

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0093665 (43) 공개일자 2014년07월28일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 215/38</i> (2006.01) <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7010839 (22) 출원일자(국제) 2012년10월26일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년04월23일 (86) 국제출원번호 PCT/GB2012/052666 (87) 국제공개번호 WO 2013/061074 국제공개일자 2013년05월02일 (30) 우선권주장 1118652.5 2011년10월28일 영국(GB) 61/552,880 2011년10월28일 미국(US)	(71) 출원인 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드 영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436 캠브리지 싸이언스 파크 (72) 발명자 베르디니, 발레리오 영국 씨비4 0큐에이 캠브리지셔 캠브리지 밀턴 로 드 캠브리지 싸이언스 파크 436 아스텍스 테라퓨 틱스 리미티드 내 앙지바우, 패트릭 르네 프랑스 에프-27106 발 드 피일 셰텍스 베페 615 캄뵈 드 메그르몽 앙센-실락 사트르 드 르쉐시 내 (뒷면에 계속) (74) 대리인 위혜숙, 양영준

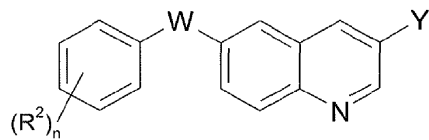
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **FGFR 키나제 조절제로서의 퀴놀린**

(57) 요약

본 발명은 신규 퀴놀린 유도체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 질환, 예를 들어 암의 치료에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

우드헤드, 스티븐 존

미국 92130 캘리포니아 샌디에고 루엣 얼라이언트
12489

색스티, 고든

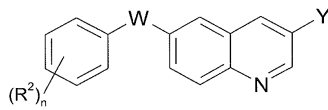
크로아티아 에이치알-10000 자그레브 프틸라즈 바
루나 필리포비차 29

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

W는 $-N(R^3)-$ 또는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고;

각각의 R^2 는 독립적으로 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알콕시, 할로 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알콕시, 히드록시할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시할로 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-4} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), 히드록시할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, R^{13} , R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-R^{13}$ 으로 치환된 C_{1-4} 알킬, R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$ 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$, $-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-NR^7R^8$ 및 $-C(=O)-NR^7R^8$ 로부터 선택되거나; 또는 2개의 R^2 기가 인접한 탄소 원자에 부착되어 있는 경우에, 이들은 함께 하기 화학식:

$-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

$-X-CH=CH-$; 또는

$-X-CH=N-$

의 라디칼을 형성할 수 있고; 여기서 R^{17} 은 수소 또는 플루오린을 나타내고, p는 1 또는 2를 나타내고, X는 O 또는 S를 나타내고;

Y는 $-CR^{18}=N-OR^{19}$ 또는 $-E-D$ 를 나타내고;

D는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

E는 결합, $-(CR^{22}R^{23})_n-$, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알켄디일, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알킨디일, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$, $-S(O)_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ 또는 $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ 를 나타내고;

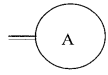
R^1 은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-$

$\text{NR}^{4,5}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{NR}^{4,5}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{4,5}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{할로}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14,15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{할로}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14,15}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{할로}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14,15}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, R^6 , R^6 으로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 으로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, R^6 으로 치환된 히드록시 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 으로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 또는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{알킬})_2$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 을 나타내고;

R^{3a} 는 $-\text{NR}^{10,11}$, 히드록실, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, 히드록시 $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 히드록시 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 히드록시 $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, 히드록시 $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, 히드록시할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 시아노 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 카르복실로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{C}(=\text{O})-$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ (여기서, 각각의 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 임의로 치환될 수 있음), $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$ 로 치환된 $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$ 로 치환된 $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, R^9 로 치환되고 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 히드록실 및 R^9 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, R^9 로 치환된 $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, R^9 로 치환된 $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, 히드록실 및 $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{할로}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14,15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{할로}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14,15}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{할로}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14,15}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, R^{13} , $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 또는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{알킬})_2$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 을 나타내고;

R^{3b} 는 수소 또는 히드록실을 나타내며; 단, R^{3a} 가 $-\text{NR}^{10,11}$ 을 나타내는 경우에, R^{3b} 는 수소를 나타내거나; 또는

R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=\text{O}$ 를 형성하거나, $=\text{NR}^{10}$ 을 형성하거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필

을 형성하거나, R^{3c} 로 치환된 $=\text{CH}-\text{C}_{0-4}\text{알킬}$ 을 형성하거나, 또는  을 형성하고, 여기서 고리 A는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5 내지 7원 포화 헤테로사이클이고, 상기 헤테로원자는 이중 결합의 알파 위치에 위치하지 않고, 여기서 고리 A는 시아노, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, 히드록시 $\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $(\text{C}_{1-4}\text{알킬})\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $(\text{C}_{1-4}\text{알킬})_2\text{N}-\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, 할로 $\text{C}_{1-4}\text{알킬})\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-4}\text{알콕시}\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})_2$ 로 임의로 치환되고;

R^{3c} 는 수소, 히드록실, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, R^9 , $-\text{NR}^{10,11}$, 시아노, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 을 나타내고;

R^3 은 히드록실, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, 히드록시 $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $-\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 히드록시 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 히드록시 $\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$, 히드록시 $\text{C}_{2-6}\text{알키닐}$, 히드록시할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 시아노 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 카르복실로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 로 치환된 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬-C(=O)-로 치환된 C₁₋₆알킬, -O-C(=O)-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬 (여기서, 각각의 C₁₋₆알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 -O-C(=O)-C₁₋₆알킬로 임의로 치환될 수 있음), C₁₋₆알콕시로 치환된 C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시로 치환된 C₂₋₆알키닐, R⁹로 치환되고 -O-C(=O)-C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, -C(=O)-R⁹로 치환된 C₁₋₆알킬, 히드록실 및 R⁹로 치환된 C₁₋₆알킬, R⁹로 치환된 C₂₋₆알케닐, R⁹로 치환된 C₂₋₆알키닐, -NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬, -NR^{10,11}로 치환된 C₂₋₆알케닐, -NR^{10,11}로 치환된 C₂₋₆알키닐, 히드록실 및 -NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬, 1 또는 2개의 할로겐 및 -NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-C(R¹²)=N-O-R¹², -C(=O)-NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬, -O-C(=O)-NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-NR^{14,15}, -S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -NH-S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -NR¹²-S(=O)₂-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, R¹³, -P(=O)(OH)₂로 치환된 C₁₋₆알킬 또는 -P(=O)(OC₁₋₆알킬)₂로 치환된 C₁₋₆알킬을 나타내고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, -NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬 (여기서, 각각의 C₁₋₆알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), -S(=O)₂-C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-NR^{14,15}, -C(=O)-NR^{14,15}, -C(=O)-O-C₁₋₆알킬, -C(=O)-R¹³, -S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, -NH-S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -NH-S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -NH-S(=O)₂-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, R¹³, 또는 R¹³으로 치환된 C₁₋₆알킬을 나타내고;

R⁶은 C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알케닐, 페닐, N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 상기 C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알케닐, 페닐, 4 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴은 임의로 및 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 시아노, C₁₋₆알킬, 시아노C₁₋₆알킬, 히드록실, 카르복실, 히드록시C₁₋₆알킬, 할로겐, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-O-C(=O)-, -NR^{14,15}, -C(=O)-NR^{14,15}, -NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, -C(=O)-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-NR^{14,15}, -S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬, -NH-S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, -NH-S(=O)₂-할로C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬 또는 -NH-S(=O)₂-NR^{14,15}로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시할로C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬을 나타내고;

R⁹는 C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알케닐, 페닐, 나프틸, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 상기 C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알케닐, 페닐, 나프틸, 또는 3 내지 12원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴은 각각 임의로 및 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 =O, C₁₋₄알킬, 히드록실, 카르복실, 히드록시C₁₋₄알킬, 시아노, 시아노C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-O-C(=O)-, C₁₋₄알킬-O-C(=O)-로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-

$C(=O)-$, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-4} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), 할로젠, 할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시할로 C_{1-4} 알킬, $-NR^{14,15}$, $-C(=O)-NR^{14,15}$, $-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-4} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-4} 알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알킬, R^{16} 으로 임의로 치환된 페닐, 페닐 C_{1-6} 알킬 (여기서, 페닐은 R^{16} 으로 임의로 치환됨), N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 R^{16} 으로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나;

또는 R^9 의 치환기 중 2개가 동일한 원자에 부착되어 있는 경우에, 이들은 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7-원 포화 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, 카르복실, C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, $-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)$ -히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)$ -히드록시할로 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-NH-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^{12} 는 수소, 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

R^{13} 은 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 4 내지 6-원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 C_{3-8} 시클로알킬 또는 모노시클릭 헤테로시클릴은 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $=O$, 시아노, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 $-NR^{14,15}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소, 또는 할로 C_{1-4} 알킬, 또는 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 아미노 또는 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 선택된 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

R^{16} 은 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{14,15}$ 또는 $-C(=O)NR^{14,15}$ 를 나타내고;

R^{18} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

R^{19} 는 수소; C_{1-6} 알킬; C_{3-8} 시클로알킬; $-O-R^{20}$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬; $-(CH_2)_r-CN$; $-(CH_2)_r-CONR^{20,21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20,21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}COR^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}-(CH_2)_s-SO_2-R^{21}$; $-(CH_2)_{r1}-NH-SO_2-NR^{20,21}$; $-(CH_2)_{r1}-NR^{20}CO_2R^{21}$; $-(CH_2)_r-SO_2NR^{20,21}$; 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 시아노 또는 아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된 페닐; N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 시아노 또는 아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알

킬 및 C₃₋₈ 시클로알킬은 1개 이상의 R²⁰ 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R²⁰ 및 R²¹은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n-O-C₁₋₆알킬을 나타내거나, 또는 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R²⁰ 및 R²¹은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 모노시클릭 포화 4, 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고;

R²² 및 R²³은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 히드록시C₁₋₆알킬을 나타내고;

m은 독립적으로 0, 1 또는 2의 정수를 나타내고;

n은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;

s는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;

r은 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;

r1은 독립적으로 2, 3 또는 4의 정수를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 -E-D인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, E가 결합, C₂₋₄알켄디일, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- 또는 -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, E가 결합을 나타내는 것인 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, E가 C₂₋₄알켄디일, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- 또는 -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-를 나타내는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, D가 임의로 치환된 피라졸릴인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, D가 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐이고, 상기 고리가 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -N(R³)-인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -C(R^{3a}R^{3b})-인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 독립적으로 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알콕시, 할로 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, R^{13} , R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$, NR^7R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬, NR^7R^8 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-NR^7R^8$ 또는 $-C(=O)-NR^7R^8$ 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^2 가 C_{1-4} 알콕시를 나타내는 것인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, R^2 가 C_{1-4} 알콕시 또는 할로젠을 나타내는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제8항 및 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 R^{13} 을 나타내는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제8항 및 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내는 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제7항 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 히드록실, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제7항, 제9항 내지 제13항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b} 가 수소를 나타내는 것인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, n 이 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고; R^2 가 C_{1-4} 알콕시 또는 할로, 예를 들어 CH_3O- 또는 플루오

로를 나타내고; R^3 이 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 또는 C_{2-6} 알킬을 나타내고; Y가 -E-D이고, 여기서 E가 결합을 나타내고, D가 피라졸릴, 특히 피라졸-4-일 (C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 으로 임의로 치환됨)을 나타내고; W가 $-N(R^3)-$ 또는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, 여기서 R^{3a} 가 히드록실이고, R^{3b} 가 수소인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, n이 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고; R^2 가 C_{1-4} 알콕시 또는 할로젠, 예를 들어 CH_3O- 또는 플루오로 또는 클로로를 나타내고; R^3 이 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 또는 C_{2-6} 알킬을 나타내고; R^{3a} 가 히드록실, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; R^{3b} 가 수소를 나타내거나; 또는 R^{3a} 및 R^{3b} 가 함께 =O를 형성하거나 또는 R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하고; Y가 -E-D이고, 여기서 E가 결합을 나타내고, D가 임의로 치환된 5원 헤테로사이클, 임의로 치환된 6원 헤테로사이클 또는 페닐, 특히 임의로 치환된 방향족 5원 헤테로사이클, 임의로 치환된 포화, 부분 포화 또는 방향족 6원 헤테로사이클 또는 페닐, 특히 피라졸-4-일 (C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 으로 임의로 치환됨), 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜 또는 모르폴리닐 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딜 또는 피롤릴을 나타내는 것인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 전립선암, 방광암, 폐암, 예컨대 NSCLC, 유방암, 위암 및 간암으로부터 선택된 암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 26

FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물의 용도.

청구항 27

암의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합

물의 용도.

청구항 28

본원에 기재된 바와 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물의 용도.

청구항 29

FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제20항 중 한 항에 청구된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 병태를 예방 또는 치료하는 방법.

