 아고니스트 (예를 들어 고세렐린 (goserelin), 류프로렐린 (leuprorelin) 및 부세렐린 (buserelin)), 프로게스테론 (예를 들어 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate)), 아로마타아제 억제제 (예를 들어 아나스트로졸 (anastrozole), 레트로졸 (letrozole), 보라졸 (vorazole) 및 엑세메스탄 (exemestane)) 및 피나스테리드 (finasteride) 와 같은 5 $\alpha$ -환원효소 억제제;

[0230] (iii) 암 세포 침투를 억제하는 제제 (예를 들어 금속단백질분해효소 억제제, 예컨대 마리마스타트 (marimastat), 및 우로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체 작용 억제제);

[0231] (iv) 성장 인자 기능 억제제, 예를 들어 그러한 억제제는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체 (예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주마브 (trastuzumab) [Herceptin™] 및 항-erbB1 항체 세툭시마브 (cetuximab) [C225]), 과르네실 전이효소 억제제, 티로신 키나아제 억제제 및 세린/트레오닌 키나아제 억제제, 예를 들어 표피 성장 인자 패밀리 억제제 (예를 들어 EGFR 패밀리 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로포시) 퀴나졸린-4-아민 (게피티닙 (gefitinib), AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스 (2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에르로티닙 (erlotinib), OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노-프로포시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 예를 들어 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 억제제 및 예를 들어 간세포 성장 인자 패밀리 억제제를 포함함;

[0232] (v) 항혈관형성제, 예컨대 혈관내피 성장인자 효과를 억제하는 것, (예를 들어 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베마시주마브 (bevacizumab) [Avastin™], 공개된 국제 특허 출원 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354 에 개시된 것과 같은 화합물) 및 기타 메커니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어 리노미드 (linomide), 인테그린  $\alpha$ v $\beta$ 3 작용 억제제 및 혈관생성억제인자);

[0233] (vi) 혈관 손상제 (vessel-damaging agent), 예컨대 콤브레타스탄 (combrestatin) A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213 에 개시된 화합

물;

- [0234] (vii) 안티센스 요법, 예를 들어 상기에서 열거한 표적물을 향하는 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-Ras 안티센스;
- [0235] (viii) 유전자 요법 접근법, 예를 들어, 이상 (aberrant) 유전자 대체를 위한 접근법, 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-지향 효소 프로드러그 요법) 접근법, 예컨대 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 이용하는 것, 및 화학요법 또는 방사선치료에 환자의 내성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 저항 유전자 요법 포함; 및
- [0236] (ix) 면역요법 접근법, 예를 들어, 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구 대식세포 집락 자극인자와 같은 사이토킨으로의 트랜스펙션과 같은 환자 종양 세포의 면역원성 증가를 위한 생체외 및 생체내 접근법, T-세포 무반응 감소를 위한 접근법, 사이토킨-트랜스펙션된 수지상 세포와 같은 트랜스펙션된 면역 세포를 이용한 접근법, 사이토킨-트랜스펙션된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항 이디오타입 항체를 이용한 접근법 포함.
- [0237] 하기 표 1로부터의 약제는 바람직하게, 그러나 배타적이지 않게, 식 I의 화합물과 조합된다.

### 표 1

알킬화 제제	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melphalan Hexamethylmelamine Thiotepa Chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
백금 제제	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ornplatini Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
항대사제	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-Fluorouracil Floxuridine 2-Chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-Fluorodesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0238]

국소이성화효소 억제제	Epirubicin	Exatecan	mesylate
	Etoposide	(Daiichi)	
	Teniposide	또는 Quinamed (ChemGenex)	
	mitoxantrone	Gimatecan (Sigma-Tau)	
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-	
	7-에틸-10-히드록시캄프토 테신	Ipsen	
	Topotecan	TAS-103 (Taiho)	
	Dexrazoxane (TopoTarget)	Elsamitruclin (Spectrum)	
	Pixantrone (Novuspharrna)	J-107088 (Merck & Co)	
	Rebeccamycin (Exelixis)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	BBR-3576 (Novuspharrna)	CKD-602 (Chong Kun Dang)	
		KW-2170 (Kyowa Hakko)	
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafide	
	Doxorubicin (Adriamycin)	Azonafide	
	Deoxyrubicin	Anthrapyrazole	
	Valrubicin	Oxantrazole	
	Daunorubicin (Daunomycin)	Losoxantrone	
	Epirubicin	Bleomycin sulfate	
	Therarubicin	(Blenoxan)	
	Idarubicin	Bleomycinic acid	
	Rubidazon	Bleomycin A	
	Plicamycin	Bleomycin B	
	Porfiromycin	Mitomycin C	
	Cyanomorpholinododoxo- rubicin	MEN-10755 (Menarini)	
세포 분열 저해제	Mitoxantron (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)	
	Paclitaxel	SB 408075	
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)	
	Colchicine	E7010 (Abbott)	
	Vinblastine	PG-TXL (Cell Thapeutics)	
	Vincristine		

	Vinorelbine	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesine	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulin (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
	Cemadotin (BASF)	Combretastatin A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)
	TXD 258 (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	Epothilone B (Novartis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 900607 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	T 138067 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	Vinflunine (Fabre)
	Auristatin PE (Teikoku Hormone)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	BMS 247550 (BMS)	Azaepothilon B (BMS)
	BMS 184476 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 188797 (BMS)	CA-4-프로드러그 (OXiGENE)
	Taxoprexin (Protarga)	Dolastatin-10 (NrH)
		CA-4 (OXiGENE)
<hr/>		
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide	Exemestan
	Letrozole	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrazole	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
<hr/>		
티미딜레이트 합성 효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	Cofactor™ (BioKeys)
<hr/>		
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamide (Baxter International)
	Glufosfamide (International)	Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals)
용액)	Albumin + 32P (동위원소	O6-benzylguanine
	NewBiotics)	(Paligent)

[0240]

	Edotreotide (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펌프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsi peptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제 리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Neovastat Laboratories Marimastat Biotech	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Gallium maltolate (Titan) Health) Triapin (Vion)
TNF-알파 아고니스트/ 안타고니스트	Virulizin Therapeutics CDC-394 (Celgene)	(Lorus Revimid (Celgene))
엔도렐린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer)

[0241]

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomира) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomира) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynodiolide Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbide (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0242]

	cia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxydol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, BCX-1777 (PNP 억제제, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) Tocladesine (사이클릭 AMP 아고니스트, 촉진제, Alfacell) Ribapharm) Galarubicin (RNA 합성 억 Alvocidib (CDK 억제제, 제제, Dong-A) Aventis) Tirapazamine (환원제, SRI CV-247 (COX-2 억제제, International) Ivy Medical) N-Acetylcysteine (환원제, P54 (COX-2 억제제, Zambon) Phytopharm) R-Flurbiprofen (NF-CapCell™ (CYP450 촉진제, kappaB 억제제, Encore) Bavarian Nordic) 3CPA (NF-kappaB 억제제, GCS-IOO (gal3 안타고니스 Active Biotech) 트, GlycoGenesys) Seocalcitol (비타민 D 수용 G17DT 면역원 (가스트린 체 아고니스트, Leo) 억제제, Apton) 131-I-TM-601 (DNA 안타 Efaproxiral (산소공급제, 고니스트, TransMolecular) Allos Therapeutics) Eflornithin (ODC 억제제, PI-88 (헤파라나아제 억제제, ILEX Oncology) 제, Progen) Minodronic acid (파골세포	

[0243]

Tesmilifen (히스타민 안타 억제제, Yamanouchi) 고니스트, YM BioSciences) Indisulam (p53 촉진제, 히스타민 (히스타민 H2 수 Eisai) 용체 아고니스트, Maxim) Aplidin (PPT 억제제, Tiazofurin (IMPDH 억제제, PharmaMar) Ribapharm) Rituximab (CD20 항체, Cilengitide (인테그린 안타 Genentech) 고니스트, Merck KGaA) Gemtuzumab (CD33 항체, SR-31747 (IL-1 안타고니 Wyeth Ayerst) 스트, Sanofi-Synthelabo) PG2 (조혈세포 프로모터, CCI-779 (mTOR 키나아제 Pharmagensis) 억제제, Wyeth) Immuno <sup>TM</sup> (트리클로란 구 Exisulind (PDE-V 억제제, 강세정제, Endo) Cell Pathways) Triacetyluridine(우리딘 프 CP-461 (PDE-V 억제제, 로드러그, Wellstat) Cell Pathways) SN-4071 (육종 제제, AG-2037 (GART 억제제, Signature BioScience) Pfizer) TransMID-107 <sup>TM</sup> (항독소, WX-UK1 (플라스미노겐 활 KS Biomedix) 성제 억제제, Wilex) PCK-3145 (세포자멸 프로 PBI-1402 (PMN 촉진제, 모터, Procyon) ProMetic LifeSciences) Doranidazole (세포자멸 프 Bortezomib (프로테아좀 억 료모터, Pola) 제제, Millennium) CHS-828 (세포독성제, Leo) SRL-172 (T-cell 촉진제, 트랜스-레티닌산 (분화제, SR Pharma) NIH) TLK-286 (글루타티온-S 전 MX6 (세포자멸 프로모터, 이효소 억제제, Telik) MAXIA) PT-100 (성장 인자 아고니 Apomine (세포자멸 프로모 스트, Point Therapeutics) 터, ILEX Oncology) Midostaurin (PKC 억제제, Urocidin (세포자멸 프로모 Novartis) 터, Bioniche) Bryostatin-1 (PKC 촉진제, Ro-31-7453 (세포자멸 프 GPC Biotech) 로모터, La Roche) CDA-II (세포자멸 프로모터, Brostallicin (세포자멸 프 Everlife) 로모터, Pharmacia) SDX-101 (세포자멸 프로모 터, Salmedix) Ceflatonin (세포자멸 프로모 터, ChemGenex)
--

[0244]

알킬화 제제	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melphalan Hexamethylmelamine Thiotepa Chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
백금 제제	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Orniplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
항대사제	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-Fluorouracil Floxuridine 2-Chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-Fluorodesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0245]

국소이성화효소 약제제	Epirubicin	Exatecan	mesylate
	Etoposide	(Daiichi)	
	Teniposide	또는 Quinamed (ChemGenex)	
	mitoxantrone	Gimatecan (Sigma-Tau)	
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-	
	7-에틸-10-히드록시캄프트	Ipsen)	
	테신	TAS-103 (Taiho)	
	Topotecan	Elsamitruclin (Spectrum)	
	Dexrazoxane† (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)	
	Pixantrone (Novuspharrna)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	Rebeccamycin (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)	
	BBR-3576 (Novuspharrna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)	
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafide	
	Doxorubicin (Adriamycin)	Azonaflide	
	Deoxyrubicin	Anthrapyrazole	
	Valrubicin	Oxantrazole	
	Daunorubicin (Daunomycin)	Losoxantrone	
	Epirubicin	Bleomycin sulfate	
	Therarubicin	(Blenoxan)	
	Idarubicin	Bleomycin acid	
	Rubidazon	Bleomycin A	
	Plicamycin	Bleomycin B	
	Porfiromycin	Mitomycin C	
	Cyanomorpholinodoxorubicin	MEN-10755 (Menarini)	
	Mitoxantron (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)	
세포 분열 저해제	Paclitaxel	SB	408075
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)	
	Colchicine	E7010 (Abbott)	
	Vinblastine	PG-TXL	(Cell
	Vincristine	Therapeutics)	

	Vinorelbine	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesine	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulin (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
	Cemadotin (BASF)	Combretastatin A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)
	TXD 258 (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	Epothilone B (Novartis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 900607 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	T 138067 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	Vinflunine (Fabre)
	Auristatin PE (Teikoku Hormone)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	BMS 247550 (BMS)	Azaepothilon B (BMS)
	BMS 184476 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 188797 (BMS)	CA-4-프로드러그 (OXiGENE)
	Taxoprexin (Protarga)	Dolastatin-10 (NrH)
		CA-4 (OXiGENE)
<hr/>		
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide	Exemestan
	Letrozole	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrazole	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
<hr/>		
티미딜레이트 합성 효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	Cofactor™ (BioKeys)
<hr/>		
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamide (Baxter)
	Glufosfamide (Baxter International)	Apaziquone (Spectrum International)
	Albumin + 32P (동위원소 용액)	O6-benzylguanine
	Thymectacin (NewBiotics)	(Paligent)

	Edotreotide (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펌프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsi peptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제 리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Neovastat Laboratories Marimastat Biotech Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	(Aeterna CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-알파 아고니스트/ 안타고니스트	Virulizin Therapeutics CDC-394 (Celgene)	(Lorus Revimid (Celgene)
엔도렐린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer)

[0248]

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomира) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomира) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynodiolide Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprorelin Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbide (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0249]

	cia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxydol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, BCX-1777 (PNP 억제제, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) Tocladesine (사이클릭 AMP 아고니스트, 촉진제, Alfacell) Ribapharm) Galarubicin (RNA 합성 억 Alvocidib (CDK 억제제, 제제, Dong-A) Aventis) Tirapazamine (환원제, SRI CV-247 (COX-2 억제제, International) Ivy Medical) N-Acetylcysteine (환원제, P54 (COX-2 억제제, Zambon) Phytopharm) R-Flurbiprofen (NF-CapCell™ (CYP450 촉진제, kappaB 억제제, Encore) Bavarian Nordic) 3CPA (NF-kappaB 억제제, GCS-IOO (gal3 안타고니스 Active Biotech) 트, GlycoGenesys) Seocalcitol (비타민 D 수용 G17DT 면역원 (가스트린 체 아고니스트, Leo) 억제제, Apton) 131-I-TM-601 (DNA 안타 Efaproxiral (산소공급제, 고니스트, TransMolecular) Allos Therapeutics) Eflornithin (ODC 억제제, PI-88 (헤파라나아제 억제제, Progen) ILEX Oncology) Minodronic acid (파골세포	

[0250]

[0251]	Tesmilifen (히스타민 안타 억제제, Yamanouchi) 고니스트, YM BioSciences) Indisulam (p53 촉진제, 히스타민 (히스타민 H2 수 Eisai) 용체 아고니스트, Maxim) Aplidin (PPT 억제제, Tiazofurin (IMPDH 억제제, PharmaMar) Ribapharm) Rituximab (CD20 항체, Cilengitide (인테그린 안타 Genentech) 고니스트, Merck KGaA) Gemtuzumab (CD33 항체, SR-31747 (IL-1 안타고니 Wyeth Ayerst) 스트, Sanofi-Synthelabo) PG2 (조혈세포 프로모터, CCI-779 (mTOR 키나아제 Pharmagensis) 억제제, Wyeth) Immuno <sup>TM</sup> (트리클로란 구 Exisulind (PDE-V 억제제, 강세정제, Endo) Cell Pathways) Triacetyluridine(우리딘 프 CP-461 (PDE-V 억제제, 로드러그, Wellstat) Cell Pathways) SN-4071 (육종 제제, AG-2037 (GART 억제제, Signature BioScience) Pfizer) TransMID-107 <sup>TM</sup> (항독소, WX-UK1 (플라스미노겐 활 KS Biomedix) 성제 억제제, Wilex) PCK-3145 (세포자멸 프로 PBI-1402 (PMN 촉진제, 모터, Procyon) ProMetic LifeSciences) Doranidazole (세포자멸 프 Bortezomib (프로테아좀 억 료모터, Pola) 제제, Millennium) CHS-828 (세포독성제, Leo) SRL-172 (T-cell 촉진제, 트랜스-레티닌산 (분화제, SR Pharma) NIH) TLK-286 (글루타티온-S 전 MX6 (세포자멸 프로모터, 이효소 억제제, Telik) MAXIA) PT-100 (성장 인자 아고니 Apomine (세포자멸 프로모스트, Point Therapeutics) 타, ILEX Oncology) Midostaurin (PKC 억제제, Urocidin (세포자멸 프로모 Novartis) 터, Bioniche) Bryostatin-1 (PKC 촉진제, Ro-31-7453 (세포자멸 프 GPC Biotech) 로모터, La Roche) CDA-II (세포자멸 프로모터, Brostallicin (세포자멸 프로 Everlife) 모터, Pharmacia) SDX-101 (세포자멸 프로모 터, Salmedix) Ceflatonin (세포자멸 프로모 터, ChemGenex)
--------	--

[0252] 상기 유형의 병용 치료는 개개의 치료 성분을 동시, 순차 또는 개별 조제하는 것으로 달성될 수 있다. 이러한 유형의 조합 생성물은 본 발명에 따른 화합물을 활용한다.

### 어세이

[0254] 실시예에 기재된 식 I 의 화합물을 하기에 기재된 어세이로 테스트하여 이것이 키나아제 억제 활성을 가짐을 발견하였다. 다른 어세이는 문헌에 공지되어 있으며, 당업자는 용이하게 이를 수행할 수 있다 (참고, 예를 들어, Dhana-bal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

### Met 키나아제 활성도의 측정

[0256] 제조자의 자료 (Met, 활성, upstate, 카탈로그 번호 14-526)에 따르면, Met 키나아제는 곤충 세포 (Sf21; S. frugiperda)에서의 단백질 생성 및 바클로바이러스 발현 벡터에서 "N-말단 6His-태깅된" 재조합 인간 단백질로서의 후속적 친화 크로마토그래피 정제를 목적으로 발현된다.

[0257] 키나아제 활성도는 각종 사용가능한 측정 시스템을 이용해 측정할 수 있다. 신틸레이션 근접 방법 (Sorg et

al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), 플래쉬플레이트 방법 또는 필터 결합 테스트에서는, 방사성 표지된 ATP ( $^{32}\text{P}$ -ATP,  $^{33}\text{P}$ -ATP) 를 이용해 기질인 단백질 또는 캡티드의 방사성 인산화를 측정한다. 억제성 화합물이 존재하는 경우에는, 방사성 신호가 감소되어 검출될 수 있거나 또는 전혀 검출될 수 없다. 또한, 균일한 시간차 형광 공명 에너지 전이 (HTR-FRET) 및 형광편광 (FP) 기법을 어세이 방법으로 사용할 수 있다 (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0258] 기타 비방사능 ELISA 어세이 방법에서는 특이 포스포-항체 (phospho-AB) 를 이용한다. 포스포-항체는 오직 인산화된 기질에만 결합한다. 이러한 결합은 2 차 과산화효소-콘쥬게이션된 항체를 이용하는 화학발광을 통해 검출할 수 있다 (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

#### 플래쉬플레이트 방법 (Met 키나아제)

[0260] 사용된 테스트 플레이트는 Perkin Elmer 의 96-웰 Flashplate<sup>R</sup> 마이크로티터 플레이트 (카탈로그 번호 SMP200) 이다. 하기에 설명되는 키나아제 반응의 구성요소를 어세이 플레이트로 피랫팅하였다. Met 키나아제 및 기질인 폴리 Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) 를 3 시간 동안 실온에서 방사표지된  $^{33}\text{P}$ -ATP 와 함께 테스트 물질의 존재 또는 부재하에서 총부피 100  $\mu\text{l}$  로 인큐베이션한다. 반응을 150  $\mu\text{l}$  의 60 mM EDTA 용액을 이용해 종결한다. 추가 30 분 동안 실온에서 인큐베이션 후, 상층액을 흡입으로 여과하고, 웰을 매번 200  $\mu\text{l}$  의 0.9% NaCl 용액으로 3 회 세정한다. 신틸레이션 측정 기기 (Topcount NXT, Perkin-Elmer) 를 이용해 결합 방사성의 측정을 실시한다.

[0261] 사용된 최고조 값은 억제제가 없는 키나아제 반응에서다. 이는 약 6000-9000 cpm 범위여야 한다. 사용된 약리학적 0 값은 최종 농도가 0.1 mM 인 스타우로스포린 (staurosporin) 이다. 억제값 (IC50) 은 RS1\_MTS 프로그램을 이용해 결정한다.

[0262] 웰 당 키나아제 반응 조건:

[0263] 어세이 완충액 30  $\mu\text{l}$

[0264] 10% 의 DMSO 함유 어세이 완충액 중 테스트될 물질 10  $\mu\text{l}$

[0265] ATP (최종 농도 1  $\mu\text{M}$  레벨링되지 않은 것, 0.35  $\mu\text{Ci}$  의  $^{33}\text{P}$ -ATP) 10  $\mu\text{l}$

[0266] 어세이 완충액 중 Met 키나아제/기질 혼합물 50  $\mu\text{l}$ ;

[0267] (10 ng 의 효소/웰, 50 ng 의 pAGLT/웰)

[0268] 사용되는 용액:

[0269] - 어세이 완충액:

[0270] 50 mM HEPES

[0271] 3 mM 염화마그네슘

[0272] 3  $\mu\text{M}$  나트륨 오르토바나테이트

[0273] 3 mM 염화망간 (II)

[0274] 1 mM 디티오티레이틀 (DTT)

[0275] pH = 7.5 (수산화나트륨을 사용하여 세팅함)

[0276] - 정지액:

[0277] 60 mM Titriflex III (EDTA)

[0278] -  $^{33}\text{P}$ -ATP: Perkin-Elmer;

[0279] - Met 키나아제: Upstate, 카탈로그 번호 14-526, Stock 1  $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ ; 특이적 활성 954 U/mg;

[0280] - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma 카탈로그 번호 P1152

[0281] 생체 내 시험

- [0282] 실험 절차: 암컷 Balb/C 마우스 (사육자: Charles River Wiga) 를 생후 5 주된 것으로 입수하였다. 이들을 우리의 사육 조건에 따라 7 일 동안 순응시켰다. 이어서, 각각의 마우스의 골반 부위에 100  $\mu\text{l}$  의 PBS (Ca++ 및 Mg++ 부재) 중의 4 백만 개의 TPR-Met/NIH3T3 세포를 피하로 주입하였다. 5 일 후, 상기 동물들을 각각의 군의 9 마리 마우스의 평균 종양 부피가 110  $\mu\text{l}$  (범위: 55 - 165) 가 되도록, 3 개의 군으로 무작위 추출하였다. 100  $\mu\text{l}$  의 비히클 (0.25% 메틸셀룰로오스/100 mM 아세테이트 완충액, pH 5.5) 을 대조군에게 매일 투여하고, 상기 비히클 중에 용해된 200 mg/kg 의 "A56" 또는 "A91" (마찬가지로 부피는 100  $\mu\text{l}$ /동물) 을 처리군에게 매일 투여하였다 (각각의 경우 위삽입관을 통해 투여함). 9 일 후, 상기 대조군이 평균 부피 1530  $\mu\text{l}$  를 갖게 되었고, 실험을 종결하였다.
- [0283] 종양 부피의 측정: 벼니어 캘리퍼 (Vernier calliper) 를 사용하여 길이 (L) 및 너비 (B) 를 측정하고, 상기 종양 부피를 식  $L \times B \times B/2$  로부터 계산하였다.
- [0284] 사육 조건: 케이지 당 4 또는 5 마리, 시판되는 마우스 사료 (Sniff) 로 급식함.
- [0285] 상기 및 하기에 모든 온도는  $^{\circ}\text{C}$  를 나타낸다. 하기 실시예에서, "종래의 워크-업 (work-up)" 은 하기를 의미한다: 필요시 물을 첨가하고, 필요시 최종 생성물의 구성에 따라 pH 를 2 내지 10 의 수치로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산나트륨으로 건조 및 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피를 통해 및/또는 결정화를 통해 정제함. 실리카겔 상의 Rf 수치; 용리액: 에틸 아세테이트/메탄올 9:1.
- [0286] 질량 분석법(MS): EI (전자 충격 이온화)  $\text{M}^+$
- [0287] FAB (고속 원자 충격법)  $(\text{M}+\text{H})^+$
- [0288] ESI (전자분무 이온화)  $(\text{M}+\text{H})^+$
- [0289] APCI-MS (대기압 화학적 이온화-질량 분석기)  $(\text{M}+\text{H})^+$ .
- [0290] HPLC 방법:
- [0291] 방법 A:
- [0292] 유속: 2 ml/분
- [0293] 99:01 - 0:100 물 + 0.1% (부피) 의 TFA: 아세토니트릴 + 0.1% (부피) 의 TFA
- [0294] 0.0 내지 0.2 분: 99:01
- [0295] 0.2 내지 3.8 분: 99:01 ---> 0:100
- [0296] 3.8 내지 4.2 분: 0:100
- [0297] 컬럼: Chromolith Performance RP18e; 길이 100 mm, 내부 직경 3 mm, 파장: 220 nm
- [0298] 분으로 나타낸 체류 시간 Rt [min]
- [0299] 방법 B:
- [0300] 구배: 4.2 분/ 유속: 2 ml/분
- [0301] 99% (A) : 1% (B) - 0:100 물 + 0.1% (부피) 의 AS (A): 아세토니트릴 + 0.1% (부피) 의 AS (B)
- [0302] 0.0 내지 0.2 분: 99:01
- [0303] 0.2 내지 3.8 분: 99:01 ---> 0:100
- [0304] 3.8 내지 4.2 분: 0:100
- [0305] 방법 C:
- [0306] 구배: 4.2 분/ 유속: 2 ml/분
- [0307] 99% (A) : 1% (B) - 0:100

[0308] 물 + 0.05% (부피) 의 AS (A) : 아세토니트릴 + 0.04% (부피) 의 AS (B)

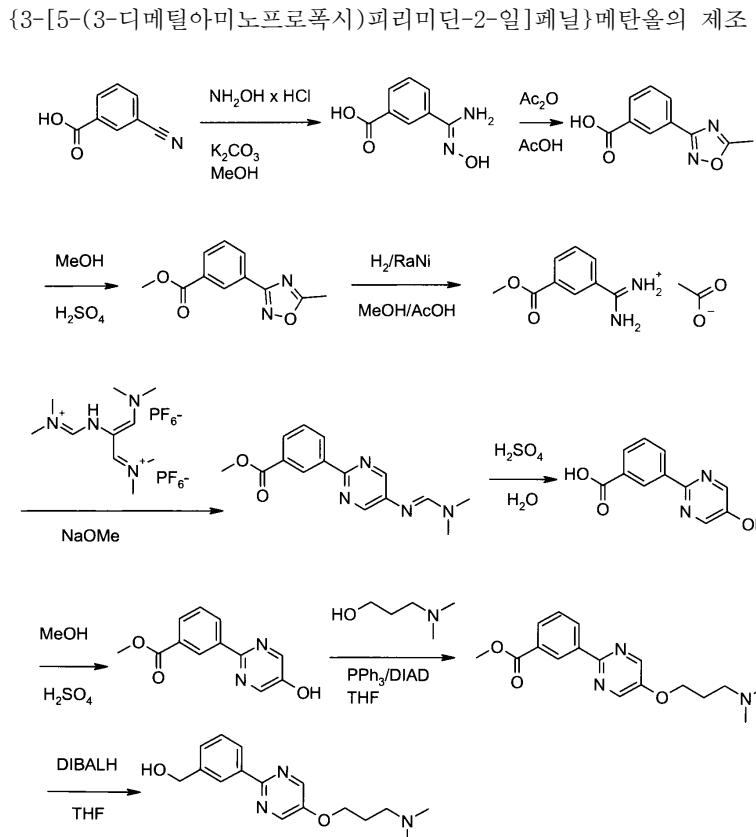
[0309] 0.0 내지 0.2 분: 99:01

[0310] 0.2 내지 3.8 분: 99:01 – 0:100

[0311] 3.8 내지 4.2 분: 0:100

[0312] 실시예

### 벤질 알코올의 제조



[0315]

[0316] 단계 1:

[0317]

1382 g (10.0 mol) 의 탄산칼륨을 30 °C 로 유지시킨 8 l 의 메탄올 중의 500 g (3.40 mol) 의 3-시아노벤조산의 혼탁물에 교반하에 적가한다. 이후, 695 g (10.0 mol) 의 히드록실암모늄 클로라이드를 내부 온도 40 – 45 °C 에서 소량씩 첨가한다. 이후, 반응 혼합물을 15 시간 동안 가열비등시킨다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 그 잔류물을 수중에 용해시키고, 37% 수성 염산을 사용하여 산성화시킨다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과하고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 무색 결정으로서 3-(N-히드록시카르bam이미도일)벤조산; LCMS 181.