명세서

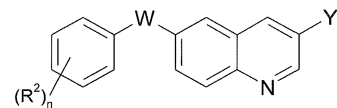
기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 퀴놀린 유도체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 질환, 예를 들어 암의 치료에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0002] 본 발명의 제1 측면에 따르면 하기 화학식 I의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이 제공된다.

[0003] <화학식 I>



[0004]

[0005] 상기 식에서,

[0006] W는 $-N(R^3)-$ 또는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고;

[0007] 각각의 R^2 는 독립적으로 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알콕시, 할로 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알콕시, 히드록시할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시할로 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-4} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), 히드록시할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, R^{13} , R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-R^{13}$ 으로 치환된 C_{1-4} 알킬, R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$ 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$, $-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-NR^7R^8$ 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-NR^7R^8$ 및 $-C(=O)-NR^7R^8$ 로부터 선택되거나; 또는 2개의 R^2 기가 인접한 탄소 원자에 부착되어 있는 경우에, 이들은 함께 하기 화학식:

[0008] $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

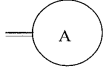
[0009] $-X-CH=CH-$; 또는

[0010] $-X-CH=N-$

[0011] 의 라디칼을 형성할 수 있고; 여기서 R^{17} 은 수소 또는 플루오린을 나타내고, p는 1 또는 2를 나타내고, X는 0 또는 S를 나타내고;

[0012] Y는 $-CR^{18}=N-OR^{19}$ 또는 $-E-D$ 를 나타내고;

- [0013] D는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- [0014] E는 결합, $-(CR^{22}R^{23})_n-$, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알켄디일, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알킨디일, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-O-$, $-S(O)_m-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-S(O)_m-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ 또는 $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ 를 나타내고;
- [0015] R^1 은 수소, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^{4,5}$, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{4,5}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{4,5}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬- $-NR^{4,5}$, $-C(=O)-NR^{4,5}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0016] R^{3a} 는 $-NR^{10}R^{11}$, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 할로 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{2-6} 알케닐, 히드록시 C_{2-6} 알키닐, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- $-O-C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- $-C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환될 수 있음), C_{1-6} 알콕시로 치환된 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시로 치환된 C_{2-6} 알키닐, R^9 로 치환되고 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개의 할로겐 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}알킬-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NH-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, R^{13} , $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$ 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$ 을 나타내고;
- [0017] R^{3b} 는 수소 또는 히드록실을 나타내며; 단, R^{3a} 가 $-NR^{10}R^{11}$ 을 나타내는 경우에, R^{3b} 는 수소를 나타내거나; 또는
- [0018] R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=O$ 를 형성하거나, $=NR^{10}$ 을 형성하거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필

을 형성하거나, R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하거나, 또는  을 형성하고, 여기서 고리 A는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5 내지 7원 포화 헤테로사이클이고, 상기 헤테로원자는 이중 결합의 알파 위치에 위치하지 않고, 여기서 고리 A는 시아노, C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬, H_2N-C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}알킬)NH-C_{1-4}알킬$, $(C_{1-4}알킬)_2N-C_{1-4}알킬$, 할로 $C_{1-4}알킬$, $HC(=O)-C_{1-4}알킬$, $C_{1-4}알콕시C_{1-4}알킬$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}알킬)$, $-C(=O)-N(C_{1-4}알킬)_2$ 로 임의로 치환되고;

[0019] R^{3c} 는 수소, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, R^9 , $-NR^{10}R^{11}$, 시아노, $-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 또는 $-CH(OH)-C_{1-6}알킬$ 을 나타내고;

[0020] R^3 은 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 $C_{1-6}알킬$, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{1-6}알콕시$, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{2-6}알키닐$, $-O-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환된 할로 $C_{1-6}알킬$, $-O-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환된 히드록시 $C_{1-6}알킬$, 히드록시 $C_{2-6}알케닐$, 히드록시 $C_{2-6}알키닐$, 히드록시할로 $C_{1-6}알킬$, 시아노 $C_{1-6}알킬$, 카르복실로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-C(=O)-O-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬-O-C(=O)-$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬-C(=O)-$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-O-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬$ (여기서, 각각의 $C_{1-6}알킬$ 은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-O-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환될 수 있음), $C_{1-6}알콕시$ 로 치환된 $C_{2-6}알케닐$, $C_{1-6}알콕시$ 로 치환된 $C_{2-6}알키닐$, R^9 로 치환되고 $-O-C(=O)-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, 히드록실 및 R^9 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, R^9 로 치환된 $C_{2-6}알케닐$, R^9 로 치환된 $C_{2-6}알키닐$, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{2-6}알케닐$, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{2-6}알키닐$, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NH-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, R^{13} , $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$ 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$ 을 나타내고;

[0021] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, $C_{1-6}알킬$, $-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, 히드록시 $C_{1-6}알킬$, 할로 $C_{1-6}알킬$, 히드록시할로 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬$ (여기서, 각각의 $C_{1-6}알킬$ 은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-O-C_{1-6}알킬$, $-C(=O)-R^{13}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NH-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, R^{13} , 또는 R^{13} 으로 치환된 $C_{1-6}알킬$ 을 나타내고;

[0022] R^6 은 C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알케닐, 페닐, N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고; 상기 C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알케닐, 페닐, 4 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴은 임의로 및 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 시아노, $C_{1-6}알킬$, 시아노 $C_{1-6}알킬$, 히드록실, 카르복실, 히드록시 $C_{1-6}알킬$, 할로젠, 할로 $C_{1-6}알킬$, 히드록시할로 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시$, $C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알킬-O-C(=O)-$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2$ -할로 $C_{1-6}알킬$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$,

$-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-NH-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0023] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0024] R^9 는 C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알케닐, 페닐, 나프틸, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 상기 C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알케닐, 페닐, 나프틸, 또는 3 내지 12원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴은 각각 임의로 및 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 $=O$, C_{1-4} 알킬, 히드록실, 카르복실, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 시아노, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬- $O-C(=O)-$, C_{1-4} 알킬- $O-C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬- $C(=O)-$, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-4} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), 할로젠, 할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시할로 C_{1-4} 알킬, $-NR^{14,15}$, $-C(=O)-NR^{14,15}$, $-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-4} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-4} 알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알킬, R^{16} 으로 임의로 치환된 페닐, 페닐 C_{1-6} 알킬 (여기서, 페닐은 R^{16} 으로 임의로 치환됨), N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 R^{16} 으로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나;

[0025] 또는 R^9 의 치환기 중 2개가 동일한 원자에 부착되어 있는 경우에, 이들은 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7-원 포화 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0026] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, 카르복실, C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, $-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)-$ 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-$ 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-$ 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-NH-S(=O)_2-NR^{14,15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0027] R^{12} 는 수소, 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

[0028] R^{13} 은 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 4 내지 6-원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 C_{3-8} 시클로알킬 또는 모노시클릭 헤테로시클릴은 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $=O$, 시아노, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 $-NR^{14,15}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0029] R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소, 또는 할로 C_{1-4} 알킬, 또는 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 아미노 또는 모노- 또는 디

(C₁₋₄알킬)아미노로부터 선택된 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬을 나타내고;

- [0030] R¹⁶은 히드록실, 할로젠, 시아노, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, -NR¹⁴R¹⁵ 또는 -C(=O)NR¹⁴R¹⁵를 나타내고;
- [0031] R¹⁸은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알킬로 치환된 C₁₋₄알킬을 나타내고;
- [0032] R¹⁹은 수소; C₁₋₆알킬; C₃₋₈시클로알킬; -O-R²⁰으로 치환된 C₁₋₆알킬; -(CH₂)_r-CN; -(CH₂)_r-CONR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰COR²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰-(CH₂)_s-SO₂-R²¹; -(CH₂)_{r1}-NH-SO₂-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰CO₂R²¹; -(CH₂)_r-SO₂NR²⁰R²¹; 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 시아노 또는 아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된 페닐; N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 시아노 또는 아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬은 1개 이상의 R²⁰기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- [0033] R²⁰ 및 R²¹은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n-O-C₁₋₆알킬을 나타내거나, 또는 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R²⁰ 및 R²¹은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 모노시클릭 포화 4, 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고;
- [0034] R²² 및 R²³은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 또는 히드록시C₁₋₆알킬을 나타내고;
- [0035] m은 독립적으로 0, 1 또는 2의 정수를 나타내고;
- [0036] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;
- [0037] s는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;
- [0038] r은 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;
- [0039] r1은 독립적으로 2, 3 또는 4의 정수를 나타낸다.
- [0040] WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947, WO 2007/003419, WO 00/42026, WO2011/146591 및 WO2011/135376 각각은 일련의 헤테로시클릭 유도체를 개시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 본원의 모든 섹션 (본 발명의 용도, 방법 및 다른 측면 포함)에서 화학식 I에 대한 지칭은 본원에 정의된 바와 같은 모든 다른 하위화학식 (예를 들어, Ia), 하위군, 선호사항, 실시양태 및 실시예에 대한 지칭을 포함한다.
- [0042] 본원에 사용된 접두어 "C_{x-y}" (여기서, x 및 y는 정수임)는 주어진 기에서의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 따라서, C₁₋₆알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, C₃₋₆시클로알킬 기는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, C₁₋₄알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 등이다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 '할로' 또는 '할로젠'은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자를 지칭한다.
- [0044] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 'C₁₋₄알킬' 또는 'C₁₋₆알킬'은 1 내지 4개 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 헥실 등을 포함한다.
- [0045] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 'C₂₋₄알케닐' 또는 'C₂₋₆알케닐'은 2 내지 4개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다.

- [0046] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 ' C_{2-4} 알켄디일'은 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하고 탄소 탄소 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 기를 지칭한다.
- [0047] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 ' C_{2-4} 알킬닐' 또는 ' C_{2-6} 알킬닐'은 2 내지 4개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 탄소 탄소 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다.
- [0048] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 ' C_{1-4} 알콕시' 또는 ' C_{1-6} 알콕시'는 C_{1-4} 알킬 및 C_{1-6} 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 $-O-C_{1-4}$ 알킬 기 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬 기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등을 포함한다.
- [0049] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 ' C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬' 또는 ' C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬'은 C_{1-4} 알킬 및 C_{1-6} 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 C_{1-4} 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬 기 또는 C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬 기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로폭시메틸, 부톡시프로필 등을 포함한다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 ' C_{3-8} 시클로알킬'은 3 내지 8개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 이러한 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸 등을 포함한다.
- [0051] 본원에 사용된 용어 ' C_{3-8} 시클로알케닐'은 탄소 탄소 이중 결합을 갖는 3 내지 8개의 탄소 원자의 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다.
- [0052] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '히드록시 C_{1-4} 알킬' 또는 '히드록시 C_{1-6} 알킬'은 1개 또는 1개 초과인 수소 원자가 히드록실 기로 대체된 것인 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다. 용어 '히드록시 C_{1-4} 알킬' 또는 '히드록시 C_{1-6} 알킬'은 따라서 모노히드록시 C_{1-4} 알킬, 모노히드록시 C_{1-6} 알킬 및 또한 폴리히드록시 C_{1-4} 알킬 및 폴리히드록시 C_{1-6} 알킬을 포함한다. 히드록실 기로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 초과인 수소 원자가 존재할 수 있으며, 따라서 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 히드록시 C_{1-6} 알킬은 1, 2, 3개 또는 그 초과인 히드록실 기를 가질 수 있다. 이러한 기의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 등을 포함한다.
- [0053] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '할로 C_{1-4} 알킬' 또는 '할로 C_{1-6} 알킬'은 1개 또는 1개 초과인 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다. 용어 '할로 C_{1-4} 알킬' 또는 '할로 C_{1-6} 알킬'은 따라서 모노할로 C_{1-4} 알킬, 모노할로 C_{1-6} 알킬 및 또한 폴리할로 C_{1-4} 알킬 및 폴리할로 C_{1-6} 알킬을 포함한다. 할로젠으로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 초과인 수소 원자가 존재할 수 있으며, 따라서 할로 C_{1-4} 알킬 또는 할로 C_{1-6} 알킬은 1, 2, 3개 또는 그 초과인 할로젠을 가질 수 있다. 이러한 기의 예는 플루오로에틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로에틸 등을 포함한다.
- [0054] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '히드록시할로 C_{1-4} 알킬' 또는 '히드록시할로 C_{1-6} 알킬'은, 1개 또는 1개 초과인 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, 1개 또는 1개 초과인 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다. 용어 '히드록시할로 C_{1-4} 알킬' 또는 '히드록시할로 C_{1-6} 알킬'은 따라서, 1, 2, 3개 또는 그 초과인 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, 1, 2, 3개 또는 그 초과인 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다.
- [0055] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '히드록시 C_{1-4} 알콕시' 또는 '히드록시 C_{1-6} 알콕시'는, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-6} 알킬 기가 상기 정의된 바와 같고, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기의 1개 또는 1개 초과인 수소 원자가 히드록실 기로 대체된 것인 $-O-C_{1-4}$ 알킬 기 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬 기를 지칭한다. 용어 '히드록시- C_{1-4} 알콕시' 또는 '히드록시 C_{1-6} 알콕시'는 따라서 모노히드록시 C_{1-4} 알콕시, 모노히드록시 C_{1-6} 알콕시 및 또한 폴리히드록시 C_{1-4} 알콕시 및 폴리히드록시 C_{1-6} 알콕시를 포함한다. 히드록실 기로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 초과인 수소 원자가 존재할 수 있으며, 따라서 히드록시 C_{1-4} 알콕시 또는 히드록시 C_{1-6} 알콕시는 1, 2, 3개 또는 그 초과인 히드록실 기를 가질 수 있다. 이러한 기의 예는 히드록시 메톡시, 히드록시에톡시, 히드록시프로폭시 등을 포함한다.