[0318]

단계 2:

[0319]

614 g (3.41 mol) 의 3-(N-히드록시카르bam이미도일)벤조산, 756 ml (8.0 mol) 의 아세트산 무수물 및 2 l 의 아세트산의 혼합물을 118 °C 의 온도에서 14 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 6 °C 로 냉각하고, 흡입으로 여과한다. 그 잔류물을 2 l 의 물로 취하고, 흡입으로 여과하고, 물로 세정한다. 그 잔류물을 에탄올 / 물로 재결정화한다: 무색 결정으로서 3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산; 융점 (m.p.) 225 °C; LCMS 205.

[0320]

단계 3:

[0321]

7.83 ml (147 mmol) 의 진한 황산을 150 ml 의 메탄올 중의 30.0 g (147 mmol) 의 3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산의 혼탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 18 시간 동안 가열비등시킨다. 반응 혼합물을 얼음 배쓰

(bath)에서 냉각하고, 물을 첨가하고, 그 생성물을 흡입으로 여과하고 물로 잘 세정한다: 무색 결정으로서 메틸 3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트; LCMS 219.

[0322] 단계 4:

150 ml의 아세트산, 150 ml의 물 및 50 g의 습운 레이니 (Raney) 니켈을 3 l의 메탄을 중의 327 g (1.47 mol)의 메틸 3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온 및 대기압에서 18시간 동안 수소화시킨다. 결정을 여과하고, 그 여과물을 증발시킨다. 그 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르로 취하고, 가열비등시키고, 흡입으로 여과한다. 그 잔류물을 진공에서 건조시킨다: 무색 결정으로서 3-메톡시카르보닐벤즈아미디늄; LCMS 179.

[0324] 단계 5:

2.2 l의 새로이 제조된 1.5 M 나트륨 메톡시드 용액을 1 l의 메탄을 중의 259 g (1.09 mol)의 3-메톡시카르보닐벤즈아미디늄 아세테이트 및 528 g (1.08 mol)의 ({2-디메틸아미노-1-[디메틸임모니오메틸]비닐아미노}메틸렌)디메틸암모늄 디헥사플루오로포스페이트 ([C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817]의 방법에 의해 제조됨)의 혼탁물에 교반하에 적가한다. 이후, 반응 혼합물을 40분의 기간에 걸쳐 60 °C로 가온하고, 상기 온도에서 30분 동안 유지시킨다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 10 l의 디클로로메탄으로 회석하고, 매번 5 l의 물로 3회 세정한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화한다: 베이지색 결정으로서 메틸 3-[5-(디메틸아미노메틸렌아미노)파리미딘-2-일]벤조에이트; 융점 140 °C; LCMS 285.

[0326] 단계 6:

160 ml (2.88 mol)의 진한 황산을 1.3 l의 수중의 103.5 g (364 mmol)의 메틸 3-[5-(디메틸아미노메틸렌아미노)파리미딘-2-일]벤조에이트의 혼탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 4시간 동안 가열비등시키는다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 세정하고 흡입으로 여과한다. 그 잔류물을 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 갈색 결정으로서 3-(5-히드록시파리미딘-2-일)벤조산; LCMS 217.

[0328] 단계 7:

32.7 ml (445 mmol)의 티오닐 클로라이드를 1.4 l의 메탄을 중의 88.0 g (366 mmol)의 3-(5-히드록시파리미딘-2-일)벤조산의 혼탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 가열한다. 20 ml (276 mmol)의 티오닐 클로라이드를 첨가하고 2시간 후에 다시 10 ml (138 mmol)의 티오닐 클로라이드를 첨가한다. 각 첨가 후에 반응 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 부피가 약 300 ml가 되도록 진공에서 증발시킨다. 수득한 침전물을 여과하고, 진공에서 건조시킨다: 갈색 결정으로서 메틸 3-(5-히드록시파리미딘-2-일)벤조에이트; LCMS 231.

[0330] 단계 8:

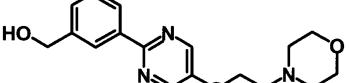
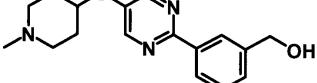
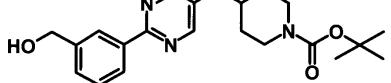
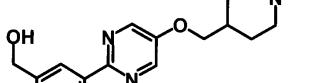
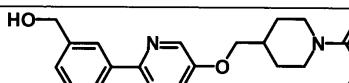
질소하에 유지시킨 200 ml의 THF 중의 6.1 g (26.5 mmol)의 메틸 3-(5-히드록시파리미딘-2-일)벤조에이트, 10.5 g (39.8 mmol)의 트리페닐포스핀 및 4.76 ml (39.8 mmol)의 3-(디메틸아미노)-1-프로판올의 용액을 얼음 배쓰에서 냉각하고, 8.21 ml (39.8 mmol)의 디이소프로필 아조디카르복실레이트를 교반하에 서서히 적가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시킨다. 그 잔류물을 디클로로메탄 및 황산수소칼륨 포화 수용액 사이에 분배시킨다. 수성상을 분리해내고, 수산화나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH를 12로 조정하고, 디클로로메탄으로 2회 추출한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카-겔 컬럼에서 크로마토그래피 한다: 무색 결정으로서 메틸 3-[5-(3-디메틸아미노프로포시)파리미딘-2-일]벤조에이트; LCMS 316.

[0332] 단계 9:

THF 중의 200 ml의 디이소부틸알루미늄 수소화물의 1M 용액을 질소하에 유지시킨 200 ml의 THF 중의 12.6 g (40.0 mmol)의 메틸 3-[5-(3-디메틸아미노프로포시)파리미딘-2-일]벤조에이트의 용액에 교반하에 적가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 10 ml의 황산나트륨 포화 수용액을 적가한다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과하고, 디클로로메탄으로 세정한다. 그 여과물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 디에틸 에테르와 석유 에테르의 혼합물로 취한다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과하고, 석유 에테르로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 백색 결정으로서 {3-[5-(3-디메틸아미노프로포시)파리미딘-2-일]페닐}메

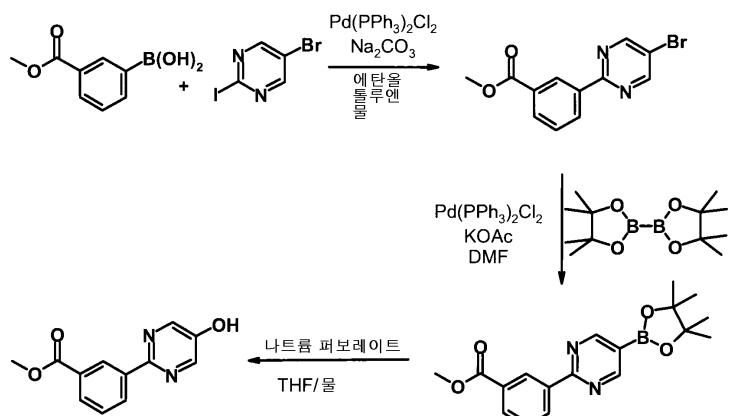
탄올; 융점 103-104 °C; LCMS 288; 체류시간 = 1.76 분 (방법 A).

[0334] 하기가 유사하게 제조될 수 있다:

화합물 번호	명명 및/또는 구조	LCMS [M+H]	체류시간 (분)
		316	1.73 (방법 A)
		300	
		386	
		314	
		400	

[0335]

[0336] 메틸 3-(5-히드록시-피리미딘-2-일)벤조에이트의 제조를 위한 대안 합성 경로



[0337]

[0338] 단계 1:

[0339] 50 ml 의 수중의 10.6 g (100 mmol) 의 탄산나트륨의 용액을 50 ml 의 톨루엔 중의 14.5 g (50.5 mmol) 의 5-브로모-2-요오도피리미딘의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 질소하에 80 °C 로 가온한다. 351 mg (0.50 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 75 ml 의 에탄올 중의 9.18 g (50.0 mmol) 의 (3-메톡시카르보닐페닐)보론산의 용액을 첨가한 후, 수득한 혼탁물을 80 °C 에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 그 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 100 ml 의 메탄올로 취하고, 5.30 g (50 mmol) 의 탄산나트륨을 첨가한다. 수득한 혼탁물을 32 시간 동안 환류가열한다. 실온으로 냉각한 후, 그 잔류물을 흡입으로 여과한다. 그 잔류물을 메탄올 및 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 모래색 결정으로서 메틸 3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤조에이트; LCMS 293/295;

[0340]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.91 (s, 3H), 7.71 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (dt,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (dt,  $J$  = 7.9 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 8.96 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 9.13 (s, 2H).

[0341]

단계 2:

[0342] 7.47 g (76.2 mmol) 의 칼륨 아세테이트를 50 ml 의 DMF 중의 7.44 g (25.4 mmol) 의 메틸 3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤조에이트 및 7.26 g (27.9 mmol) 의 비스(피나콜라토)디보론의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 하에 80 °C 로 가열한다. 이후, 535 mg (0.76 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르로 가열하고, 냉각시켜 흡입으로 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 베이지색 결정으로서 메틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]벤조에이트;

[0343]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.35 (s, 12H), 3.92 (s, 3H), 7.72 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (dt,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (dt,  $J$  = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 9.04 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (s, 2H).

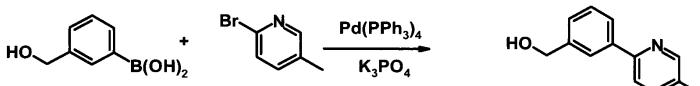
[0344]

단계 3:

[0345] 13 ml 의 수중의 1.24 g (8.09 mmol) 의 나트륨 퍼보레이트 4 수화물의 혼탁물을 13 ml 의 THF 중의 1.93 g (5.39 mmol) 의 메틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]벤조에이트의 용액에 첨가하고, 수득한 2-상 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 여과물을 원래 부피의 약 반이 되도록 진공에서 증발시킨다. 상기 혼합물을 재-여과하고, 그 여과물을 10 ml 의 1 N 염산을 사용하여 산성화시킨다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과하고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 짙은 황색 결정으로서 메틸 3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤조에이트; LCMS 231;

[0346]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.91 (s, 3H), 7.64 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (dt,  $J$  = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.52 (dt,  $J$  = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.89 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 10.7 (bs, 1H).

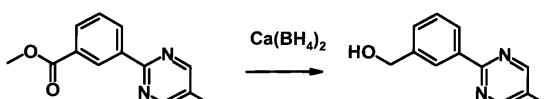
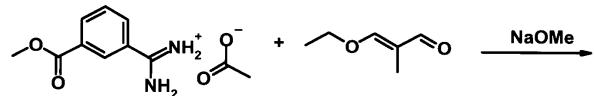
[0347]

[3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐]메탄올의 제조

[0348]

[0349] 92 mg (0.08 mmol) 의 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐을 질소하에 유지시킨 12 ml 의 디옥신 및 1 ml 의 수중의 849 mg (4.0 mmol) 의 인산삼칼륨, 344 mg (2.0 mmol) 의 2-브로모-5-메틸피리딘 및 304 mg (2.0 mmol) 의 3-히드록시메틸벤젠보론산의 혼탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 18 시간 동안 교반하에 가열비등시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카-겔 컬럼에서 크로마토그래피한다: 황색빛 오일로서 [3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐]메탄올; LCMS 200.

[0350]

[3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐]메탄올의 제조

[0351]

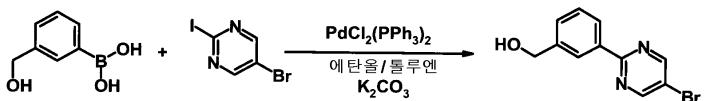
[0352] 단계 1:

1.31 ml (11.0 mmol) 의 3-에톡시메타크롤레이인 및 메탄올 중의 2.04 ml (11.0 mmol) 의 나트륨 에톡시드의 30% 용액을 40 ml 의 메탄올 중의 2.41 g (10.0 mmol) 의 메틸 3-카르bam이미도일벤조에이트 아세테이트의 혼탁물에 첨가하고, 수득한 용액을 50 °C 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 물을 첨가한다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과하고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 무색 결정으로서 메틸 3-(5-메틸피리미딘-2-일)벤조에이트; LCMS 229.

[0354] 단계 2:

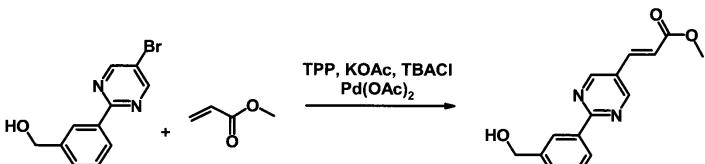
600 mg (5.41 mmol) 의 분말 염화칼슘을 20 ml 의 THF 중의 400 mg (10.6 mmol) 의 나트륨 보로히드라이드의 혼탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한다. 10 ml 의 THF 중의 751 mg (3.29 mmol) 의 메틸 3-(5-메틸피리미딘-2-일)벤조에이트의 용액을 상기 혼탁물에 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 10 ml 의 1 N NaOH, 물 및 디클로로메탄을 반응 혼합물에 첨가한 후, 이를 여과한다. 여과물의 유기상을 분리해내고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카-겔 컬럼에서 크로마토그래피한다: 무색 고체로서 [3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐]메탄올; LCMS 201.

#### [3-(5-브로모피리미딘-2-일)페닐]메탄올의 제조



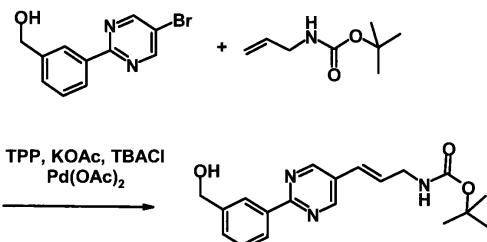
[0357] 325 ml 의 수중의 70.0 g (660 mmol) 의 탄산나트륨의 용액을 질소하에 유지시킨 325 ml 의 톨루엔 중의 95.0 g (332 mmol) 의 5-브로모-2-요오도피리미딘의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C 로 가열한다. 2.3 g (3.3 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가한 후, 650 ml 의 에탄올 중의 50.0 g (329 mmol) 의 3-(히드록시메틸)벤젠보론산의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 80 °C 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과한다. 1 l 의 에틸 아세테이트 및 1 l 의 물을 여과물에 첨가한다. 유기상을 분리해내고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 2-프로판올로부터 재결정화한다: 엷은 황색 결정으로서 [3-(5-브로모피리미딘-2-일)페닐]메탄올; 융점 115-116 °C; LCMS 265, 267.

#### 메틸 (E)-3-[2-(3-히드록시메틸페닐)피리미딘-5-일]아크릴레이트의 제조



[0359] 100 mg (0.38 mmol) 의 [3-(5-브로모피리미딘-2-일)페닐]메탄올 및 51 μl (0.56 mmol) 의 메틸 아크릴레이트를 2 ml 의 DMF 중에 혼탁시키고, 20 mg (0.075 mmol) 의 트리페닐포스핀, 222 mg (2.26 mmol) 의 칼륨 아세테이트 및 157 mg (0.57 mmol) 의 테트라-*n*-부틸암모늄 클로라이드를 첨가한다. 반응 혼합물을 탈기하고, 아르곤으로 플러싱 (flushing) 하고, 17 mg (0.075 mmol) 의 팔라듐(II) 아세테이트를 아리곤 분위기하에 첨가한다. 상기 혼합물을 80 °C 에서 2 시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 물을 첨가하는 동안에 엷은 회색의 침전물이 형성된다. 이를 흡입으로 여과하고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시킨다; 수율: 111 mg; HPLC: 체류시간 = 2.42 분 (방법 A); LC-MS: 271 (M+H).

[0362]

*tert*-부틸 {(E)-3-[2-(3-히드록시메틸페닐)피리미딘-5-일]알릴}카르바메이트의 제조

[0363]

[0364]

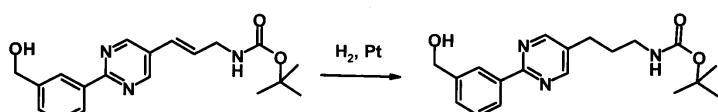
812 mg (3.06 mmol) 의 [3-(5-브로모피리미딘-2-일)페닐]메탄을 및 722 mg (4.59 mmol) 의 *tert*-부틸 N-알릴카르바메이트를 16 ml 의 DMF 중에 혼탁시키고, 160 mg (0.61 mmol) 의 트리페닐포스핀, 1.8 g (4.6 mmol) 의 칼륨 아세테이트 및 1.28 g (4.59 mmol) 의 테트라-n-부틸암모늄 클로라이드를 첨가한다. 반응 혼합물을 탈기하고 아르곤으로 풀러닝하고, 137 mg (0.061 mmol) 의 팔라듐(II) 아세테이트를 아르곤 분위기하에 첨가한다.

상기 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 가열한다. 냉각한 후에 상기 혼합물을 규조토를 통해 흡입으로 여과하고, 그 여과물을 물에 첨가하고, 2 × 100 ml 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시켰다.

[0365]

수율: 380 mg; HPLC: 체류시간 = 2.66 분 (방법 A); LC-MS: 342 (M+H).

[0366]

*tert*-부틸 {3-[2-(3-히드록시메틸페닐)피리미딘-5-일]프로필}카르바메이트의 제조

[0367]

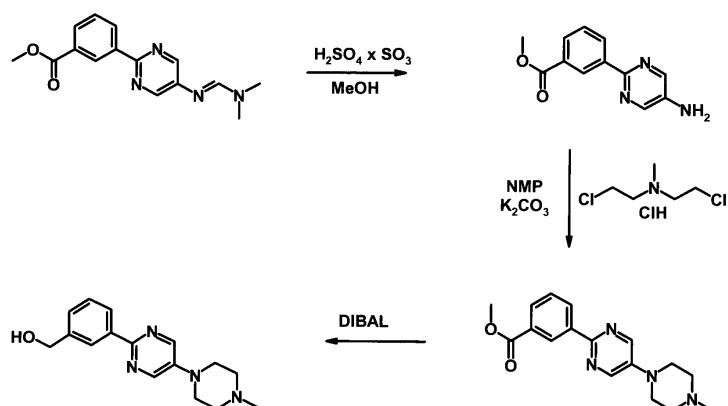
[0368]

280 mg (0.82 mmol) 의 *tert*-부틸 {(E)-3-[2-(3-히드록시메틸페닐)피리미딘-5-일]알릴}카르바메이트를 10 ml 의 THF 중에 용해시키고, 수소 분위기하에 활성 탄소 (5%, 56% 의 물 포함) 상 백금 300 mg 을 사용하여 실온에서 17 시간 동안 교반한다. 결정을 흡입으로 여과하고, 그 여과물을 증발건조시킨다.

[0369]

수율: 289 mg; HPLC: 체류시간 = 2.60 분 (방법 A), LC-MS: 344 (M+H).

[0370]

{3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일]페닐}메탄올의 제조

[0371]

단계 1:

[0372]

10.2 g (35.9 mmol) 의 메틸 3-[5-(디메틸아미노메틸렌아미노)피리미딘-2-일]벤조에이트를 1 l 의 메탄을 중에 혼탁시킨다. 5.3 ml (107.3 mmol) 의 훈증 황산을 서서히 냉각하면서 (약 5-10 °C) 적가한다 (강한 발열 반응임을 주의). 첨가가 완료되면, 상기 혼합물을 우선 실온에서 그 후에는 88 °C의 오일-배쓰 온도에서 30 분 동안 교반한다. 상기 반응을 HPLC에 의해 추적한다. 20 시간 후, 맑은 짙은 황색 용액을 증발건조시킨다. 그 잔류물을 600 ml 의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 2 × 150 ml 의 1 N NaOH 및 2 × 1 N HCl로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다.

[0374] 수율: 3 g; HPLC: 체류시간 = 2.17 분 (방법 A); LC-MS: 300 (M+H).

[0375] 단계 2:

[0376] 2.5 g (10.9 mmol) 의 메틸 3-(5-아미노피리미딘-2-일)벤조에이트를 10 ml 의 NMP 중에 용해시키고, 2.59 g (18.5 mmol) 의 탄산칼륨 및 3.6 g (18.5 mmol) 의 비스(2-클로로에틸)에틸아민 히드로클로라이드를 첨가한다. 그 혼탁물을 아르곤 분위기하에 120 °C에서 15 시간 동안 교반한다. 이후, 상기 혼합물을 140 °C에서 추가 12 시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 150 ml 의 수중에서 교반한다. 수득한 침전물을 규조토를 통해 흡입으로 여과하고, 제거한다. 그 여과물을 pH를 32% NaOH를 사용하여 14로 조정한다. 반투명 용액을 2 × 200 ml 의 에틸 아세테이트로 세정한다. 수합한 유기상을 염화나트륨 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발건조시키고, 진공에서 건조시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시킨다.

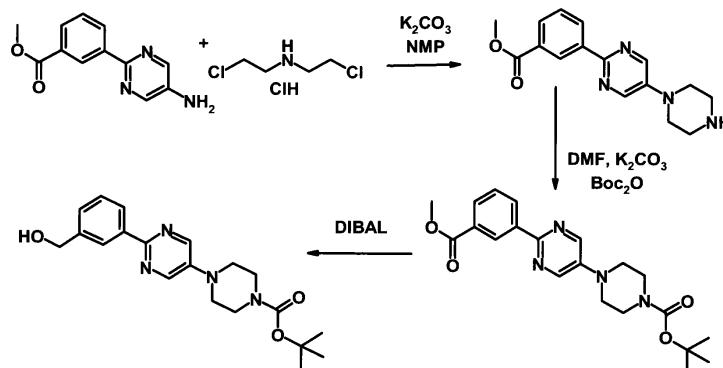
[0377] 수율: 860 mg; HPLC: 체류시간 = 2.11 분 (방법 A); LC-MS: 313 (M+H).

[0378] 단계 3:

[0379] 860 mg (2.75 mmol) 의 메틸 3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일]벤조에이트를 16 ml 의 THF 중에 용해시키고, THF 중의 13.8 ml (13.8 mmol) 의 1 M 디이소부틸알루미늄 수소화물을 실온에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 추가의 THF 중의 13.8 ml (13.8 mmol) 의 1 M 디이소부틸알루미늄 수소화물을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 3 ml 의 황산나트륨 포화 용액을 반응 혼합물에 빙냉하에 첨가한다. 디클로로메탄을 젤라틴 혼합물에 첨가한 후, 이를 30 분 동안 교반하고 여과한다. 그 여과물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다.

[0380] 수율: 300 mg, 황색 고체. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시킨다; HPLC: 1.68 분 (방법 A); LC-MS: 285 (M+H).

#### tert-부틸 4-[2-(3-헵타드록시메틸페닐)피리미딘-5-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0382]

[0383] 단계 1:

[0384] 3.2 g (13.95 mmol) 의 메틸 3-(5-아미노피리미딘-2-일)벤조에이트를 80 ml 의 NMP 중에 용해시키고, 4.73 g (25.96 mmol) 의 비스(2-클로로에틸)암모늄 클로라이드 및 3.13 g (23.73 mmol) 의 탄산칼륨을 첨가한다. 그 혼탁물을 아르곤 분위기하에 130 °C에서 7 일 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 여과물을 1 l 의 디에틸 에테르에서 교반하면 그 동안에 잔류물이 오일로서 침착된다. 유기상을 분리해내고, 제거한다.

500 ml 의 에틸 아세테이트 및 200 ml 의 탄산수소나트륨 포화 용액을 잔류물에 첨가하고, 유기상을 분리해내고, 수성상을 다시 500 ml 의 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 수합하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 추가 워크-업 (work-up) 없이 추가 반응시킨다.

[0385] 수율: 2.4 g; HPLC: 체류시간 = 2.07 분 (방법 A); LC-MS: 299 (M+H).

[0386] 단계 2:

[0387] 2.4 g (5.4 mmol) 의 메틸 3-(5-피페라진-1-일피리미딘-2-일)벤조에이트를 15 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 2.98 g (21.6 mmol) 의 탄산칼륨 및 1.5 ml (7.0 mmol) 의 디-tert-부틸 디카르보네이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 여과물을 증발시킨다. 그 잔류물을

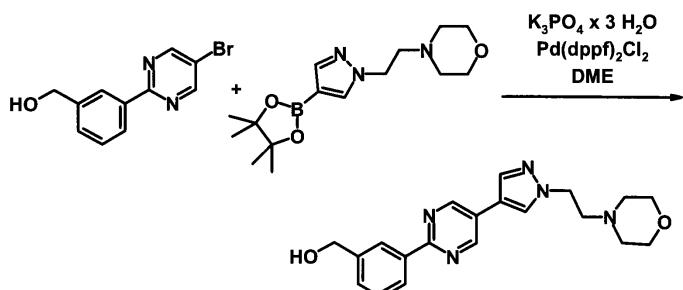
200 ml 의 에틸 아세테이트 및 50 ml 의 탄산수소나트륨 포화 용액으로 취한다. 유기상을 분리해내고, 50 ml 의 1 N HCl 로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시킨다.

[0388] 수율: 1.1 g; HPLC: 3.18 분 (방법 A); LC-MS: 399 ( $M+H$ ).

[0389] 단계 3:

[0390] 862 mg (2.16 mmol) 의 tert-부틸 4-[2-(3-메톡시카르보닐페닐)피리미딘-5-일]피페라진-1-카르복실레이트를 15 ml 의 THF 중에 용해시키고, THF 중의 10.8 ml (10.8 mmol) 의 1 M 디이소부틸알루미늄 수소화물을 실온에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 3 ml 의 황산나트륨 포화 용액을 반응 혼합물에 빙냉하에 첨가한다. 30 ml 의 디클로로메탄 및 5 ml 의 메탄올을 젤라틴 혼합물에 첨가한 후, 이를 10 분 동안 교반하고, 규조토를 통해 흡입으로 여과한다. 그 여과물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 여과하고, 그 여과물을 증발시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시킨다; 수율: 677 mg; HPLC: 2.66 분 (방법 A); LC-MS: 371 ( $M+H$ ).

[0391] (3-{5-[1-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}페닐)메탄올의 제조



[0392]

[0393] 아르곤 분위기하에, 2.82 g (10 mmol) 의 [3-(5-브로모피리미딘-2-일)페닐]메탄올을 100 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중에 용해시키고, 3.38 g (10 mmol) 의 4-{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤-2-일)피라졸-1-일]에틸}모르폴린 및 4.25 g (20 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물을 첨가한다. 반응 혼합물을 2 회 빼내고, 아르곤으로 플러슁한다. 840 mg (1.2 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 아르곤으로 플러슁한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하고, 셀라이트 (Celite)를 통해 여과한다. 유기상을 분리해내고, 물로 다시 세정하고, 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발건조시킨다. 그 잔류물을 이소프로판올로부터 재결정화한다; 수율: 2.74 g, LCMS: 366 ( $M+H$ ).

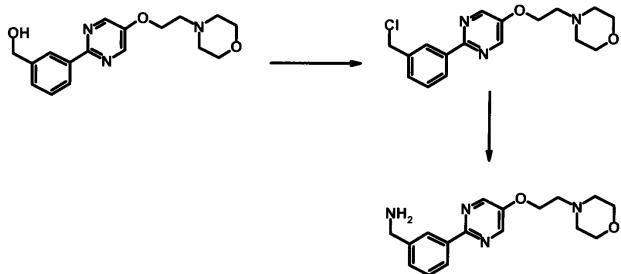
[0394]

하기 화합물을 유사하게 제조할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 미정제 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

화합물 번호	명명 및/또는 구조	LCMS [ $M+H$ ]	체류시간 (분)
		436	
		350	

[0395]

[0396]

벤질 알코올로부터 벤질아민의 제조

[0397]

[0398]

## 단계 1:

[0399]

16.5 ml (227 mmol) 의 티오닐 클로라이드를 3.66 g (11.6 mmol) 의 {3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]페닐}메탄올에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한다. 디에틸 에테르를 반응 혼합물에 첨가하면 침전물이 형성된다. 상청액을 따라내고, 그 잔류물을 50 ml 의 아세토니트릴로 교반하고, 형성된 결정을 흡입으로 여과하고, 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세정하고, 건조시킨다.

[0400]

수율: 4.0 g; 엷은 베이지색 결정; 체류시간 2.24 분 (방법 A); LCMS: 334 (M+H).