- [0056] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '할로 C_{1-4} 알콕시' 또는 '할로 C_{1-6} 알콕시'는 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 본원에 정의된 바와 같은 $-O-C_{1-4}$ 알킬 기 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬 기를 지칭한다. 용어 '할로 C_{1-4} 알콕시' 또는 '할로 C_{1-6} 알콕시'는 따라서 모노할로 C_{1-4} 알콕시, 모노할로 C_{1-6} 알콕시 및 또한 폴리할로 C_{1-4} 알콕시 및 폴리할로 C_{1-6} 알콕시를 포함한다. 할로젠으로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 초과와 수소 원자가 존재할 수 있으며, 따라서 할로 C_{1-4} 알콕시 또는 할로 C_{1-6} 알콕시는 1, 2, 3개 또는 그 초과와 할로젠을 가질 수 있다. 이러한 기의 예는 플루오로에틸옥시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시 등을 포함한다.
- [0057] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '히드록시할로 C_{1-4} 알콕시'는, C_{1-4} 알킬 기가 본원에 정의된 바와 같고, 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 $-O-C_{1-4}$ 알킬 기를 지칭한다. 용어 '히드록시할로 C_{1-4} 알콕시'는 따라서, 1, 2, 3개 또는 그 초과와 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, 1, 2, 3개 또는 그 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 $-O-C_{1-4}$ 알킬 기를 지칭한다.
- [0058] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬'은, C_{1-4} 알킬이 본원에 정의된 바와 같고, C_{1-4} 알킬 기 중 하나 또는 둘 다에서 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 C_{1-4} 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬 기를 지칭한다. 용어 '할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬'은 따라서, C_{1-4} 알킬 기 중 하나 또는 둘 다에서 1, 2, 3개 또는 그 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체되고, C_{1-4} 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 C_{1-4} 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬 기를 지칭한다. 바람직하게는, C_{1-4} 알킬 중 하나에서 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체된다. 바람직하게는, 할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬은 할로 C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{1-4} 알킬을 의미한다.
- [0059] 본원에 사용된 용어 '히드록시할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬'은, C_{1-4} 알킬이 본원에 정의된 바와 같고, C_{1-4} 알킬 기 중 하나 또는 둘 다에서 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체된 것인 C_{1-4} 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬 기를 지칭한다. 용어 '히드록시할로 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬'은 따라서, C_{1-4} 알킬 기 중 하나 또는 둘 다에서 1, 2, 3개 또는 그 초과와 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, 1, 2, 3개 또는 그 초과와 수소 원자가 할로젠으로 대체되고, C_{1-4} 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 C_{1-4} 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬 기를 지칭한다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 '히드록시 C_{2-6} 알케닐'은, 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, C_{2-6} 알케닐이 본원에 정의된 바와 같은 것인 C_{2-6} 알케닐 기를 지칭한다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 '히드록시 C_{2-6} 알키닐'은, 1개 또는 1개 초과와 수소 원자가 히드록실 기로 대체되고, C_{2-6} 알키닐이 본원에 정의된 바와 같은 것인 C_{2-6} 알키닐 기를 지칭한다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 페닐 C_{1-6} 알킬은 1개의 페닐 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 시아노 C_{1-4} 알킬 또는 시아노 C_{1-6} 알킬은 1개의 시아노 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 방향족 및 비-방향족 고리계 둘 다를 포함할 것이다. 따라서, 예를 들어, 용어 "헤테로시클릴 기"는 그의 범주 내에 방향족, 비-방향족, 불포화, 부분 포화 및 완전 포화 헤테로시클릴 고리계를 포함한다. 일반적으로, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 이러한 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 예를 들어 3 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 함유할 수 있다. 4 내지 7개의 고리원에 대한 지칭은 고리 내에 4, 5, 6 또는 7개의 원자를 포함하고, 4 내지 6개의 고리원에 대한 지칭은 고리 내에 4, 5 또는 6개의 원자를 포함한다. 모노시클릭 기의 예는 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 고리원, 보다 통상적으로 3 내지 7개, 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리원, 보다 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원을 함유하는 기이다. 비시클릭 기의 예는 8, 9, 10, 11 및 12개의 고리원, 보다 통상적으로 9 또는 10개의 고리원을 함유하는 것이다. 본원에서 헤테로시클릴 기에 대해 지칭된 경우에, 헤테로시클릴 고리는, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 본원에 논의된 바와 같이 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수

있다 (즉, 비치환 또는 치환될 수 있음).

- [0065] 헤테로시클릭 기는 5 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 기일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특징을 갖는 헤테로시클릭 기를 나타내기 위해 본원에 사용된다. 용어 "헤테로아릴"은, 1개 이상의 고리가 비-방향족이며, 단, 적어도 1개의 고리가 방향족인 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭) 고리계를 포괄한다. 이러한 폴리시클릭 계에서, 기는 방향족 고리에 의해 또는 비-방향족 고리에 의해 부착될 수 있다.
- [0066] 헤테로아릴 기의 예는 5 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 기이다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 5원 또는 6원 모노시클릭 고리, 또는 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합된 6원 고리 또는 2개의 융합된 5원 고리로부터 형성된 비시클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는, 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 헤테로아릴 고리는 4개 이하의 헤테로원자, 보다 전형적으로 3개 이하의 헤테로원자, 보다 통상적으로 2개 이하, 예를 들어 1개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 적어도 1개의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성일 수 있거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 본질적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 헤테로아릴 기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 고리의 임의의 아미노 기 치환기를 포함하여, 5개 미만일 것이다.
- [0067] 5원 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 푸라잔, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이속사졸, 티아졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0068] 6원 헤테로아릴 기의 예는 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0069] 비시클릭 헤테로아릴 기는 예를 들어 다음으로부터 선택된 기일 수 있다:
- [0070] a) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 벤젠 고리;
- [0071] b) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리딘 고리;
- [0072] c) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리미딘 고리;
- [0073] d) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피롤 고리;
- [0074] e) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라졸 고리;
- [0075] f) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0076] g) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0077] h) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0078] i) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0079] j) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0080] k) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티오펜 고리;
- [0081] l) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 푸란 고리;
- [0082] m) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로헥실 고리; 및
- [0083] n) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로펜틸 고리.
- [0084] 또 다른 5원 고리에 융합된 5원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 이미다조티아졸 (예를 들어, 이미다조[2,1-b]티아졸) 및 이미다조이미다졸 (예를 들어, 이미다조[1,2-a]이미다졸)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0085] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 이소벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 퓨린 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리미딘), 트리아졸로피리미딘 (예를 들어, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘), 벤조디옥솔, 이

미다조피리딘 및 피라졸로피리딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘) 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0086] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 크로멘, 이소크로멘, 크로만, 이소크로만, 벤조디옥산, 퀴놀리진, 벤족사진, 벤조디아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0087] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로벤즈티엔, 디히드로벤즈푸란, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신, 벤조[1,3]디옥솔, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란, 테트라히드로트리아졸로피라진 (예를 들어, 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진), 인돌린 및 인단 기를 포함한다.

[0088] 질소-함유 헤테로아릴 고리는 적어도 1개의 고리 질소 원자를 함유하여야 한다. 각각의 고리는 또한, 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로, 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 1, 2 또는 3개, 보다 통상적으로 2개 이하, 예를 들어 1개의 질소를 함유할 것이다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성일 수 있거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 본질적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 헤테로아릴 기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 고리의 임의의 아미노 기 치환기를 포함하여, 5개 미만일 것이다.

[0089] 질소-함유 헤테로아릴 기의 예는 피리딘, 피롤린, 이미다졸린, 옥사졸린, 옥사디아졸린, 티아디아졸린, 옥사트리아졸린, 이속사졸린, 티아졸린, 이소티아졸린, 푸라자닐, 피라졸린, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 트리아졸린 (예를 들어, 1,2,3-트리아졸린, 1,2,4-트리아졸린), 테트라졸린, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸린, 벤족사졸린, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸린 및 벤즈이소티아졸, 인돌린, 3H-인돌린, 이소인돌린, 인돌리지닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데닌 [6-아미노퓨린], 구아닌 [2-아미노-6-히드록시퓨린]), 인다졸린, 퀴놀리지닐, 벤족사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0090] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 질소-함유 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐 및 인돌리닐을 포함한다.

[0091] 용어 "비-방향족 기"는, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 방향족 특징이 없는 불포화 고리계, 부분 포화 및 완전 포화 헤테로시클릭 고리계를 포괄한다. 용어 "불포화" 및 "부분 포화"는, 고리 구조(들)가 1개 초과 원자가 결합을 공유하는 원자를 함유하는 고리, 즉 고리가 적어도 1개의 다중 결합, 예를 들어 C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 함유하는 고리를 지칭한다. 용어 "완전 포화"는 고리 원자 사이에 다중 결합이 전혀 존재하지 않는 고리를 지칭한다. 포화 헤테로시클릭 기는 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진을 포함한다. 부분 포화 헤테로시클릭 기는 피라졸린, 예를 들어 2-피라졸린 및 3-피라졸린을 포함한다.

[0092] 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예는 3 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 기이다. 이러한 기는 예를 들어 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 전형적으로, 통상적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (보다 통상적으로 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 갖는다. 헤테로시클릭 기는, 예를 들어, 시클릭 에테르 모이어티 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산에서와 같이), 시클릭 티오에테르 모이어티 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안에서와 같이), 시클릭 아민 모이어티 (예를 들어, 피롤리딘에서와 같이), 시클릭 아마이드 모이어티 (예를 들어, 피롤리돈에서와 같이), 시클릭 티오아미드, 시클릭 티오에스테르, 시클릭 우레아 (예를 들어, 이미다졸리딘-2-온에서와 같이), 시클릭 에스테르 모이어티 (예를 들어, 부티로락톤에서와 같이), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폰란 및 술폰렌에서와 같이), 시클릭 술폰사이드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합물 (예를 들어, 티오모르폴린)을 함유할 수 있다.

[0093] 특정한 예는 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피페리돈, 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 아제티딘, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란 (예를 들어, 4-테트라히드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라존, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 포함한다. 일반적으로, 바람직한 비-방향족 헤테로시클릭 기는 포화 기, 예컨대 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘, 모르폴린, 피페라진 및 N-알킬 피페라진을 포함한다.

[0094] 질소-함유 비-방향족 헤테로시클릭 고리에서, 고리는 적어도 1개의 고리 질소 원자를 함유하여야 한다. 헤테로

시클릭 기는, 예를 들어 시클릭 아민 모이어티 (예를 들어, 피롤리딘에서와 같이), 시클릭 아마이드 (예컨대, 피롤리디논, 피페리돈 또는 카프로락탐), 시클릭 술폰아미드 (예컨대, 이소티아졸리딘 1,1-디옥시드, [1,2]티아지난 1,1-디옥시드 또는 [1,2]티아제판 1,1-디옥시드) 및 그의 조합물을 함유할 수 있다.

[0095] 질소-함유 비-방향족 헤테로시클릭 기의 특정한 예는 아지리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 디히드로티아졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 6H-1,2,5-티아디아진, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 포함한다.

[0096] 헤테로시클릭 기는 폴리시클릭 융합된 고리계 또는 가교된 고리계, 예컨대 비시클로알칸, 트리시클로알칸의 옥사- 및 아자 유사체 (예를 들어, 아다만탄 및 옥사-아다만탄)일 수 있다. 융합된 및 가교된 고리계 간의 구분에 대한 설명을 위해, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조한다.