[0401]

## 단계 2:

[0402]

587 mg (2.70 mmol) 의 디-*tert*-부틸 이미노디카르복실레이트를 10 ml 의 에틸 메틸 케톤 중에 용해시키고, 2.64 g (8.10 mmol) 의 탄산세슘을 첨가하고, 상기 혼합물을 90 분 동안 교반한다. 이후, 1.0 g (2.70 mmol) 의 4-{2-[2-(3-클로로메틸페닐)페리미딘-5-일옥시]에틸}모르폴린 및 29 mg (0.22 mmol) 의 리튬 요오다이드를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 및 70 °C에서 6 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 잔류물을 에틸 아세테이트로 세정하고, 그 여과물을 증발시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시킨다. 유기상을 탄산수소나트륨 포화 용액 및 물로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 디옥산 중의 5 ml 의 디옥산 및 5 ml 의 4 N HCl 을 미정제 생성물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 교반한다. 침전물이 형성되고, 유기상을 따라내고, 그 잔류물을 수중에 용해시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트로 세정하고, 32% 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 를 12로 조정하고, 에틸 아세테이트로 2 회 추출한다. 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다.

[0403]

수율: 510 mg; 체류시간 = 1.52 분; LCMS 315 (M+H).

[0404]

## 대안 합성 경로:



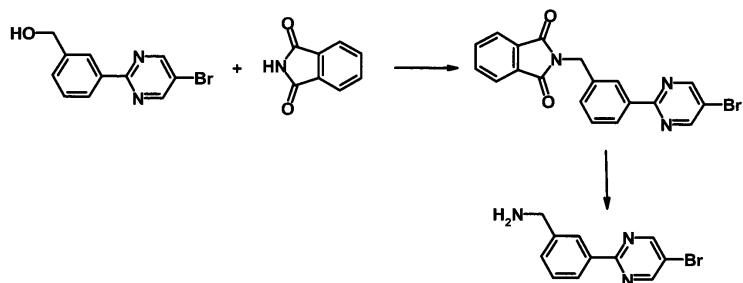
[0405]

[0406]

5.20 g (14.0 mmol) 의 4-{2-[2-(3-클로로메틸페닐)페리미딘-5-일옥시]에틸}모르폴린을 36 ml 의 25% 암모니아 용액 및 36 ml 의 *n*-부탄을 중에 용해시킨다. 반응 혼합물을 120 °C에서 20 분 동안 마이크로웨이브에서 조사한다. 유기상을 분리해내고, 수성상을 다시 부탄올로 추출한다. 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 부탄올을 감압하에 증류시킨 후, 생성물을 고진공하에 건조시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 추가 반응시켰다; 수율: 2.26 g.

[0407]

벤질 알코올로부터 벤질아민의 제조를 위한 대안 합성



[0408]

단계 1:

[0410]

5.0 g (18.9 mmol) 의 [3-(5-브로모페리미딘-2-일)페닐]메탄올 및 3.05 g (20.7 mmol) 의 프탈이미드를 150 ml의 THF 중에 용해시키고, 6.9 g (20.7 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mol/g) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한다. 이후, 4.78 g (20.7 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가하고, 질소 분위기하에 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 잔류물을 DMF 및 DMF/메탄올로 격렬하게 세정하고, 그 여과물을 중발시킨다. 그 잔류물을 에틸 아세테이트로 취하고, 물로 세정하고, 건조 및 중발시킨다. 그 잔류물을 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제한다; HPLC: 체류시간 = 3.41 분 (방법 A), LCMS: 394/396 (M+H).

[0411]

단계 2:

[0412]

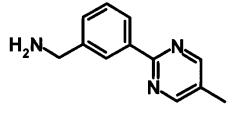
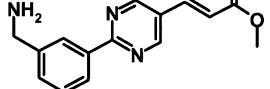
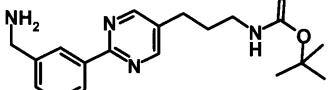
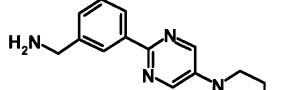
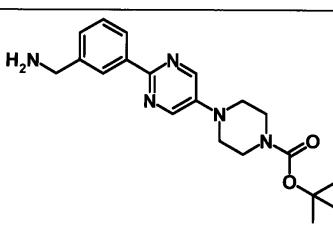
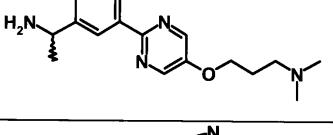
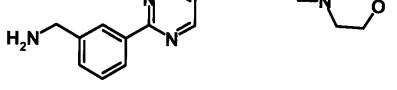
60 ml 의 에탄올을 단계 1로부터의 생성물에 첨가하고, 5 당량의 히드라진 수화물을 첨가한다. 반응 혼합물을 70 °C 에서 18 시간 동안 교반하고, 중발시키고, 에틸 아세테이트 및 탄산수소나트륨 포화 용액으로 취한다. 유기상을 분리해내고, 건조시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제한다; HPLC: 체류시간 = 2.11 분 (방법 A), LCMS: 264/266 (M+H).

[0413]

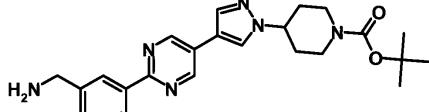
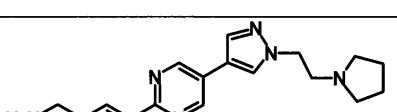
하기 벤질아민을 기재된 절차와 유사하게 제조한다:

화합물 번호	명명 및/또는 구조	LCMS [M+H]	체류시간 (분)
		299	
		385	
		313	
		399	
		199	

[0414]

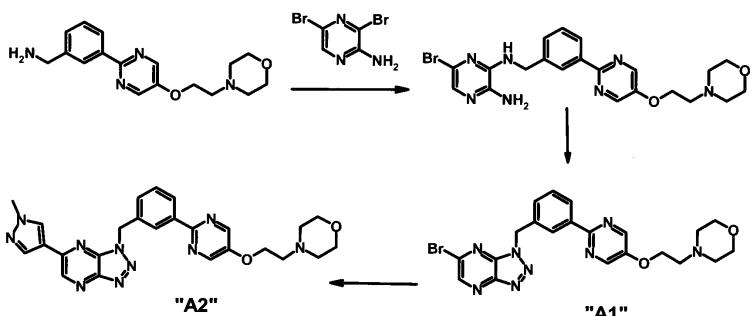
		200	
		270	
		343	
		284	
		370	
		301	
		365	

[0415]

		435	
		349	

[0416]

6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진 ("A2")의 제조



[0418]

단계 1:

[0419]

800  $\mu$ l의 디이소프로필에틸아민을 400 mg (1.27 mmol)의 3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질아민에 첨가한다. 319 mg (1.26 mmol)의 2-아미노-3,5-디브로모파라진을 상기 혼합물을에 첨가하고, 반응 혼합물을 130 °C에서 5시간 동안 교반한다. 디클로로메탄 및 물을 갈색 반응 용액에 첨가하고, 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 미정제 생성물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제한다.

[0420]

수율: 396 mg의 갈색 오일; 체류시간 = 2.20분 (방법 A), LC-MS: 487 ( $M+H$ ).

[0421]

단계 2:

[0422]

396 mg (0.81 mmol)의 5-브로모- $N^3$ -{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질}파라진-2,3-디아민을 7 ml의 물/아세트산 1:1 중에 용해시킨다. 3.5 ml의 수중의 562 mg (8.14 mmol)의 아질산나트륨의 용액을 상기 주황색 용액에 서서히 적가한다. 상기 첨가 동안에 온도를 22 °C에서 26 °C로 상승시킨다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이후, 상기 혼합물을 내부 온도 65 °C에서 4시간 동안 교반한다.

[0423]

반응 혼합물을 증발시키고, 그 잔류물을 수중에 용해시키고, 고체 탄산수소나트륨을 사용하여 중화시킨다. 갈색 오일이 침전된다. 후자를 에틸 아세테이트 및 약간의 메탄올의 혼합물로 추출한다. 유기상을 건조시키고, 증발시킨다.

[0424]

분취 HPLC를 이용하여 미정제 생성물의 일부를 정제하고, 그 나머지를 추가 정제 없이 추가 반응시킴으로써 6-브로모-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질}-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진 ("A1")을 수득하고; 생성물은 TFA 염의 형태이다;

$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 10.05 (b, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.58 (b, 2H), 3.98 (b, 2H), 3.1-3.8 (b, 8H).

[0425]

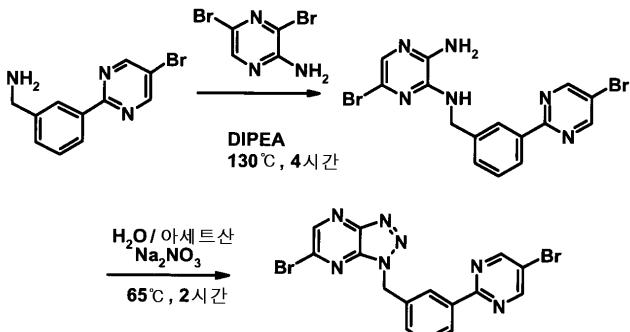
단계 3:

[0426]

아르곤 분위기하에, 225 mg (0.24 mmol)의 6-브로모-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질}-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진을 5 ml의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중에 용해시키고, 102 mg (0.48 mmol)의 인산삼칼륨 3 수화물 및 55 mg (0.26 mmol)의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤-2-일)-1H-파라졸을 첨가한다. 반응 혼합물을 빼내고 아르곤으로 2회 플러싱한다. 14 mg (0.02 mmol)의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 아르곤으로 플러싱한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반한다. 10 ml의 물을 반응 혼합물에 첨가하면 그 동안에 오일이 침전된다. 이를 디클로로메탄 및 약 10%의 MeOH를 포함하는 디클로로메탄으로 추출하고, 수성상의 pH를 32% NaOH를 사용하여 14로 조정하고, 다시 디클로로메탄으로 추출한다. 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 분취 HPLC를 이용하여 정제함으로써 42 mg의 6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질}-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진 ("A2")을 수득하고; 생성물은 TFA 염의 형태이다; 체류시간 = 2.26 (방법 A), LCMS: 499 ( $M+H$ );

[0429]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 10.01 (b, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.57 (b, 2H), 3.98 (b, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.1-3.8 (b, 8H).

[0430] 6-브로모-1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진 ("B1")의 제조



[0431]

## 단계 1:

[0432] 50 ml (294 mmol)의 N-에틸-N,N-디이소프로필아민을 17.2 g (55.3 mmol)의 3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질아민 및 14.3 g (55.3 mmol)의 2-아미노-3,5-디브로모페라진에 첨가한다. 반응 혼합물을 130 °C에서 4 시간 동안 교반한다. 용액을 여과하고, 그 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 2 회 세정한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다.

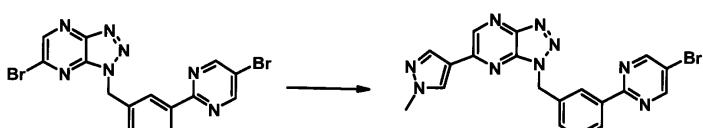
[0434] 수율: 24.85 g, HPLC: 체류시간 = 3.14 분 (방법 B), LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$ .

## 단계 2:

[0436] 23.9 g (43.7 mmol)의 5-브로모-N'3'-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]페라진-2,3-디아민을 240 ml의 수중 및 240 ml의 아세트산 (96%) 중에 용해시키고, 240 ml의 수중에 용해시킨 30.1g (437 mmol)의 아질산나트륨을 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 및 65 °C에서 4 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 그 잔류물을 흡입으로 여과한다. 그 잔류물을 에테르로 교반하고, 정제 없이 추가 반응시킨다.

[0437] 수율: 15.5 g, HPLC: 체류시간 = 3.28 분 (방법 C), LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$ .

[0438] 1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진 ("B2")의 제조



[0439]

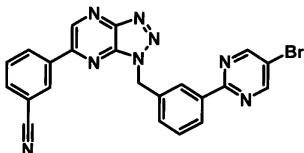
[0440] 2.00 g (3.67 mmol)의 6-브로모-1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진, 840 mg (4.04 mmol)의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-페라졸 및 778 mg (7.34 mmol)의 탄산나트륨을 3.7 ml (204 mmol)의 수중 및 15 ml의 N,N-디메틸포름아미드 중에 혼탁시키고, 탈기하고, 빼내고, 질소로 수회 플러슁한다. 257 mg (0.367 mmol)의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 질소로 플러슁한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 증발시킨다. 그 잔류물을 이소프로판올로 교반하고, 추가 정제 없이 추가 반응시킨다.

[0441] HPLC: 체류시간 = 2.96 분 (방법 A), LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448/450$ , 체류시간 = 2.36 분 (방법 C);

[0442]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.19 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=5.9$ , 1H), 7.64 (d,  $J=7.7$ , 1H), 7.55 (t,  $J=7.7$ , 1H), 6.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0443] 하기 화합물을 유사하게 제조한다:

[0444] 3-{3-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진-5-일}벤조니트릴 ("B3")



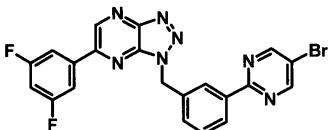
[0445]

[0446] HPLC: 체류시간 = 3.34 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 469/471;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.07 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 2.54 (s, 2H).

[0447]

[0448] 1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-6-(3,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진 ("B4")

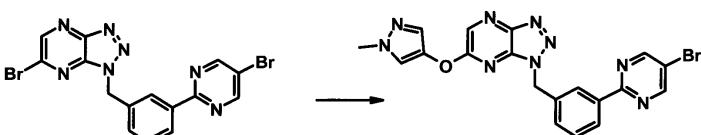


[0449]

[0450] HPLC: 체류시간 = 3.56 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 480/482.

[0451]

1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일옥시)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진 ("B5")의 제조



[0452]

[0453] 500 mg (0.932 mmol) 의 6-브로모-1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진, 213 mg (1.03 mmol) 의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-페라졸 및 396 mg (1.86 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물을 20 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중에 혼탁시키고, 털기하고, 빼내고, 질소로 수화 플러싱한다. 65.4 mg (0.093 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (15.2% 의 Pd) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 질소로 플러싱한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 물을 그 여과물에 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 회전식 증발기에서 감압하에 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0454]

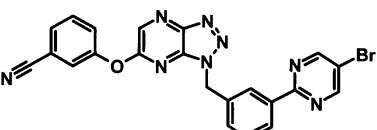
수율: 38 mg, HPLC: 체류시간 = 2.96 분 (방법 C), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 464/466;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.06 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.4, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6, 1H), 7.54 (t, J=7.6, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0455]

[0456] 하기 화합물을 유사하게 제조한다:

[0457] 3-{3-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페라진-5-일옥시}벤조니트릴 ("B6")



[0458]

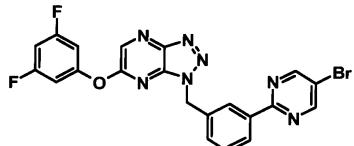
[0459] 분취 HPLC 를 이용하여 미정제 생성물을 정제한다.

[0460] HPLC: 체류시간 = 3.25 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 485/487;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.06 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.8, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (dd, J=1.5, 7.2, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51- 7.41 (m, 3H), 5.82 (s, 2H).

[0461]

1-[3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤질]-6-(3,5-디플루오로페녹시)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진 ("B7")



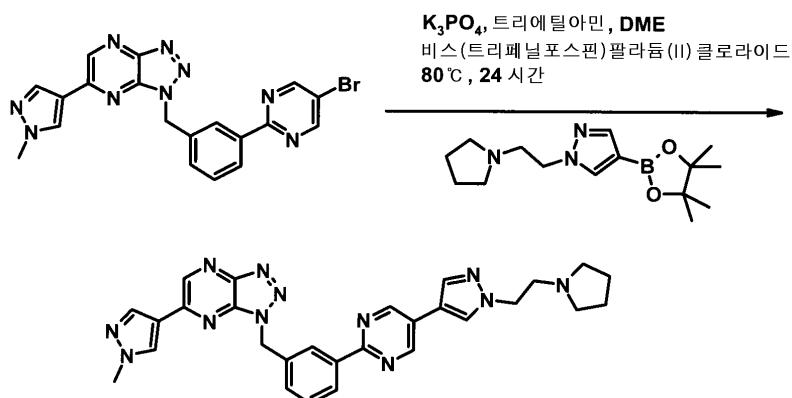
[0463]

HPLC: 체류시간 = 3.52 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 495/497;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.06 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.87 (s, 2H).

[0465]

6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1-(3-{5-[1-(2-파롤리딘-1-일에틸)-1H-파라졸-4-일]파리미딘-2-일}벤질)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진 히드로클로라이드 ("A24") 의 제조



[0467]

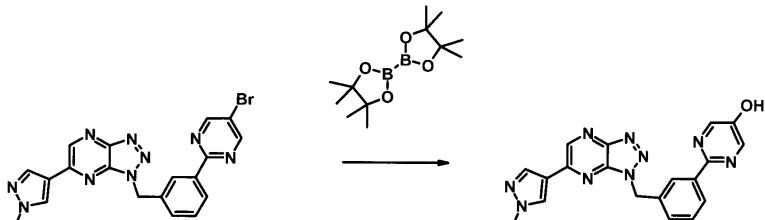
50 mg (0.104 mmol) 의 1-[3-(5-브로모파리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파라진, 51.5 mg 의 1-(2-파롤리딘-1-일에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,2,3-디옥사보롤란-2-일)-1H-파라졸 및 44.0 mg (0.207 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물을 2 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중에 혼탁시키고, 탈기하고, 빼내고, 질소로 수회 풀러싱한다. 7.3 mg (0.010 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (15.2% 의 Pd) 및 1.5  $\mu$ l 의 트리에틸아민을 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 질소로 풀러싱 한다. 반응 혼합물을 80 °C 에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가한다. 유기상을 분리해내고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출한다. 이후, 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시킨다. 수성상을 다시 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 증발시킨다. 분취 HPLC 를 이용하여 2 개의 잔류물을 함께 정제한다. 그 잔류물을 메탄을 중에 용해시키고, 메탄을성 HCl 을 첨가하고, 상기 혼합물을 Genevac 에서 증발시킨다. 생성물은 히드로클로라이드의 형태이다.

[0469] HPLC: 체류시간 = 2.36 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 533;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 10.13 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.8, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.8, 1H), 7.55 (t, J=7.7, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.60 (t, J=6.2, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (t, J=6.1, 2H), 3.52- 1.19 (m, 8H).

[0470]

2-{3-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일메틸]페닐}페리미딘-5-올 ("B8") 의 제조



[0472]

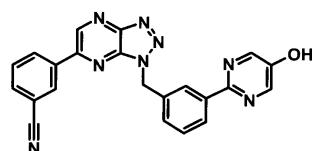
800 mg (1.66 mmol)의 1-[3-(5-브로모페리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진을 10 ml의 THF 및 1 ml의 DMF 중에 혼탁시키고, 515 mg (1.99 mmol)의 비스(피나콜라토)디보론 및 488 mg (4.97 mmol)의 칼륨 아세테이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 빼내고, 아르곤으로 수회 풀러슁 한다. 16.3 mg (0.023 mmol)의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 아르곤으로 풀러슁 한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반한다. 출발 물질의 반응이 완료되면, 255 mg (1.656 mmol)의 나트륨 페보레이트 3 수화물 및 2 ml의 물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 이를 실온에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 흡입으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정한다. 이후, NaOH 용액을 사용하여 그 여과물의 pH를 12로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 염산을 사용하여 수성상을 중화시키고, 에틸 아세테이트로 2 회 추출한다. 이후, 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 증발시킨다.

[0474] 수율: 320 mg, HPLC: 체류시간 = 2.42 분, LC-MS:  $[M+H]^+$  = 385.

[0475]

하기가 유사하게 제조된다:

2-{3-[3-(3-호)드록실피리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-5-일}벤조니트릴 ("B9")



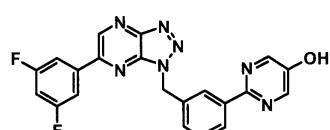
[0477]

HPLC: 체류시간 = 2.81 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 407;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 10.95 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.1, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.24 (d, J=7.8, 1H), 8.09 (d, J=7.7, 1H), 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.58 (d, J=7.7, 1H), 7.49 (t, J=7.7, 1H), 6.17 (s, 2H).

[0479]

2-{3-[6-(3,5-디플루오로페닐)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일메틸]페닐}페리미딘-5-올 ("B10")



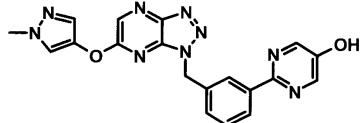
[0481]

[0482] HPLC: 체류시간 = 2.97 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 418;

$^1\text{HNMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.59 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, J=7.8, 1H), 8.11 (d, J=6.7, 2H), 7.58 (d, J=7.7, 1H), 7.53 (d, J=9.1, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.16 (s, 2H).

[0483]

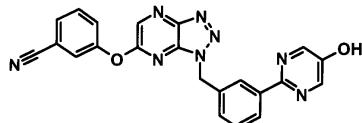
2-{3-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-올 ("B11")



[0485]

LC-MS:  $[M+H]^+$  = 402.

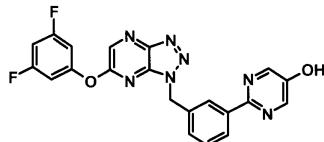
3-{3-[3-(5-黠드록시)피리미딘-2-일)벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-5-일옥시}벤조나트릴 ("B12")



[0488]

LC-MS:  $[M+H]^+$  = 423.

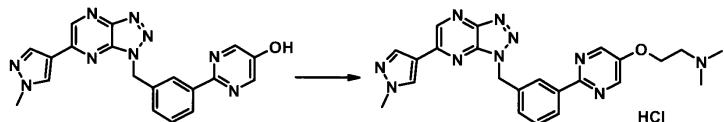
2-{3-[6-(3,5-디플루오로페녹시)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-올 ("B13")



[0491]

LC-MS:  $[M+H]^+$  = 434.

디메틸-[2-(2-{3-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]아민 히드로클로라이드 ("B14") 의 제조



[0494]

[0495] 77.9 mg (0.234 mmol)의 중합체-결합된 트리페닐포스핀을 5 ml의 테트라하이드로푸란 및 1 ml의 N,N-디메틸포름아미드 중의 60.00 mg (0.156 mmol)의 2-{3-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-올 및 15.6  $\mu$ l (0.156 mmol)의 2-(디메틸아미노)에탄올에 첨가한다. 이후, 반응 혼합물을 빼내고, 질소로 풀려놓고, 5 분 동안 교반한다. 53.8 mg (0.234 mmol)의 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트를 반응 혼합물에 첨가한 후, 이를 다시 빼내고, 질소로 풀려놓는다. 배치 (batch)를 실온에서 4 시간 동안 교반한다. 이후, 15.6  $\mu$ l (0.156 mmol)의 2-(디메틸아미노)에탄올, 77.9 mg (0.234 mmol)의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 및 53.8 mg (0.234 mmol)의 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트를 다시 첨가하고, 상기 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 흡입으로 여과하고, DMF로 세정한다. 이후, 그 여과물을 감압하에 증발시키고, 분취 HPLC를 이용하여 정제한다. 그 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 메탄올성 HC1을 첨가하고, 상기 혼합물을 Genevac에서 증발시킨다. 생성물은 히드로클로라이드의 형태이다.

[0496] 수율: 20 mg, HPLC: 체류시간 = 2.20 분 (방법 A), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 457;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.8, 1H), 7.57 (d, J=7.7, 1H), 7.52 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.60-4.56 (m, 2H), 3.95 (s, 3H),

J=4.7, 2H), 2.86 (d, J=4.8, 6H).

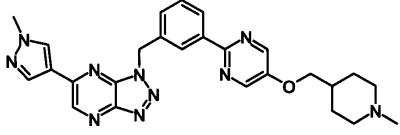
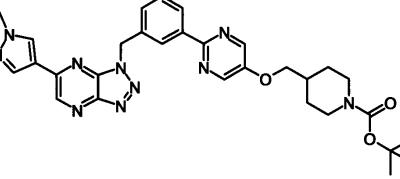
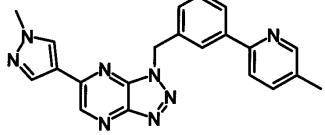
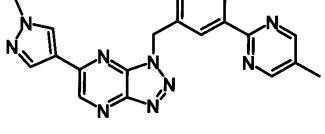
[0497]

[0498] 하기 화합물을 유사하게 제조한다:

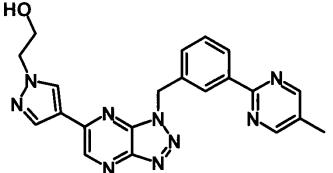
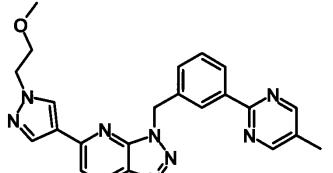
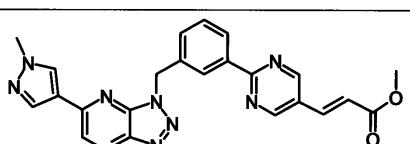
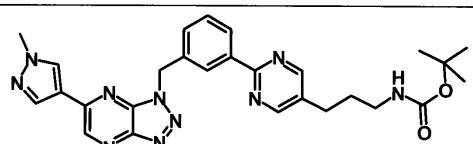
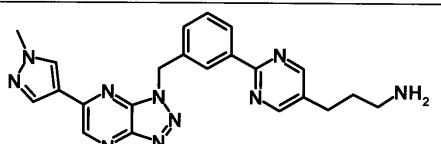
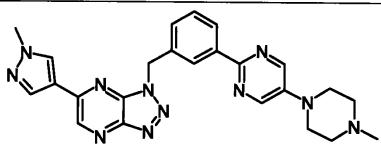
화합물 번호	명명 및/또는 구조	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 체류시간 (분)
"A4"		483	
"A5"		569	
"A6"		469	2.24 (방법 A)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.8, 1H), 7.57 (d, J=7.6, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.25 (d, J=13.5, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (d, J=12.4, 2H)

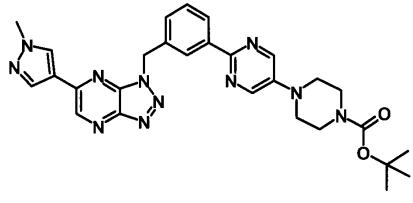
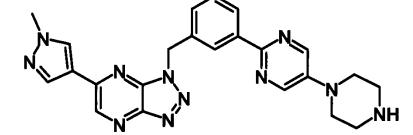
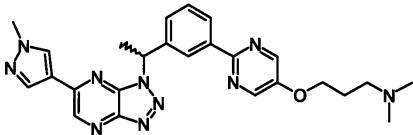
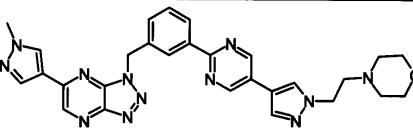
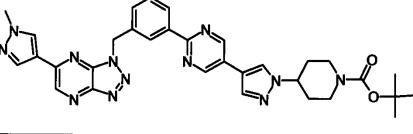
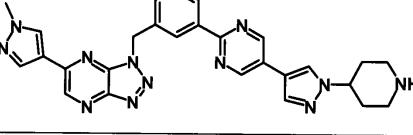
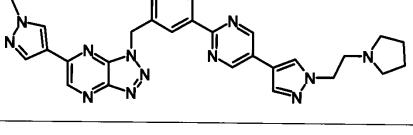
[0499]

"A7"		497	
"A8"		583	
"A9"	 하드로클로라이드	483	2.31 ('방 법 A)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.56 (d, J=7.8, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.09 (d, J=6.3, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (dd, J=11.1, 26.7, 2H), 2.89 (t, J=11.8, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (dd, J=12.0, 22.2, 2H)			
"A10"		383	
"A11"		384	

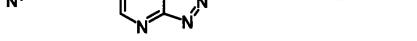
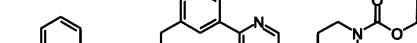
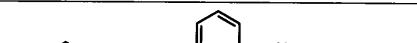
[0500]

"A12"		414	
"A13"		428	
"A14"		454	
"A15"		527	
"A16"		427	
"A17"		468	

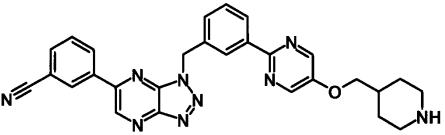
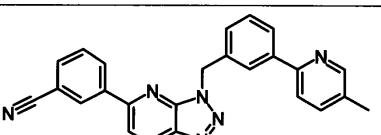
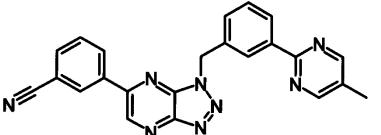
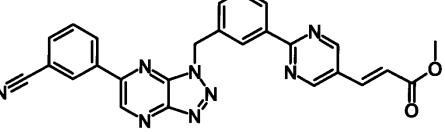
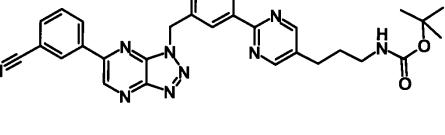
[0501]