[0097] 헤테로시클릭 기는 각각 비치환되거나 또는 1개 이상의 치환기에 의해 치환된다. 예를 들어, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 치환된다. 헤테로시클릭 기가 모노시클릭 또는 비시클릭인 경우에, 전형적으로 이는 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "카르보시클릴"은, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 방향족 및 비-방향족 고리계 둘 다를 포함할 것이다. 따라서, 예를 들어, 용어 "카르보시클릴 기"는 그의 범주 내에 방향족, 비-방향족, 불포화, 부분포화 및 완전 포화 카르보시클릴 고리계를 포함한다. 일반적으로, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 이러한 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 예를 들어 3 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 함유할 수 있다. 4 내지 7개의 고리원에 대한 지칭은 고리 내에 4, 5, 6 또는 7개의 원자를 포함하고, 4 내지 6개의 고리원에 대한 지칭은 고리 내에 4, 5 또는 6개의 원자를 포함한다. 모노시클릭 기의 예는 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 고리원, 보다 통상적으로 3 내지 7개, 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리원, 보다 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원을 함유하는 기이다. 비시클릭 기의 예는 8, 9, 10, 11 및 12개의 고리원, 보다 통상적으로 9 또는 10개의 고리원을 함유하는 것이다. 본원에서 카르보시클릴 기에 대해 지칭된 경우에, 카르보시클릴 고리는, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 본원에 논의된 바와 같이 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다 (즉, 비치환 또는 치환될 수 있음).

[0099] 용어 카르보시클릴은 아릴, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알케닐을 포함한다.

[0100] 본원에 사용된 용어 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸 기를 비롯한 카르보시클릴 방향족 기를 지칭한다.

[0101] 치환기가 각각 독립적으로 다수의 정의 목록으로부터 선택될 수 있도록 상기 또는 하기에 사용되는 경우에, 화학적으로 가능한 모든 가능한 조합이 의도된다. 특정한 치환기가 2개 이상의 기, 예컨대 예를 들어 히드록시할로 C₁₋₄알킬, 히드록시할로 C₁₋₄알콕시로 치환되도록 상기 또는 하기에 사용되는 경우에, 화학적으로 가능한 모든 가능한 조합이 의도된다.

[0102] 한 실시양태에서, Y는 -CR¹⁸=N-OR¹⁹를 나타낸다. 특히, R¹⁸ 및 R¹⁹는 C₁₋₆알킬을 나타낸다.

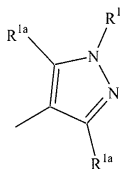
[0103] 한 실시양태에서, Y는 -E-D를 나타내고, 여기서 E는 결합을 나타낸다.

[0104] 한 실시양태에서, Y는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R¹ 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

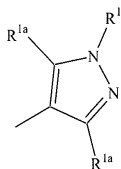
[0105] 한 실시양태에서, Y는 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R¹ 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

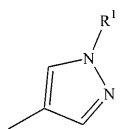
- [0106] 한 실시양태에서, Y는 방향족 3 내지 12개, 특히 방향족 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 3 내지 12개, 특히 방향족 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0107] 한 실시양태에서, Y는 방향족 3 내지 12개 (예를 들어, 5 내지 10개)의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0108] 한 실시양태에서, Y는 페닐 또는 나프틸을 나타내고, 여기서 상기 페닐 또는 나프틸은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0109] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0110] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴 기는 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0111] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0112] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5 또는 6개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0113] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0114] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5개의 고리원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0115] 한 실시양태에서, Y는 피라졸릴 (예를 들어, 피라졸-4일)을 나타내고, 여기서 상기 피라졸릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0116] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 6개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0117] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 6개의 고리원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0118] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 12개의 고리원 비시클릭 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0119] 한 실시양태에서, Y는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 12개의 고리원 비시클릭 방향족 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1

기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

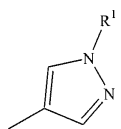


[0120]

한 실시양태에서, Y는  을 나타내고, 식 중, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 아미노 또는 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노 또는 $-NH(C_{3-8}$ 시클로알킬)로 치환된 C_{1-4} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 및 1개 이상의 플루오로 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{1a} 는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{1a} 는 수소이다.



[0121]

한 실시양태에서, Y는  을 나타내고, 식 중, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0122]

한 실시양태에서, E는 결합, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알켄디일, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ 또는 $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ 를 나타낸다.

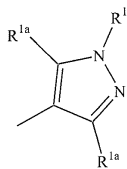
[0123]

한 실시양태에서, E는 결합, C_{2-4} 알켄디일, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ 또는 $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ 를 나타낸다.

[0124]

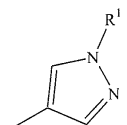
한 실시양태에서, E는 C_{2-4} 알켄디일, $-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-$, $-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-$, $-O-(CR^{22}R^{23})_s-$, $-(CR^{22}R^{23})_s-CO-NR^{22}-(CR^{22}R^{23})_s-$ 또는 $-(CR^{22}R^{23})_s-NR^{22}-CO-(CR^{22}R^{23})_s-$ 를 나타낸다.

- [0125] 한 실시양태에서, E는 결합을 나타낸다.
- [0126] 한 실시양태에서, W는 $-N(R^3)-$ 이다.
- [0127] 한 실시양태에서, W는 $-C(R^{3a}, R^{3b})-$ 이다.
- [0128] 한 실시양태에서, Y는 $-E-D$ 를 나타내고, 여기서 E는 결합 이외의 것이다.
- [0129] 한 실시양태에서, Y는 $-E-D$ 를 나타내고, 여기서 E는 결합 이외의 것이고, D는 다음 중 어느 하나를 나타낸다:
- [0130] - 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0131] - 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0132] - 페닐 또는 나프틸 (여기서, 상기 페닐 또는 나프틸은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0133] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0134] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0135] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0136] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5개의 고리원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴 기는 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0137] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 6개의 고리원 모노시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0138] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 6개의 고리원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0139] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 12개의 고리원 비시클릭 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);
- [0140] - N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 12개의 고리원 비시클릭 방향족 헤테로시클릴 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있음);



[0141]

- (식 중, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 아미노 또는 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노 또는 $-NH(C_{3-8}$ 시클로알킬)로 치환된 C_{1-4} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 및 1개 이상의 플루오로 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택됨);



[0142]

- (식 중, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타냄).

[0143]

한 실시양태에서, D는 피라졸릴 이외의 것이고, 특히 D는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환된다. 상기 임의적인 치환기는 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-NR^4R^5$, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬- $-NR^4R^5$, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낼 수 있다.

[0144]

한 실시양태에서, E는 결합 이외의 것이고, D는 피라졸릴 이외의 것이고, 특히 D는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환된다.

[0145]

한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 4-피라졸릴이다. 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸로 1 위치에서 치환된 4-피라졸릴이다.

[0146]

한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 1-피라졸릴 또는 2-피라졸릴이고, 둘 다 임의로 치환될 수 있다.

[0147]

한 실시양태에서, E는 결합 이외의 것이고, D는 1-피라졸릴 또는 2-피라졸릴이고, 둘 다 임의로 치환될 수

있다.

- [0148] 한 실시양태에서, E는 결합 이외의 것이고, D는 임의로 치환된 피라졸릴이다.
- [0149] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 피라졸릴이다.
- [0150] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 피라졸릴 이외의 것이고, 특히 D는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐이고, 상기 고리는 임의로 치환된다.
- [0151] 한 실시양태에서, E는 결합 이외의 것이고, D는 피라졸릴 이외의 것이고, 특히 D는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐이고, 상기 고리는 임의로 치환된다.
- [0152] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 6원 카르보사이클, 예를 들어 페닐이다.
- [0153] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 6원 헤테로사이클, 예를 들어 피리딘이다.
- [0154] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 6원 부분 포화 헤테로사이클, 예를 들어 1,2,3,6-테트라히드로피리딘이다.
- [0155] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 6원 포화 헤테로사이클, 예를 들어 모르폴리닐 또는 피페리디닐이다. 임의적인 치환기는 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0156] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 방향족 6원 헤테로사이클, 예를 들어 피리딘이다.
- [0157] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 5원 헤테로사이클이다.
- [0158] 한 실시양태에서, E는 결합이고, D는 임의로 치환된 방향족 5원 헤테로사이클, 예를 들어 피롤릴 또는 피라졸릴이다. 임의적인 치환기는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0159] 한 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0160] 한 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), $-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^4R^5$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 , R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^6 으로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬 또는 $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0161] 한 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 을 나타낸다.

- [0162] 한 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 을 나타낸다.
- [0163] 한 실시양태에서, R^6 은 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 4 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^6 은 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7-원 (예를 들어, 6원) 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^6 은 테트라히드로피라닐을 나타낸다.
- [0164] 한 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸), 히드록시 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, $-CH_2CH_2OH$), $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, $-CH_2CH_2-SO_2-CH_3$), 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7-원 (예를 들어, 6원) 모노시클릭 헤테로시클릴 (예를 들어, 테트라히드로피라닐)을 나타낸다.
- [0165] 한 실시양태에서, R^1 은 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬 (예를 들어, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$)을 나타낸다.
- [0166] 한 실시양태에서, R^1 은 수소를 나타낸다.
- [0167] 한 실시양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^1 은 메틸을 나타낸다.
- [0168] 한 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알콕시, 할로 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, R^{13} , R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$, NR^7R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬, NR^7R^8 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-NR^7R^8$ 및 $-C(=O)-NR^7R^8$ 로부터 선택되거나; 또는 2개의 R^2 기가 인접한 탄소 원자에 부착되어 있는 경우에, 이들은 함께 화학식 $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ 의 라디칼을 형성할 수 있고, 여기서 R^{17} 은 수소 또는 플루오린을 나타내고, p는 1 또는 2를 나타낸다.
- [0169] 한 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 히드록실, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알콕시, 할로 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, R^{13} , R^{13} 으로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-C(=O)-R^{13}$, NR^7R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬, NR^7R^8 로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-NR^7R^8$ 또는 $-C(=O)-NR^7R^8$ 로부터 선택된다.
- [0170] 한 실시양태에서, 1개 이상의 R^2 는 C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O- , 또는 할로, 예를 들어 플루오로 또는 클로로, 특히 플루오로를 나타낸다.
- [0171] 한 실시양태에서, 1개 이상의 R^2 는 C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O- 를 나타낸다.
- [0172] 한 실시양태에서, n은 0이다. 한 실시양태에서, n은 1이다. 한 실시양태에서, n은 2이다. 한 실시양태에서, n은 3이다. 한 실시양태에서, n은 4이다.
- [0173] 한 실시양태에서, n은 2, 3 또는 4이다.
- [0174] 한 실시양태에서, n은 2이고, 1개의 R^2 는 3-위치에 존재하고, 다른 것은 5-위치에 존재한다.
- [0175] 한 실시양태에서, n은 2이고, 1개의 R^2 는 3-위치에 존재하고, 다른 것은 5-위치에 존재하고, 각각의 R^2 는 C_{1-4} 알콕시를 나타내고, 예를 들어 각각의 R^2 는 CH_3O- 를 나타낸다.
- [0176] 한 실시양태에서, n은 3이고, 1개의 R^2 는 2-위치에 존재하고, 1개의 R^2 는 3-위치에 존재하고, 1개의 R^2 는 5-위치에 존재한다.

- [0177] 한 실시양태에서, n 은 3이고, 1개의 R^2 는 3-위치에 존재하고, C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O -를 나타내고; 1개의 R^2 는 5-위치에 존재하고, C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O -를 나타내고; 1개의 R^2 는 2-위치에 존재하고, 할로젠, 예를 들어 플루오로 또는 클로로, 특히 플루오로를 나타낸다.
- [0178] 한 실시양태에서, n 은 4이고, 1개의 R^2 는 2-위치에 존재하고, 1개의 R^2 는 3-위치에 존재하고, 1개의 R^2 는 5-위치에 존재하고, 1개의 R^2 는 6-위치에 존재한다.
- [0179] 한 실시양태에서, n 은 4이고, 1개의 R^2 는 3-위치에 존재하고, C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O -를 나타내고; 1개의 R^2 는 5-위치에 존재하고, C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O -를 나타내고; 1개의 R^2 는 2-위치에 존재하고, 할로젠, 예를 들어 플루오로를 나타내고, 1개의 R^2 는 6-위치에 존재하고, 할로젠, 예를 들어 플루오로를 나타낸다.
- [0180] 한 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{2-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 (예를 들어, 치환된) 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환되고 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬, R^{13} , C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- $C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0181] 한 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬, R^{13} , 또는 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- $C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0182] 한 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{2-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개

의 할로 원자 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- $C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환되고 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, R^{13} , 또는 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0183] 한 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 R^{13} 을 나타낸다.

[0184] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타낸다.

[0185] 한 실시양태에서, R^3 은 C_{2-6} 알키닐, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 할로 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0186] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기 또는 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타낸다.

[0187] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타낸다.

[0188] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타낸다.

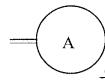
[0189] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타낸다.

- [0190] 한 실시양태에서, R^3 은 C_{2-6} 알키닐을 나타낸다. R^3 은 $-CH_2-C\equiv C-H$ 를 나타낼 수 있다.
- [0191] 한 실시양태에서, R^3 은 R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-$)을 나타낸다.
- [0192] R^9 는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 6-원 모노시클릭 헤테로사이클, 예를 들어 피리디닐 또는 피리미디닐을 나타낼 수 있다. 헤테로시클릴은 치환, 예를 들어, 1개의 C_{1-4} 알콕실 치환기, 예를 들어 $-OCH_3$ 으로 치환될 수 있다. R^3 은 $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-피리디닐})$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-피리미디닐})$ 을 나타낼 수 있다. 또는 R^9 는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5-원 모노시클릭 헤테로사이클, 예를 들어 이미다졸릴을 나타낼 수 있다. 헤테로사이클은 치환, 예를 들어 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸로 치환될 수 있다. R^3 은 $-CH_2-C\equiv C-(\text{위치 1에서 메틸로 치환된 이미다졸-2-일})$ 을 나타낼 수 있다.
- [0193] 한 실시양태에서, R^3 이 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, C_{1-4} 알킬)을 나타내는 경우에, R^9 는 임의로 치환된 포화 또는 방향족 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴, 예를 들어 임의로 치환된 이속사졸리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴 또는 피롤리디닐을 나타낸다.
- [0194] 한 실시양태에서, R^3 이 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, C_{1-4} 알킬)을 나타내는 경우에, R^9 는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 6원 모노시클릭 헤테로시클릴, 예를 들어 피리미디닐 또는 피리디닐을 나타낸다.
- [0195] 한 실시양태에서, R^3 이 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 n-프로필)을 나타내는 경우에, R^9 는 비치환된 이속사졸리디닐, 비치환된 피리미디닐, 비치환된 이미다졸릴 (예를 들어, 이미다졸-2-일), $-S(O)_2-N(CH_3)_2$ 로 치환된 이미다졸릴 (예를 들어, 이미다졸-2-일), 옥소-치환된 피롤리디닐 또는 3-메톡시-피리미딘-2-일에 의해 치환된 피롤리디닐을 나타낸다.
- [0196] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록실, 할로 및/또는 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^3 은 히드록실, 할로 또는 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 C_{1-6} 알킬 기는 직쇄 알킬 기, 예를 들어 2-에틸, n-프로필, n-부틸이다. 추가의 실시양태에서, R^3 은 히드록실 또는 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0197] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. R^3 은 $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 를 나타낼 수 있다.
- [0198] 한 실시양태에서, R^3 은 히드록시할로 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 예를 들어 R^3 은 $-CH_2CHOHCF_3$ 을 나타낼 수 있다.
- [0199] 한 실시양태에서, R^3 은 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0200] 한 실시양태에서, R^3 은 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^3 은 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고, 여기서 C_{1-4} 알킬 기는 직쇄 알킬 기, 예를 들어 2-에틸, n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^3 은 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고, 여기서 C_{1-4} 알킬 기는 에틸렌 기 ($-CH_2CH_2-$)이다.
- [0201] 한 실시양태에서, R^3 이 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 2-에틸, n-프로필)을 나타내는 경우에, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-6} 알킬으로부터 선택된다 (예를 들어, 수소, 이소-프로필 또는 $-CH_2CF_3$).
- [0202] 한 실시양태에서, R^3 이 $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 경우에, R^{10} 및 R^{11} 은 하기 의미를 갖는다:
- [0203] a) 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 수소를 나타낸다. R^3 은 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 를 나타낼 수 있다;

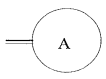
- [0204] b) R^{10} 및 R^{11} 중 1개는 수소를 나타내고, 다른 것은 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH(CH_3)_2$ 를 나타낸다. R^3 은 $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ 를 나타낼 수 있다; 또는
- [0205] c) R^{10} 및 R^{11} 중 1개는 수소를 나타내고, 다른 것은 할로 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CF_3$ 을 나타낸다. R^3 은 $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$ 을 나타낼 수 있다.
- [0206] 한 실시양태에서, R^3 은 $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ 를 나타낸다.
- [0207] R^{3a} 는 $-NR^{10}R^{11}$, 히드록실, C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬 (여기서, 각각의 C_{1-6} 알킬은 1 또는 2개의 히드록실 기로 임의로 치환될 수 있음), R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 또는 2개의 할로젠 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복실로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^9$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, R^{13} , 또는 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- $C(=O)-$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낼 수 있다.
- [0208] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 $-NR^{10}R^{11}$, 히드록실, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 히드록실 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0209] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 히드록실, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- [0210] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^{3a} 는 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고, 여기서 C_{1-4} 알킬 기는 직쇄 알킬 기, 예를 들어 메틸이다. 한 실시양태에서, R^{3a} 는 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 수소를 나타낸다.
- [0211] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 시아노 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 예를 들어 R^{3a} 는 $-CH_2-CN$ 을 나타낸다.
- [0212] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 예를 들어 R^{3a} 는 $-CH_2-COOCH_3$ 또는 $-CH_2-COOCH_2CH_3$ 을 나타낸다.
- [0213] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 히드록시 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2-CH_2-OH$ 를 나타낸다.
- [0214] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 히드록실을 나타낸다.
- [0215] 한 실시양태에서, R^{3b} 는 수소를 나타낸다.
- [0216] 한 실시양태에서, R^{3b} 는 히드록실을 나타낸다.
- [0217] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 히드록실을 나타내고, R^{3b} 는 수소를 나타낸다.

[0218] 한 실시양태에서, R^{3a} 는 히드록실, $-C(=O)-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, R^{3b} 는 수소를 나타낸다.

[0219] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=O$ 을 형성하거나, $=NR^{10}$ 을 형성하거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와

함께 시클로프로필을 형성하거나, R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하거나, 또는 을 형성하고, 여기서 고리 A는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5 내지 7원 포화 헤테로사이클이고, 상기 헤테로원자는 이중 결합의 알파 위치에 위치하지 않고, 여기서 고리 A는 시아노, C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬, H_2N-C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬) $NH-C_{1-4}$ 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬) $_2N-C_{1-4}$ 알킬, (할로 C_{1-4} 알킬) $NH-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 로 임의로 치환된다.

[0220] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=O$ 를 형성하거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필을

형성하거나, R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하거나, 또는 을 형성하고, 여기서 고리 A는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5 내지 7원 포화 헤테로사이클이고, 상기 헤테로원자는 이중 결합의 알파 위치에 위치하지 않는다.

[0221] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=O$ 를 형성한다.

[0222] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성한다.

[0223] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성한다.

[0224] 한 실시양태에서, R^{3c} 는 수소를 나타낸다.

[0225] 한 실시양태에서, R^{3c} 는 시아노를 나타낸다.

[0226] 한 실시양태에서, R^{3c} 는 히드록실, C_{1-6} 알콕시, R^9 , $-NR^{10,11}$, 시아노, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-CH(OH)-C_{1-6}$ 알킬을 나타낸다.

[0227] 한 실시양태에서, R^{3c} 는 히드록실, $-NR^{10,11}$, 시아노 또는 $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬을 나타낸다.

[0228] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 Z 배위의 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성한다.

[0229] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=CH$ -시아노를 형성한다. 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 Z 배위의 $=CH$ -시아노를 형성한다.

[0230] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 $=CH$ -시아노를 형성한다. 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 E 배위의 $=CH$ -시아노를 형성한다.

[0231] 한 실시양태에서, R^9 는

[0232] 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬,

[0233] 임의로 치환된 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,

[0234] 임의로 치환된 포화 6원 모노시클릭 헤테로시클릴,

[0235] 1 또는 2개의 산소 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 방향족 3, 4, 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴,

[0236] 1개의 산소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 4원 헤테로시클릴,

- [0237] 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 6원 모노시클릭 헤테로사이클,
- [0238] 임의로 치환될 수 있는 1개의 질소 헤테로원자를 함유하는 부분 포화 6원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0239] 1개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 포화 4원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0240] 1개의 질소 헤테로원자를 함유하는 포화 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0241] 1개의 질소 헤테로원자를 함유하는 포화 6원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0242] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 벤젠 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로시클릴,
- [0243] 동일한 원자에 부착되어 있고, N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7-원 포화 모노시클릭 헤테로시클릴을 함께 형성하는 2개의 치환기로 치환된 4, 5 또는 6원 모노시클릭 포화 헤테로사이클,
- [0244] 1개의 황 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0245] 1개의 황 및 1개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0246] 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 포화 6원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0247] 4개의 질소 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0248] 1개의 산소 및 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0249] 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0250] 3개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0251] 1개의 질소 및 1개의 산소 헤테로원자를 함유하는 포화 5원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0252] 1개의 질소 및 1개의 황 헤테로원자를 함유하는 포화 6원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0253] 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 포화 7원 모노시클릭 헤테로시클릴,
- [0254] 1개의 질소 및 1개의 산소 헤테로원자를 함유하는 포화 7원 모노시클릭 헤테로시클릴, 및
- [0255] 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐
- [0256] 로부터 선택된다.
- [0257] 한 실시양태에서, R^9 는 임의로 치환된 5원 방향족 또는 포화 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 이미다졸릴, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐을 나타낸다. 임의적인 치환기는 =O, N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타낼 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 R^{16} ; 또는 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 임의로 치환된다.
- [0258] 한 실시양태에서, R^9 는 임의로 치환된 5원 방향족 또는 포화 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 이미다졸릴, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐을 나타낸다. 임의적인 치환기는 =O, N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타낼 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 R^{16} ; $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬, 또는 $-NH-S(=O)_2$ -할로 C_{1-4} 알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된다.
- [0259] 한 실시양태에서, R^9 는 C_{3-6} 시클로알킬, 예컨대 예를 들어 시클로프로필, 3원 포화 헤테로시클릴, 예컨대 예를 들어 옥시라닐, 임의로 치환된 5원 포화 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 피롤리디노닐, 임의로 치환된 6원 방향족 또는 포화 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐, 임의로 치환된 비시클릭 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 1H-이소인돌-1,3-디온을 나타낸다. 임의적인 치환기는 =O, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-C(=O)-를 나타낼 수 있다.
- [0260] 한 실시양태에서, R^9 는 임의로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 이미다졸릴, 또는 임의로 치

환된 6원 방향족 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 피리딘, 피리미딘 또는 피라지닐을 나타낸다. 임의적인 치환기는 C_{1-4} 알콕시 또는 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 를 나타낼 수 있다.

[0261] 한 실시양태에서, R^9 는 임의로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 이미다졸릴을 나타낸다. 임의적인 치환기는 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 를 나타낼 수 있다.

[0262] 한 실시양태에서, R^9 는 임의로 치환된 6원 방향족 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 피리딘 또는 피리미딘을 나타낸다. 임의적인 치환기는 C_{1-4} 알콕시를 나타낼 수 있다.

[0263] 한 실시양태에서, R^{10} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬 또는 할로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0264] 한 실시양태에서, R^{10} 은 수소이다.

[0265] 한 실시양태에서, R^{11} 은 수소, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-$ 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-R^6$, 시아노 C_{1-6} 알킬, R^6 , $-C(=O)-R^6$, R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-$ 할로 C_{1-6} 알킬, $-Si(CH_3)_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 카르복실 또는 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0266] 한 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0267] 한 실시양태에서, R^6 은 임의로 치환된 6-원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴을 나타낸다. 예를 들어, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬- $O-C(=O)-$ 로 임의로 치환된 피페라지닐 또는 모르폴리닐 또는 테트라히드로피라닐이다.

[0268] 한 실시양태에서, R^6 은 임의로 치환된 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴을 나타낸다. 예를 들어, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬- $O-C(=O)-$ 로 임의로 치환된 피리디닐이다.

[0269] 한 실시양태에서, R^6 은 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 포화 4 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 예컨대 예를 들어 테트라히드로피란을 나타낸다.

[0270] 한 실시양태에서, R^{12} 는 수소, 또는 C_{1-4} 알킬옥시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타낸다.

[0271] 한 실시양태에서, R^{13} 은 N 또는 O로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 4 내지 6-원 모노시클릭 헤테로시클릴을 나타낸다.

[0272] 한 실시양태에서, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타낸다. 한 실시양태에서, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬을 나타낸다.

[0273] 한 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소를 나타낸다.

[0274] 한 실시양태에서, W는 $-N(R^3)-$ 이고, Y는 D (E는 결합임)이다.

[0275] 한 실시양태에서, W는 $-N(R^3)-$ 이고, Y는 $-E-D$ 이고, 여기서 E는 결합 이외의 것이다.

[0276] 한 실시양태에서, W는 $-N(R^3)-$ 이고, Y는 $-CR^{18}=N-OR^{19}$ 이다.

[0277] 한 실시양태에서, W는 $-N(R^3)-$ 이고, Y는 $-E-D$ 이고, 여기서 E는 결합이고, D는 5 또는 6원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 특히 D는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴이고, 보다 특히 D는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라

졸릴이고, n 은 2이고, 보다 더 특히 D 는 C_{1-6} 알킬로 치환된 피라졸릴이고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 또한 추가로 특히 D 는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴이고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 상기 R^2 는 위치 3 및 5에 위치한다.