"A18"		554	
"A19"		454	
"A20"		485	
"A21"		549	
"A22"		619	
"A23"		519	
"A24"		533	

[0502]

"A25"		504	
"A26"		590	
"A27"		490	2.51 (분) 별 A)
	히드로클로라이드		
"A28"		518	
"A29"		604	

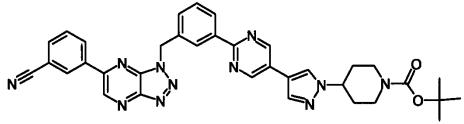
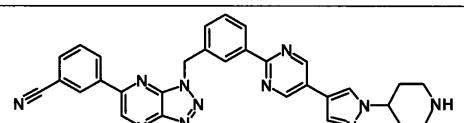
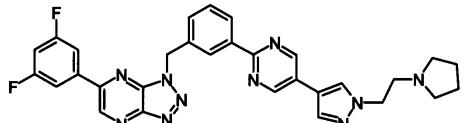
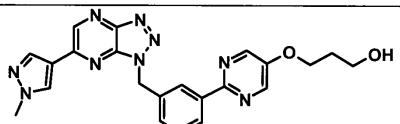
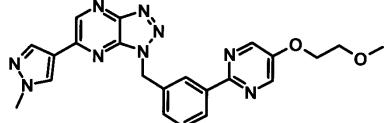
[0503]

"A30"		504	2.57 (부) 법 A)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.78 (m, 2H), 8.66 (d, J=8.1, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.54 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.8, 1H), 8.07 (d, J=7.7, 1H), 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.60 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.3, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.57-1.18 (m, 2H)			
"A31"		404	
"A32"		405	
"A33"		475	
"A34"		548	

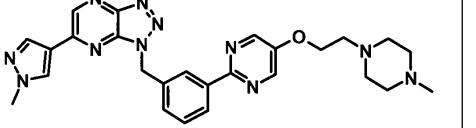
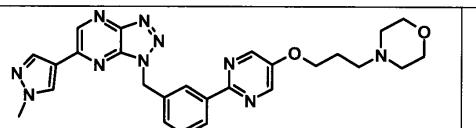
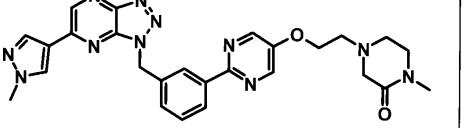
[0504]

"A35"		448	
"A36"		500	
"A37"		575	
"A38"		475	
"A39"		517	
"A40"		549	

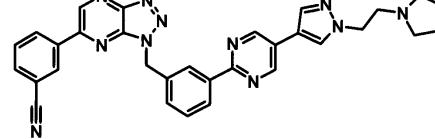
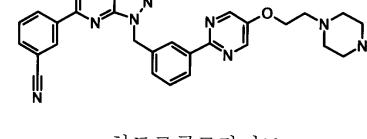
[0505]

"A41"		640	
"A42"		540	
"A43"		565	
"B15"		444	2.50 (방법 A)
히드로클로라이드			
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.63 (s, 4H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.54 (d, J=7.7, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.25 (t, J=6.3, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (t, J=6.2, 2H), 1.91 (p, J=6.3, 2H)			
"B16"		444	2.66 (방법 A)
히드로클로라이드			
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7, 1H), 7.55 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (t, J=7.6, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.32 (dd, J=3.6, 5.3, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74-3.66			

[0506]

(m, 2H), 3.47 (s, 3H)			
"B17"		512	2.12 (방 법 A)
히드로클로로라이드			
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.8, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66-3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.42 (m, 8H)			
"B18"		513	2.26 (방 법 A)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.63 (s, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.54 (d, J=7.6, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.23 (t, J=6.3, 2H), 3.95 (s, 3H); 3.61-3.47 (m, 4H), 2.65-2.29 (m, 6H), 1.92 (m, 2H)			
"B19"		526	2.16 (방 법 A)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6, 1H), 7.54 (d, J=7.7, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.32 (t, J=5.4, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56-3.29 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.50 (dt, J=1.8, 3.6, 2H)			

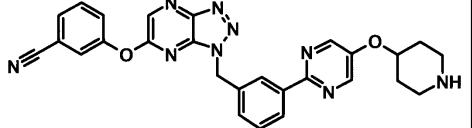
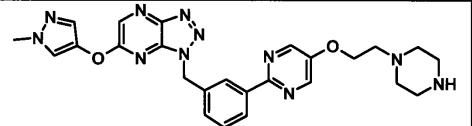
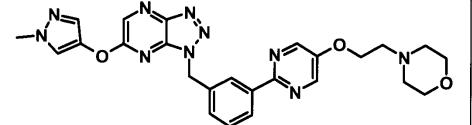
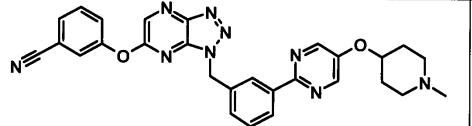
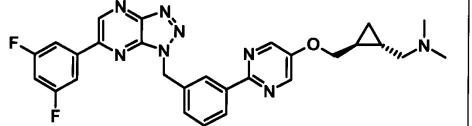
[0507]

"B20"		485	2.23 (방 법 A)
	하드로클로라이드		
	<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 9.19, s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7, 1H), 7.56 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.30 (dd, J=4.5, 10.1, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.41- 2.38 (m, 6H)		
"B21"		554	2.64 (방 법 A)
	하드로클로라이드		
	<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.67(d, J=8.1, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.8, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.7, 1H); 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.65 (t, J=8.1, 1H), 7.62 (d, J=4.8, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.58 (t, J=6.1, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)		
"B22"		519	2.30 (방 법 A)
	하드로클로라이드		
	<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.58(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, J=10.0, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.9, 1H), 8.07 (d, J=7.8, 1H), 7.84 (t, J=7.9, 1H), 7.61 (d, J=7.7, 1H), 7.52 (t, J=7.7, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.73- 2.54 (m,		

[0508]

4H)			
"B23"	<p>히드로클로라이드</p>	530	2.45 ( <sup>H</sup> <sub>1</sub> <sub>D</sub> 법 A)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.9, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.7, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.74 (m, 9H), 3.42 (m, 2H)			
"B24"	<p>히드로클로라이드</p>	515	2.73 ( <sup>H</sup> <sub>1</sub> <sub>D</sub> 법 A)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.27 (d, J=7.9, 1H), 8.20 (d, J=6.6, 2H), 7.61 (d, J=7.7, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.3, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)			
"B25"	<p>히드로클로라이드</p>	531	
"B26"	<p>히드로클로라이드</p>	520	

[0509]

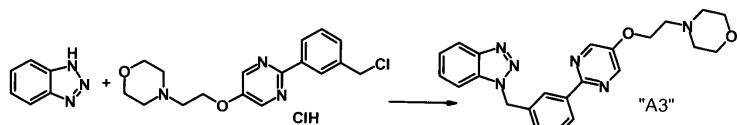
"B27"		506	
	히드로클로라이드		
"B28"		514	
	히드로클로라이드		
"B29"		515	
	히드로클로라이드		
"B30"		520	
	히드로클로라이드		
"B31"		529	
	히드로클로라이드		

[0510]

"B32"		491	
"B33"		543	2.08 (방 법 C)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 8.67 – 8.61 (m, 3H), 8.46 (b, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.2, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (t, J = 5.6, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 4H)			
"B34"		529	1.94 (방 법 C)
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.98 (t, J = 5.3, 1H), 4.30 (t, J = 5.6, 2H), 4.25 (t, J = 5.4, 2H), 3.79 (q, J = 5.4, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.6, 2H), 2.40 – 2.50 (m, 4H)			

[0511]

[0512] 1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-벤조트리아졸 ("A3") 의 제조:



[0513]

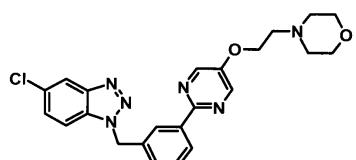
[0514] 49 mg (0.41 mmol) 의 1H-벤조트리아졸, 150 mg (0.41 mmol) 의 4-{2-[2-(3-클로로메틸페닐)파리미딘-5-일옥시]에틸}모르폴린 히드로클로라이드 및 136 mg (1.62 mmol) 의 탄산수소나트륨을 4 ml 의 아세토니트릴 중에 혼탁시키고, 90 °C에서 18 시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제한다.

[0515] 수율: 14 mg; 체류시간 = 2.27 분; LCMS: 417 (M+H);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.27 (b, 1H), 8.23 (td, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.38-7.56 (m, 4H), 6.09 (s, 2H), 4.29 (2, 1H), 3.57 (t, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.45-2.49 (b, 4 H).

[0516]

[0517] 5-클로로-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-벤조트리아졸 ("B35") 을 유사하게 수득한다:



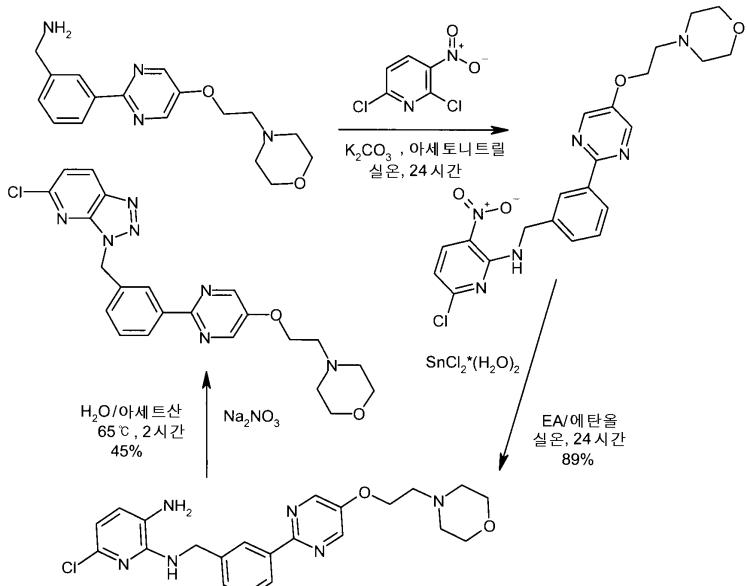
[0518]

[0519] HPLC: 체류시간 = 2.23 분 (방법 B), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 451;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.29 – 8.21 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.8, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 1.8, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 6.09 (d, J = 12.7, 2H), 4.30 (t, J = 5.6, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 4H), 2.72 (t, J = 5.6, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 4H).

[0520]

[0521] 5-클로로-3-[3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페리딘 ("A48")의 제조



[0522]

단계 1:

[0524] 87.8 mg (0.442 mmol) 의 2,6-디클로로-3-니트로페리딘을 3 ml 의 아세토니트릴 중에 용해시키고, 144 mg (0.442 mmol) 의 탄산칼륨을 첨가한다. 이후, 상기 혼합물을 0 °C 로 냉각하고, 3 ml 의 아세토니트릴 중의 200 mg (0.442 mmol) 의 3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질아민의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반한다. 이후, 물 및 메틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 한다.

[0525] 수율: 115 mg, HPLC: 체류시간 = 2.50 분 (방법 B), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 471.

단계 2:

[0527] 115 mg (0.244 mmol) 의 (6-클로로-3-니트로페리딘-2-일)-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질}아민을 7 ml 의 에틸 아세테이트 및 3 ml 의 에탄올 중에 용해시킨다. 275 mg (1.22 mmol) 의 주석(II) 클로라이드 2 수화물을 첨가하고, 반응 혼합물을 55 °C 에서 24 시간 동안 교반한다. 32% NaOH 를 사용하여 반응 혼합물의 pH 를 7 로 조정한다. 수득한 침전물을 셀라이트를 통해 흡입으로 여과하고, EA 로 세정한다. 그 여과물을 추출한다. 이후, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시킨다.

[0528] 수율: 95.5 mg, HPLC: 체류시간 = 2.22 분 (방법 C), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 441.

단계 3:

[0530] 95.5 mg (0.217 mmol) 의 6-클로로-N'2'-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질}페리딘-2,3-디아민 을 2.4 ml 의 수중 및 2.4 ml 의 아세트산 중에 용해시킨다. 2.4 ml 의 수중의 149.4 mg (2.166 mmol) 의 아질산나트륨의 용액을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 이후, 용액을 65 °C 에서 4 시간 동안 교반한다. NaOH 를 사용하여 반응 혼합물을 중화시키고, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가한다. 유기상을

분리해내고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

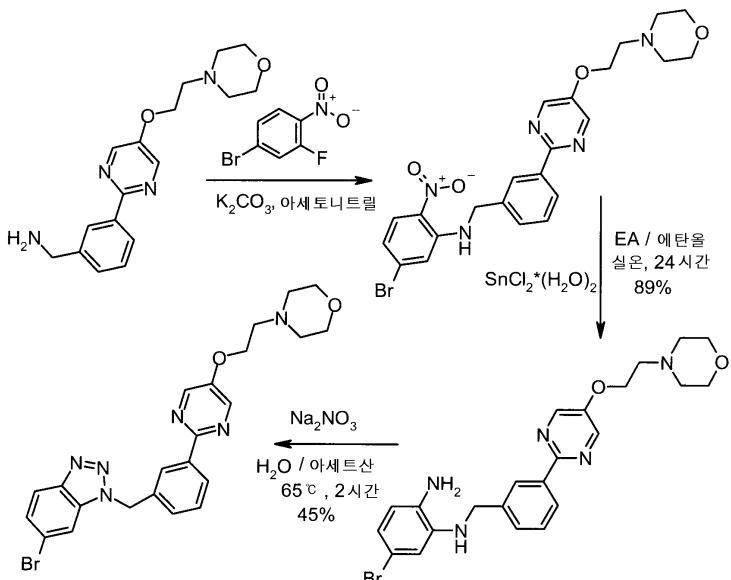
[0531] 수율: 45 mg, HPLC: 체류시간 = 2.18 분 (방법 C), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 452;

#### <sup>1</sup>H-NMR

(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.67 (d, J=8.6, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.61 (d, J=8.6, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 7.45 (d, J=7.7, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.30 (t, J=5.6, 2H), 3.59-3.54 (m, 4H), 2.73 (t, J=5.6, 2H), 2.49 (ddd, J=3.1, 6.2, 12.6, 4H).