[0278] 한 실시양태에서, W 는 $-N(R^3)-$ 이고, Y 는 $-E-D$ 이고, 여기서 E 는 결합이고, D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, 보다 특히 D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, n 은 2이고, 보다 더 특히 D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 또한 추가로 특히 D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 상기 R^2 는 위치 3 및 5에 위치한다.

[0279] 한 실시양태에서, W 는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, Y 는 D (E 는 결합임)이다.

[0280] 한 실시양태에서, W 는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, Y 는 $-E-D$ 이고, 여기서 E 는 결합 이외의 것이다.

[0281] 한 실시양태에서, W 는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, Y 는 $-CR^{18}=N-OR^{19}$ 이다.

[0282] 한 실시양태에서, W 는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, Y 는 $-E-D$ 이고, 여기서 E 는 결합이고, D 는 5 또는 6원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 특히 D 는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴이고, 보다 특히 D 는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴이고, n 은 2이고, 보다 더 특히 D 는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴이고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 또한 추가로 특히 D 는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴이고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 상기 R^2 는 위치 3 및 5에 위치한다.

[0283] 한 실시양태에서, W 는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, Y 는 $-E-D$ 이고, 여기서 E 는 결합이고, D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, 보다 특히 D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, n 은 2이고, 보다 더 특히 D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고, n 은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 추가로 보다 특히 D 는 피페리디닐, 피리디닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인돌릴, 티아졸릴, 시클로펜틸, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2,5-디히드로피롤릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴이고, 상기 고리는 임의로 치환되고,

n은 2이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고, 상기 R^2 는 위치 3 및 5에 위치한다.

[0284]

한 실시양태에서, n은 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고; R^2 는 C_{1-4} 알콕시 또는 할로젠, 예를 들어 CH_3O^- 또는 플루오로를 나타내고; R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 또는 C_{2-6} 알킬을 나타내고; Y는 -E-D이고, 여기서 E는 결합을 나타내고, D는 피라졸릴, 특히 피라졸-4-일 (C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 으로 치환됨)을 나타내고; W는 $-N(R^3)-$ 또는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고, 여기서 R^{3a} 는 히드록실이고, R^{3b} 는 수소이다.

[0285]

한 실시양태에서, n은 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고; R^2 는 C_{1-4} 알콕시 또는 할로젠, 예를 들어 CH_3O^- 또는 플루오로 또는 클로로를 나타내고; R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 또는 C_{2-6} 알킬을 나타내고; R^{3a} 는 히드록실, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; R^{3b} 는 수소를 나타내거나; 또는 R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 =O를 형성하거나 또는 R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하고; Y는 -E-D이고, 여기서 E는 결합을 나타내고, D는 임의로 치환된 5원 헤테로사이클, 임의로 치환된 6원 헤테로사이클 또는 페닐, 특히 임의로 치환된 방향족 5원 헤테로사이클, 임의로 치환된 포화, 부분 포화 또는 방향족 6원 헤테로사이클 또는 페닐, 특히 피라졸-4-일 (C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 으로 임의로 치환됨), 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 또는 모르폴리닐 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐 또는 피롤릴을 나타낸다.

[0286]

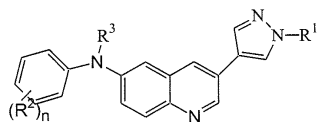
한 실시양태에서, n은 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고; R^2 는 C_{1-4} 알콕시 또는 할로젠, 예를 들어 CH_3O^- 또는 플루오로 또는 클로로를 나타내고; R^3 은 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬, 또는 C_{2-6} 알킬을 나타내고; R^{3a} 는 히드록실, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; R^{3b} 는 수소를 나타내거나; 또는 R^{3a} 및 R^{3b} 는 함께 =O를 형성하거나 또는 R^{3c} 로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하고; R^{3c} 는 시아노를 나타내고; Y는 -E-D이고, 여기서 E는 결합을 나타내고, D는 임의로 치환된 5원 헤테로사이클, 임의로 치환된 6원 헤테로사이클 또는 페닐, 특히 임의로 치환된 방향족 5원 헤테로사이클, 임의로 치환된 포화, 부분 포화 또는 방향족 6원 헤테로사이클 또는 페닐, 특히 피라졸-4-일 (C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^6 으로 임의로 치환됨), 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 또는 모르폴리닐 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐 또는 피롤릴을 나타내고; W는 $-N(R^3)-$ 또는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고; R^9 는 임의로 치환된 5원 방향족 또는 포화 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 이미다졸릴, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 =O, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬, $-NH-S(=O)_2-$ 할로 C_{1-4} 알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 방향족 모노시클릭 헤테로시클릴로 임의로 치환되고, 여기서 상기 헤테로시클릴, 예를 들어 피리미디닐은 R^{16} 으로 임의로 치환되거나; 또는 R^9 는 임의로 치환된 6원 방향족 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 피리디닐 또는 피리미디닐을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환되고; R^{16} 은 C_{1-4} 알콕시를 나타내고; R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고; R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타낸다.

[0287]

한 실시양태에서,

- [0288] W가 $-N(R^3)-$ 또는 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 이고;
- [0289] 각각의 R^2 가 독립적으로 할로젠, 예를 들어 플루오로 또는 클로로, 또는 C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 $-OCH_3$ 으로부터 선택되고;
- [0290] Y가 $-E-D$ 를 나타내고;
- [0291] E가 결합을 나타내고;
- [0292] D가 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릴, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12개의 고리원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 예를 들어 피라졸릴, 페닐, 피리딜, 모르폴리닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딜, 피롤릴, 피페리디닐을 나타내고, 여기서 상기 카르보시클릴 및 헤테로시클릴이 각각 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 R^1 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- [0293] R^1 이 수소, C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_3$, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CH_2OH$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$, R^6 , 예를 들어 테트라히드로피란-2-일, 또는 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;
- [0294] R^{3a} 가 히드록실을 나타내거나; 또는 R^{3a} 가 히드록실, $-C(=O)-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0295] R^{3b} 가 수소를 나타내거나; 또는
- [0296] R^{3a} 및 R^{3b} 가 함께 $=O$ 를 형성하거나 또는 시아노로 치환된 $=CH-C_{0-4}$ 알킬을 형성하고,
- [0297] R^3 이
- [0298] - 히드록시 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$,
- [0299] - 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CHOH-CF_3$,
- [0300] - R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어
- [0301] 피리미딘-2-일로 치환된 메틸,
- [0302] $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ 로, 예를 들어 3 위치에서 임의로 치환된 이미다졸-2-일로 치환된 메틸,
- [0303] $=O$ 또는 $-CH_2-NH-SO_2-CF_3$ 에 의해 2 위치에서 치환된 피롤리딘-1-일로 치환된 프로필,
- [0304] 이속사졸린-2-일로 치환된 프로필,
- [0305] $-OCH_3$ 에 의해 4 위치에서 치환된 피리미딘-2-일에 의해 1 위치에서 치환된 피롤리딘-4-일,
- [0306] $=O$ 에 의해 2 위치에서 치환된 피롤리딘-5-일로 치환된 메틸,
- [0307] - $-NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$,
- [0308] - R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 예를 들어
- [0309] $-OCH_3$ 으로 3 위치에서 치환된 피리딘-2-일로 치환된 $-CH_2-C(삼중 결합)C-$,
- [0310] $-CH_3$ 으로 1 위치에서 치환된 이미다졸-2-일로 치환된 $-CH_2-C(삼중 결합)C-$,
- [0311] $-OCH_3$ 으로 4 위치에서 치환된 피리미딘-2-일로 치환된 $-CH_2-C(삼중 결합)C-$, 또는

- [0312] - C₂₋₆알킬닐; 예를 들어 -CH₂-C≡C-H
- [0313] 를 나타내고;
- [0314] n이 독립적으로 2, 3 또는 4의 정수를 나타내는 것인
- [0315] 화학식 I의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이 제공된다.
- [0316] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이다.
- [0317] <화학식 Ia>



- [0318]
- [0319] 상기 식에서, n, R¹, R² 및 R³은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0320] R¹이 수소, C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메틸), -C(=O)-O-C₁₋₆알킬 (예를 들어, -C(=O)-O-C(CH₃)₃), 히드록시C₁₋₆알킬, -S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7-원 (예를 들어, 6원) 모노시클릭 헤테로시클릴 (예를 들어, 테트라히드로피라닐)을 나타내고;
- [0321] R²가 C₁₋₄알콕시, 예를 들어 CH₃O-, 또는 할로, 예를 들어 플루오로 또는 클로로를 나타내고;
- [0322] n = 2이거나; 또는 n = 2, 3 또는 4이고;
- [0323] R³이 히드록시C₁₋₆알킬, 히드록시할로C₁₋₆알킬, R⁹로 치환된 C₁₋₆알킬, -NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬, R⁹로 치환된 C₂₋₆알킬닐, 또는 C₂₋₆알킬닐을 나타내는 것인
- [0324] 화학식 Ia의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.
- [0325] R¹이 수소, C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메틸), 히드록시C₁₋₆알킬 (예를 들어, -CH₂CH₂OH), -S(=O)₂-C₁₋₆알킬로 치환된 C₁₋₆알킬 (예를 들어, -CH₂CH₂-SO₂-CH₃), 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7-원 (예를 들어, 6원) 모노시클릭 헤테로시클릴 (예를 들어, 테트라히드로피란)을 나타내고;
- [0326] R²가 C₁₋₄알콕시, 예를 들어 CH₃O-, 또는 할로, 예를 들어 플루오로 또는 클로로를 나타내고;
- [0327] n = 2이거나; 또는 n = 2, 3 또는 4이고;
- [0328] R³이
- [0329] (i) 히드록시C₁₋₆알킬 (R³은 -CH₂CH₂OH 또는 -CH₂CH₂CH₂OH를 나타낼 수 있음);
- [0330] (ii) 히드록시할로C₁₋₆알킬, 예를 들어 -CH₂CHOHCF₃;
- [0331] (iii) -NR^{10,11}로 치환된 C₁₋₆알킬 (예를 들어, 2-에틸, n-프로필) (여기서, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 및 할로C₁₋₆알킬로부터 선택됨 (예를 들어, 수소, 이소-프로필 또는 -CH₂CF₃));
- [0332] (iv) R⁹로 치환된 C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메틸 또는 n-프로필) (여기서, R⁹은 임의로 치환된 포화 또는 방향족 5

또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 (예를 들어, 비치환된 이속사졸리디닐, 비치환된 피리미디닐, 비치환된 이미다졸릴, $-S(O)_2-N(CH_3)_2$ 로 치환된 이미다졸릴, 옥소-치환된 피롤리디닐, 3-메톡시-피리미딘-2-일에 의해 치환된 피롤리디닐), 또는 $-CH_2-NH-SO_2-CF_3$ 으로 치환된 피롤리디닐을 나타냄);

[0333] (v) C_{2-6} 알키닐 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-H$); 또는

[0334] (vi) R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-$) (여기서, R^9 는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5 또는 6-원 모노시클릭 헤테로사이클, 예를 들어 치환된, 예를 들어 1개의 C_{1-4} 알콕실 치환기, 예를 들어 $-OCH_3$ 으로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐 또는 이미다졸릴 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-(2-피리디닐)$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-(2-피리미디닐)$), 또는 예를 들어 메틸로 치환될 수 있는 $-CH_2-C\equiv C-(2-이미다졸릴)$ 을 나타낼 수 있음)

[0335] 을 나타내는 것인

[0336] 화학식 Ia의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

[0337] R^1 이 수소, C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸), 히드록시 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, $-CH_2CH_2OH$), $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, $-CH_2CH_2-SO_2-CH_3$), 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7-원 (예를 들어, 6원) 모노시클릭 헤테로시클릴 (예를 들어, 테트라히드로피란)을 나타내고;

[0338] R^2 가 C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 CH_3O- , 또는 할로, 예를 들어 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

[0339] $n = 2$ 이거나; 또는 $n = 2, 3$ 또는 4이고;

[0340] R^3 이

[0341] (i) 히드록시 C_{1-6} 알킬 (R^3 은 $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 를 나타낼 수 있음);

[0342] (ii) 히드록시할로 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2CHOHCF_3$;

[0343] (iii) $-NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 2-에틸, n-프로필) (여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨 (예를 들어, 수소, 이소-프로필 또는 $-CH_2CF_3$));

[0344] (iv) R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 n-프로필) (여기서, R^9 는 임의로 치환된 포화 또는 방향족 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 (예를 들어, 비치환된 이속사졸리디닐, 비치환된 피리미디닐, 비치환된 이미다졸릴, $-S(O)_2-N(CH_3)_2$ 로 치환된 이미다졸릴, 옥소-치환된 피롤리디닐, 3-메톡시-피리미딘-2-일에 의해 치환된 피롤리디닐), 또는 $-CH_2-NH-SO_2-CF_3$ 으로 치환된 피롤리디닐을 나타냄);

[0345] (v) C_{2-6} 알키닐 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-H$); 또는

[0346] (vi) R^9 로 치환된 C_{2-6} 알키닐 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-$) (여기서, R^9 는 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 5 또는 6-원 모노시클릭 헤테로사이클, 예를 들어 치환된, 예를 들어 1개의 C_{1-4} 알콕실 치환기, 예를 들어 $-OCH_3$ 으로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐 또는 이미다졸릴 (예를 들어, $-CH_2-C\equiv C-(2-피리디닐)$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-(2-피리미디닐)$), 또는 예를 들어 메틸로 치환될 수 있는 $-CH_2-C\equiv C-(2-이미다졸릴)$ 을 나타낼 수 있음)

[0347] 을 나타내는 것인

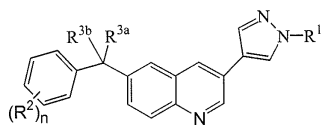
[0348] 화학식 Ia의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제

약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

[0349] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이다.

[0350] <화학식 Ib>

[0351]



[0352] 상기 식에서, n, R¹, R², R³ᵃ 및 R³ᵇ는 본원에 정의된 바와 같다.

[0353] R¹이 C₁-₆알킬 (예를 들어, 메틸)을 나타내고;

[0354] R²가 C₁-₄알콕시, 예를 들어 CH₃O-, 또는 할로, 예를 들어 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

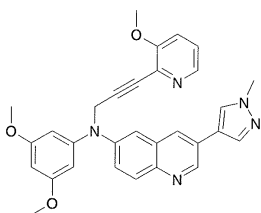
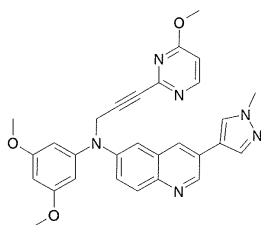
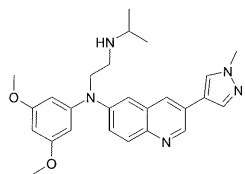
[0355] n = 2, 3 또는 4이고;

[0356] R³ᵃ가 히드록실, -C(=O)-NR¹⁰ R¹¹로 치환된 C₁-₆알킬, 시아노C₁-₆알킬, 히드록시C₁-₆알킬, -C(=O)-O-C₁-₆알킬로 치환된 C₁-₆알킬을 나타내고; R³ᵇ가 수소를 나타내거나; 또는 R³ᵃ 및 R³ᵇ가 함께 =O를 형성하거나 또는 R³ᶜ로 치환된 =CH-C₀-₄알킬을 형성하고;

[0357] R³ᶜ가 시아노를 나타내는 것인

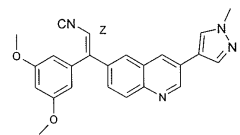
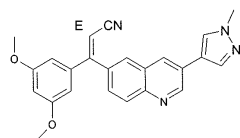
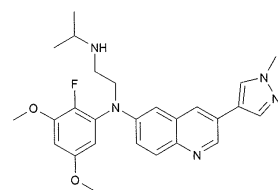
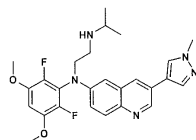
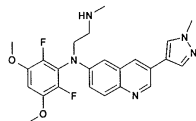
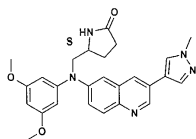
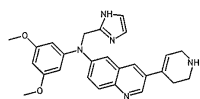
[0358] 화학식 Ib의 화합물 (그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태 포함), 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

[0359] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나, 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이다.



[0360]

[0361] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나, 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이다.



[0362]

[0363]

의문점을 피하기 위해, 1개의 치환기에 대한 각각의 일반적 및 구체적인 선호사항, 실시양태 및 실시예가 가능하다면 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상, 바람직하게는 모든 다른 치환기에 대한 각각의 일반적 및 구체적인 선호사항, 실시양태 및 실시예와 조합될 수 있으며, 모든 이러한 실시양태가 본원에 포괄되는 것으로 이해되어야 한다.

[0364]

화학식 I의 화합물의 제조 방법

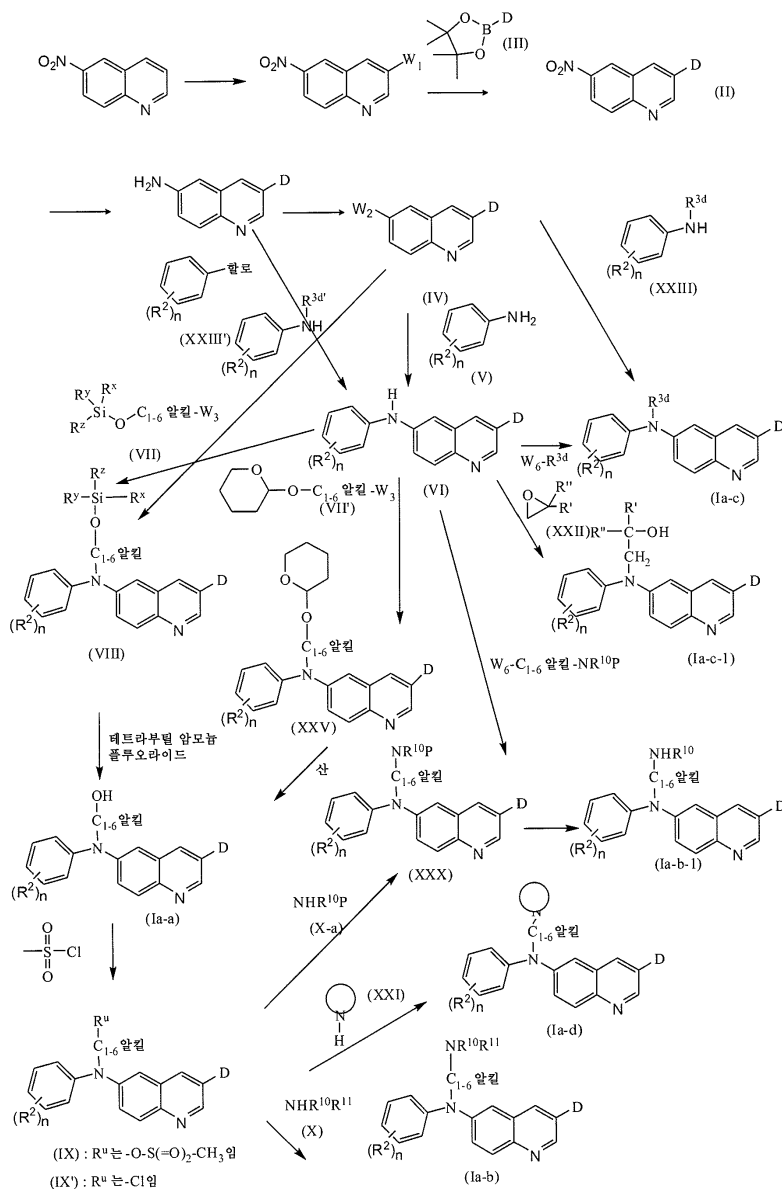
[0365]

본 섹션에서, 본원의 모든 다른 섹션에서와 같이, 문맥에 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I에 대한 지칭은 또한 본원에 정의된 바와 같은 그의 모든 다른 하위군 및 실시예를 포함한다.

[0366]

일반적으로, W가 $-N(R^3)-$ 이고, Y가 D (E는 결합임)인 화학식 I의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

[0367] <반응식 1>



[0368]

[0369]

반응식 1에서, 6-니트로 퀴놀린은 탄소 C-3 상에서 할로젠화, 바람직하게는 브로민화된다. 이어서, 생성된 중간체 (여기서, W₁는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등을 나타냄)는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) 또는 아세트산팔라듐 (II) 또는 Pd(Ph₃)₂Cl₂ 또는 PdCl₂(dppf), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산나트륨 또는 탄산세슘, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리페닐포스핀 또는 크산트포스, 및 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸에테르와 물 또는 디옥산과 물의 존재 하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 중간체를 제조한다. 화학식 II의 중간체는 또한 할로젠화된 니트로퀴놀린을 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 Pd₂dba₃, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 크산트포스, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산세슘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 D와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 II의 중간체는 이어서 당업계에 공지된 방법 (적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 라니 니켈(Raney Nickel) 또는 탄소상 Pd, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 또는 테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물의 존재 하의 수소화)에 의해 6-아미노퀴놀린 유도체로 환원된다. 이 유형의 반응은 또한 염화암모늄, 철, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란, 물 및 메탄올의 혼합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 이어서, 이러한 유도체는 당업계에 공지된 디아조화 방법에 의해 화학식 IV의 중간체 (여기서, W₂는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 또는 아이오도를 나타냄)로 전환될 수 있다. 6-아미노퀴놀린 유도체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스

(디벤질리덴아세톤) 디팔라뉼 (0), 적합한 염기, 예컨대 Cs_2CO_3 , 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 또는 크산트포스의 존재 하에 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 예를 들어 2-메틸-2-프로판올 중에서 할로페닐 유도체, 예컨대 브로모 또는 아이오도 페닐 유도체와 반응시켜 화학식 VI의 중간체를 생성할 수 있다.

[0370]

화학식 IV의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라뉼 (II), 적합한 염기, 예컨대 소듐 *tert*-부톡사이드 또는 Cs_2CO_3 , 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀], 및 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 및 물의 존재 하에 화학식 V의 중간체와 반응시켜 화학식 VI의 중간체를 생성한다. 이어서, 상기 화학식 VI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드의 존재 하에 화학식 VII의 중간체 (여기서, W_3 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모를 나타내고, R^x 및 R^y 는 C_{1-4} 알킬을 나타내고, R^z 는 C_{1-4} 알킬 또는 페닐을 나타내고, 예를 들어 R^x 및 R^y 는 CH_3 을 나타내고, R^z 는 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 또는 페닐을 나타냄)와 반응시켜 화학식 VIII의 중간체를 생성한다. 화학식 VIII의 중간체 또는 R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 VIII의 중간체는 또한 화학식 IV의 중간체 또는 R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 IV의 중간체를 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라뉼 (II), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 라세미 -2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 Cs_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1,2-디메톡시에탄의 존재 하에 화학식 XXIII'의 중간체 (여기서, $\text{R}^{3d'}$ 는 $-\text{C}_{1-6}$ 알킬- $\text{O}-\text{Si}(\text{R}^x)(\text{R}^y)(\text{R}^z)$ 를 나타냄)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 VIII의 중간체는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 테트라부틸암모늄 플루오라이드와의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-OH를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-a 또는 R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 I-a의 화합물에 의해 나타내어짐)로 전환될 수 있다. 이 유형의 반응은 또한 적합한 산, 예컨대 예를 들어 아세트산 또는 HCl, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산의 존재 하에 수행될 수 있다. 대안적으로, 화학식 VI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드의 존재 하에 화학식 VII'의 중간체 (여기서, W_3 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등을 나타냄)와 반응시켜 화학식 XXV의 중간체를 생성할 수 있고, 이는 이어서 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 또는 이소프로판올의 존재 하에 탈보호되어 화학식 Ia-a의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 Ia-a의 화합물 또는 R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 Ia-a의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 디이소프로필에탄아민 또는 N,N-디메틸-4-아미노피리딘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 메탄술폰닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 IX의 중간체 (메실레이트 유도체) 또는 화학식 IX'의 중간체 (클로라이드 유도체) 또는 R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 IX 또는 IX'의 중간체를 생성할 수 있다. 이어서, 화학식 IX 또는 IX'의 중간체는 화학식 X의 중간체와 반응시켜 R^3 이 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 Ia의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-b 또는 R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 Ia-b의 화합물에 의해 나타내어짐)를 수득할 수 있다. 이 반응은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, K_2CO_3 , Na_2CO_3 또는 수소화나트륨 및 임의로 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, 1-메틸-피롤리딘, 적합한 알콜, 예를 들어 1-부탄올 등의 존재 하에 임의로 수행될 수 있다. 이 유형의 반응은 또한 화학식 X의 중간체의 적합한 염, 예를 들어 화학식 X의 중간체의 HCl 염으로 수행될 수 있거나, 또는 아이오딘화칼륨의 존재 하에 수행될 수 있다. 이러한 방식으로 R^3 이 아이오도 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화합물이 수득될 수 있다. R^1 치환기가 적합한 보호기를 수반하는 것인 화학식 Ia-b의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 적합한 산, 예컨대 예를 들어 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해 화학식 Ia-b의 화합물에서 전환될 수 있다.