[0532]

[0533] (5-브로모-2-니트로페닐)-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}아민 ("B36")의 제조



[0534]

[0535] 단계 1:

[0536] 496 mg (0.208 mmol)의 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠을 10 ml의 아세토니트릴 중에 용해시키고, 0.305 g (0.208 mmol)의 탄산칼륨을 첨가한다. 이후, 상기 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 10 ml의 아세토니트릴 중의 1.00 g (0.208 mmol)의 3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질아민의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반한다. 이후, 물 및 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 한다; 수율: 1.29 g, HPLC: 체류시간 = 2.61 분 (방법 B), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 514/516.

[0537]

단계 2:

[0538] 763 mg (1.35 mmol)의 (5-브로모-2-니트로페닐)-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}아민을 14 ml의 에틸 아세테이트 및 6 ml의 에탄올 중에 용해시킨다. 1.53 g (6.75 mmol)의 주석(II) 클로라이드 2 수화물을 첨가하고, 반응 혼합물을 55 °C에서 24 시간 동안 교반한다. 32% NaOH를 사용하여 반응 혼합물의 pH를 7로 조정한다. 수득한 침전물을 셀레이트를 통해 흡입으로 여과하고, EA로 세정한다. 그 여과물을 추출한다. 이후, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 증발시킨다;

[0539] 수율: 617 mg, HPLC: 체류시간 = 2.28 분 (방법 C), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 484/486.

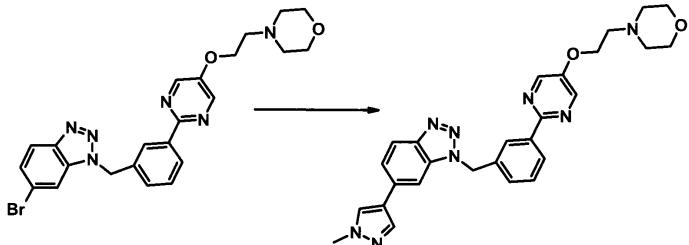
[0540] 단계 3:

[0541] 617 mg (1.11 mmol)의 4-브로모-N'-2'-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}벤젠-1,2-디아민을 7.2 ml의 수중 및 7.2 ml의 아세트산 중에 용해시킨다. 7.2 ml의 수중의 776 mg (11.1 mmol)의 아질산나트륨의 용액을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 이후, 용액을 65 °C에서 4 시간 동안 교반한다. NaOH를 사용하여 반응 혼합물을 중화시키고, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가한다. 유기상을 분리해

내고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다; 수율: 484 mg, HPLC: 체류시간 = 2.27 분 (방법 C), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 495/497.

[0542]

6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-벤조트리아졸 ("A50")의 제조



[0543]

[0544]

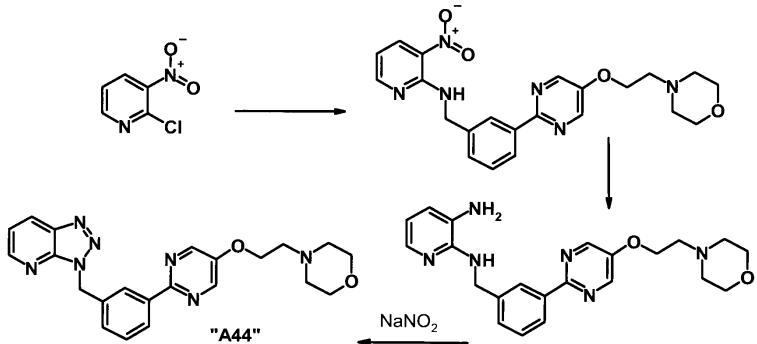
200 mg (0.352 mmol) 의 6-브로모-1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-1H-벤조트리아졸, 80.6 mg (0.387 mmol) 의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-파라졸 및 150 mg (0.704 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물을 6 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중에 혼탁시키고, 털기하고, 빼내고, 질소로 수회 풀러싱한다. 24.7 mg (0.035 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 빼내고, 질소로 풀러싱한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 32% NaOH를 사용하여 이를 염기화하고, DCM으로 추출한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 회전식 증발기에 감압하에 증발시키고, 실리카 젤에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다; 수율: 41 mg, HPLC: 체류시간 = 2.08 분 (방법 C), LC-MS:  $[M+H]^+$  = 497;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (dd, J=1.4, 8.7, 1H), 7.49 (dd, J=1.7, 4.9, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.29 (t, J=5.6, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 4H), 2.72 (t, J=5.6, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H).

[0545]

[0546]

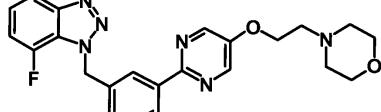
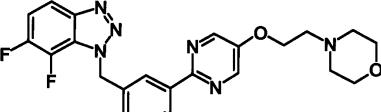
3-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파리딘 ("A44")의 제조:



[0547]

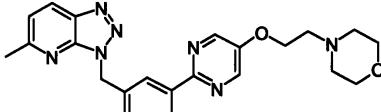
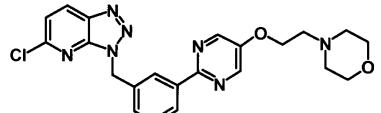
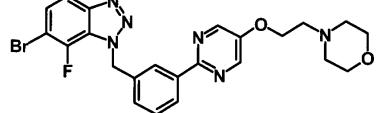
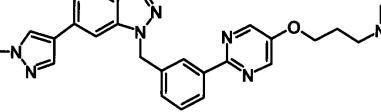
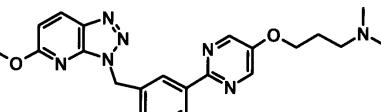
[0548]

하기 화합물을 유사하게 제조한다:

화합물 번호	명명 및/또는 구조	LCMS [M+H]	HPLC 체류시간 (분)
"A45"		435	
"A46"		453	2.21 (방법 C)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.25 (d, J=9.2 2H), 7.98 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.5 1H), 6.10 (s, 2H), 3.61-

[0549]

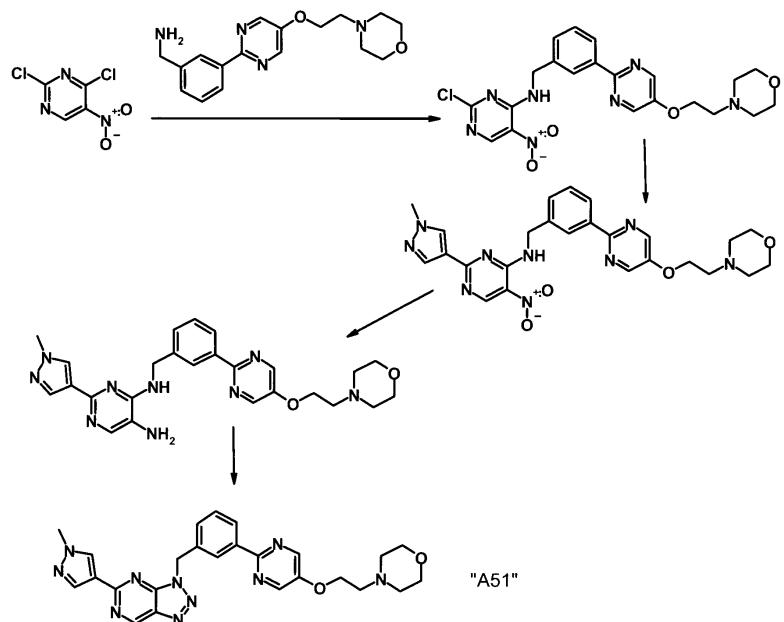
3.54 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.72 (t, J=5.6, 2H), 2.50 (m, 4H)				
"A47"		432		
"A48"		452		
"A49"		413/415		
"A50"		469		
"B37"		420	2.43 (방법 A)	

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.45 (s, 1H) 8.64 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.9, 1H), 8.25 (d, J=7.7, 1H), 7.55 (d, J=7.8, 1H), 7.50 (t, J=7.6, 1H), 6.93 (d, J=8.9, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.28 (t, J=5.9, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.20-2.15 (m, 2H)

[0550]

[0551]

5-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-3-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)파리미딘-2-일]벤질}-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]파리미딘 ("A51")의 제조:



[0552]

하기] 화합물을 유사하게 수득한다:

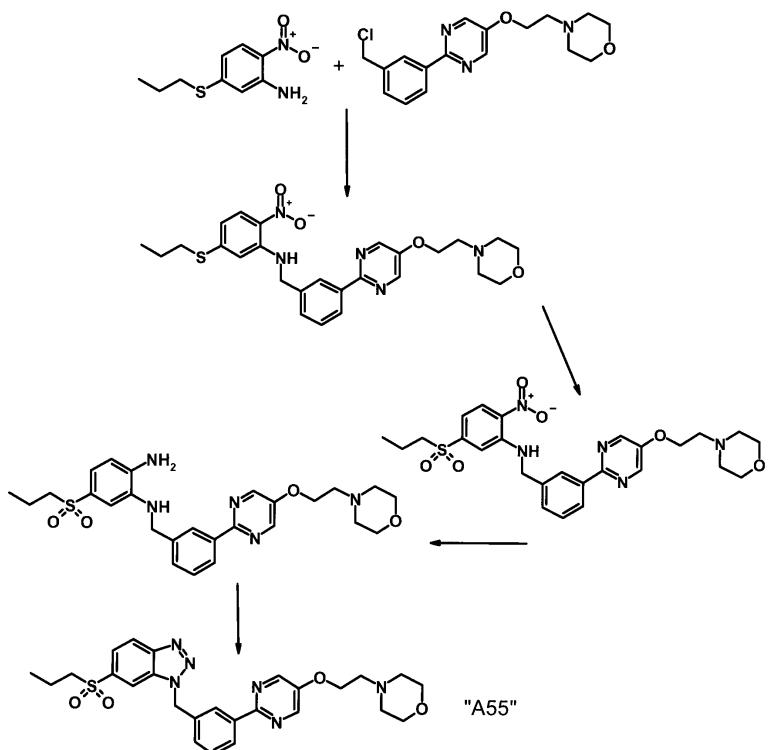
화합물 번호	명명 및/또는 구조	LCMS [M+H]	체류시간 (분)
"A52"		503	

[0554]

"A53"		468	
"A54"		471	

[0555]

[0556]

1-[3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)페리미딘-2-일]벤질]-6-(프로판-1-솔포닐)-1H-벤조트리아졸 ("A55")의 제조:

[0557]

[0558]

약리학적 데이터

표 1 Met 키나아제 억제

화합물 번호	생화학적 어세이 $IC_{50}$ (효소)	세포 어세이
		$IC_{50}$ (세포)
"A1"		A
"A2"	A	A
"A3"	A	B
"A6"	A	A
"A9"	A	A
"A24"	A	A
"A27"	A	A
"A30"	A	A
"A46"	A	A
"A48"	A	B
"A50"	A	A
"B1"	A	B
"B5"	A	A
"B6"	A	A
"B7"	A	A
"B9"	A	A
"B10"	A	A
"B14"	A	A
"B15"	A	A
"B16"	A	A
"B17"	A	A
"B18"	A	A
"B19"	A	A
"B20"	A	A
"B21"	A	A
"B22"	A	A
"B23"	A	A

[0559]

"B24"	A	A
"B33"	A	A
"B34"	A	A
"B35"	B	C
"B36"	A	B
"B37"	A	A

 $IC_{50}$ :  $1 \text{ nM} - 0.1 \mu\text{M} = \text{A}$  $0.1 \mu\text{M} - 10 \mu\text{M} = \text{B}$  $> 10 \mu\text{M} = \text{C}$ 

[0560]

하기 실시예는 약제에 관한 것이다:

[0561]

실시예 A: 주사 바이알

[0562]

2 차 증류수 (bidistilled water) 3 l 중의 식 I 의 활성 성분 100 g 및 인산수소이나트륨 5 g 의 용액을, 2N 염산을 사용하여 pH 6.5 로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 옮긴 후, 멸균 조건 하에 동결건조하고, 멸균 조건 하에 밀봉한다. 각각의 주사 바이알에는 5 mg 의 활성 성분이 포함된다.

[0563]

실시예 B: 콤팩트

- [0565] 대두 레시틴 100 g 및 코코아 버터 1400 g 과 식 I 의 활성 성분 20 g 의 혼합물을 용융시켜, 금형에 부어 넣고, 냉각되게 한다. 각각의 좌제에는 20 mg 의 활성 성분이 포함된다.
- [0566] **실시예 C: 용액**
- [0567] 940 ml 의 2 차 종류수 중의 1 g 의 식 I 의 활성 성분, 9.38 g 의  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g 의  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  및 0.1 g 의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 용액을 제조한다. pH 를 6.8 로 조정하고, 용액을 1 l 로 만들어 조사하여 멸균시킨다. 상기 용액은 점안제 형태로 사용할 수 있다.
- [0568] **실시예 D: 연고**
- [0569] 500 mg 의 식 I 의 활성 성분을 무균 조건 하에서 99.5 g 의 바셀린과 혼합한다.
- [0570] **실시예 E: 정제**
- [0571] 1 kg 의 식 I 의 활성 성분, 4 kg 의 락토오스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 종래의 방식으로 압착시켜, 각각의 정제가 10 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로 정제를 수득한다.
- [0572] **실시예 F: 당의정**
- [0573] 정제를 실시예 E 와 유사하게 압착시킨 후, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 및 염료 코팅으로, 종래의 방식으로 코팅한다.
- [0574] **실시예 G: 캡슐**
- [0575] 2 kg 의 식 I 의 활성 성분을, 각각의 캡슐이 20 mg 의 활성 성분을 포함하도록 종래의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.
- [0576] **실시예 H: 앰플**
- [0577] 60 l 의 2 차 종류수 중의 1 kg 의 식 I 의 활성 성분의 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내로 옮겨서 멸균 조건 하에 동결건조하고 멸균 조건 하에 밀봉한다. 각각의 앰플에는 10 mg 의 활성 성분이 포함된다.