[0371]

화학식 IX의 중간체는 또한 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴, 1-메틸-2-피롤리딘 또는 알콜, 예

를 들어 1-부탄올의 존재 하에, 임의로 아이오딘화칼륨 또는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 Na_2CO_3 , K_2CO_3 또는 트리에틸아민의 존재 하에 R^9 의 정의 내의 적합한 질소 함유 고리 (상기 고리는 화학식 XXI 또는 화학식 XXI의 중간체의 적합한 염에 의해 나타내어짐)와 반응시켜 화학식 Ia-d의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 IX의 중간체는 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디메틸아세트아미드의 존재 하에 화학식 X-a의 중간체 (여기서, P는 적합한 보호기, 예컨대 예를 들어 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 을 나타냄)와 반응시켜 화학식 XXX의 중간체를 생성할 수 있고, 이는 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl 또는 트리플루오로아세트산, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄 또는 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 화학식 Ia-b-1의 화합물로 탈보호될 수 있다. 화학식 XXX의 중간체는 또한 화학식 VI의 중간체를 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드의 존재 하에 화학식 $\text{W}_6\text{-C}_{1-6}$ 알킬-NR¹⁰P의 중간체 (여기서, W_6 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등, 또는 $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 을 나타내고, P는 상기 정의된 바와 같음)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 화학식 Ia-d 또는 Ia-b-1의 화합물은 또한 화학식 VI의 중간체를 화학식 $\text{W}_6\text{-C}_{1-6}$ 알킬-N사이클 또는 $\text{W}_6\text{-C}_{1-6}$ 알킬-NHR¹⁰의 중간체 (여기서, W_6 은 상기 정의된 바와 같음)와 각각 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0372]

화학식 VI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨 또는 Cs_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 아세토니트릴의 존재 하에 $\text{W}_6\text{-R}^{3d}$ (여기서, W_6 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등, 또는 $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 또는 p-톨루엔설포네이트를 나타내고, R^{3d} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예컨대 예를 들어 $-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5$ 를 나타냄)와 반응시켜 화학식 Ia-c의 화합물을 생성할 수 있다. $\text{W}_6\text{-R}^{3d}$ 는 또한 $\text{W}_6\text{-R}^{3d}$ 의 적합한 염 형태, 예를 들어 염산 염으로 사용될 수 있다. 이러한 방식으로, R^{3d} 이 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 를 나타내는 것인 화학식 Ia-c의 화합물은 또한 화학식 VI의 중간체를 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 디메틸설파모일 클로라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 또한 이 유형의 반응을 이용하여 중간체를 제조할 수 있으며, 여기서 R^{3d} 모이어티는 적절한 보호기, 예컨대 예를 들어 트리페닐메틸 또는 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 에 의해 보호되고, 이는 이어서 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl 또는 트리플루오로아세트산의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄 또는 아세토니트릴 중에서, 또는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 적합한 탈실릴화제, 예컨대 예를 들어 테트라부틸암모늄 플루오라이드와의 반응에 의해 화학식 Ia-c로 탈보호될 수 있다. 이 유형의 반응은 또한 적합한 상 전이제, 예컨대 예를 들어 테트라부틸암모늄 브로마이드, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수산화칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 2-메틸-테트라히드로푸란 및 물의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0373]

R^{3d} 가 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{R}')(\text{R}'')$ 을 나타내고, 여기서 R' 이 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고, R'' 이 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내는 것인 화학식 Ia-c의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-c-1에 의해 나타내어짐)은 화학식 VI의 중간체를 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, Cs_2CO_3 또는 수산화칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 물의 존재 하에 화학식 XXII의 중간체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

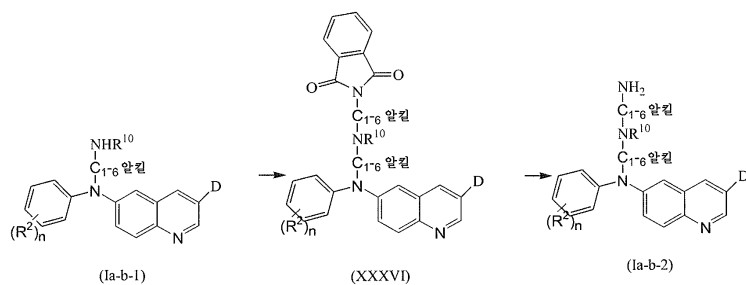
[0374]

화학식 IV의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II) 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡시드, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀] 또는 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 화학식 XXIII의 중간체와 반응시켜 화학식 Ia-c의 화합물을 생성할 수 있다.

[0375]

R^{11} 이 아미노로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화학식 Ia-b의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-b-2에 의해 나타내어짐)은 또한 하기 반응식 1A에 따라 제조할 수 있다.

[0376] <반응식 1A>

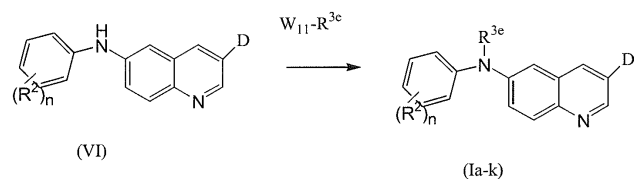


[0377]

[0378] 반응식 1A에서, 화학식 Ia-b-1의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 N-(할로 C_{1-6} 알킬)프탈이미드와 반응시켜 화학식 XXXVI의 중간체를 생성하고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어, 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 히드라진과의 반응에 의해 화학식 Ia-b-2의 화합물로 전환될 수 있다.

[0379] R^3 이 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬닐을 나타내는 것인 화학식 Ia의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-k에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 1B에 따라 제조될 수 있다.

[0380] <반응식 1B>

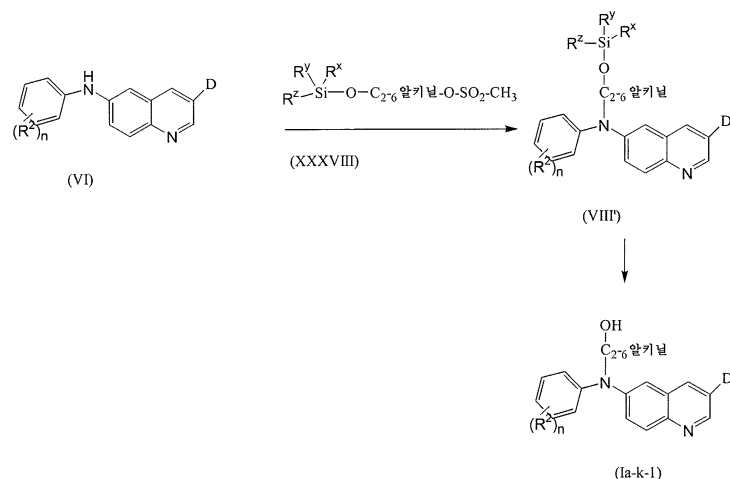


[0381]

[0382] 반응식 1B에서, 화학식 VI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 화학식 $W_{11}-R^{3e}$ 의 중간체 (여기서, R^{3e} 는 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬닐을 나타내고, W_{11} 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로, 또는 $-O-S(=O)_2-CH_3$ 을 나타냄)와 반응시킨다. W_{11} 이 $-O-S(=O)_2-CH_3$ 을 나타내는 것인 중간체 $W_{11}-R^{3e}$ 는 상응하는 알콜 유도체를 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민 또는 4-디메틸아미노피리딘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 메탄술폰일 클로라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0383] R^{3e} 가 히드록실로 치환된 C_{2-6} 알킬닐을 나타내는 것인 화학식 Ia-k의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-k-1에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 1C에 따라 제조될 수 있다.

[0384] <반응식 1C>



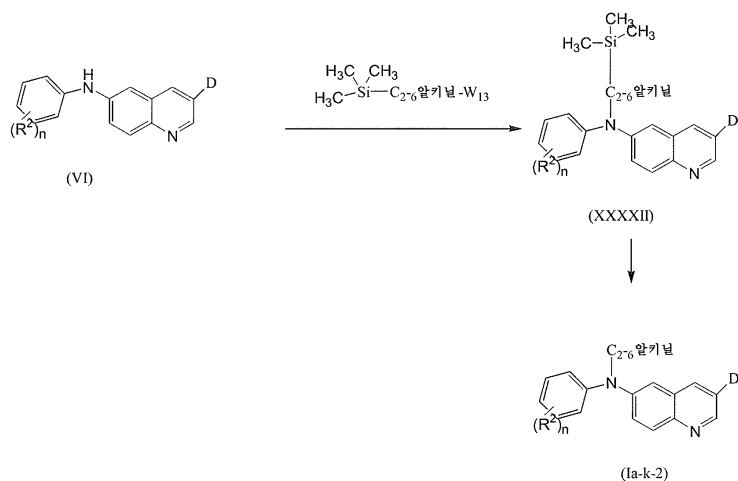
[0385]

[0386] 반응식 1C에서, 화학식 VI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 화학식 XXXVIII의 중간체와 반응시켜 화학식 VIII'의 중간체를 생성하고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 적합한 산, 예컨대 예를 들어 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해 화학식 Ia-k-1의 화합물로 전환된다. 이 반응은 또한 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 테트라부틸 암모늄 플루오라이드를 사용하여 수행될 수 있다.

[0387] 대안적으로, 화학식 XXXVIII의 중간체 대신에, 할로-C₂₋₆알킬닐-O-Si(R^x)(R^y)(R^z)가 또한 사용될 수 있다.

[0388] R^{3e}가 C₂₋₆알킬닐을 나타내는 것인 화학식 Ia-k의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-k-2에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 1D에 따라 제조될 수 있다.

[0389] <반응식 1D>

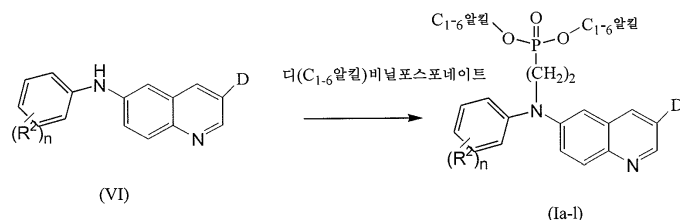


[0390]

[0391] 반응식 1D에서, 화학식 Ia-k-2의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 존재 하에 화학식 XXXII의 중간체를 탈보호함으로써 제조된다. 상기 화학식 XXXII의 중간체는 화학식 VI의 중간체를 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 W₁₃-C₂₋₆알킬닐-Si(CH₃)₃ (여기서, W₁₃은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로젠임)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0392] R³이 -P(=O)(OC₁₋₆알킬)₂로 치환된 에틸을 나타내는 것인 화학식 Ia의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-1에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 1E에 따라 제조될 수 있다.

[0393] <반응식 1E>

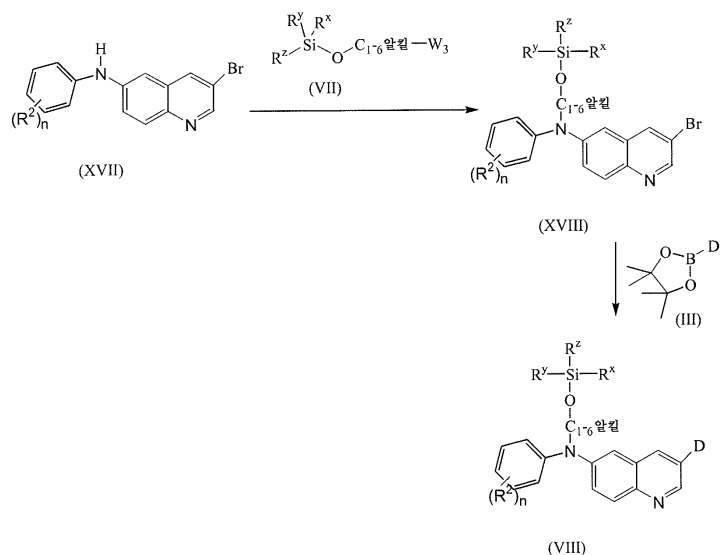


[0394]

[0395] 반응식 1E에서, 화학식 VI의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리-N-부틸포스핀, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 디(C₁₋₆알킬)비닐포스포네이트와 반응시켜 화학식 Ia-1의 화합물을 생성한다.

[0396] 화학식 VIII의 중간체는 대안적으로 또한 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

[0397] <반응식 2>

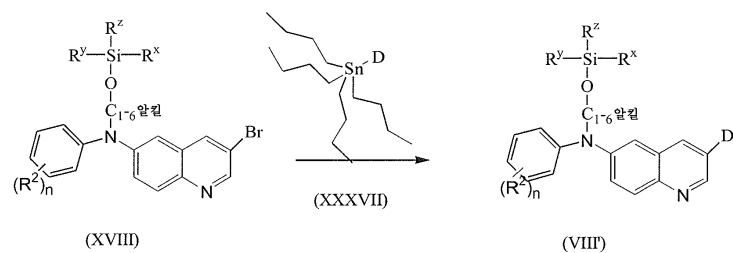


[0398]

[0399] 반응식 2에서, 화학식 XVII의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 화학식 VII의 중간체와 반응시켜 화학식 XVIII의 중간체를 생성한다. 이어서, 화학식 XVIII의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K_3PO_4 , 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-비페닐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 물 또는 그의 혼합물의 존재 하에 화학식 III의 중간체와 반응시킬 수 있다.

[0400] 화학식 VIII'의 중간체는 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

[0401] <반응식 3>

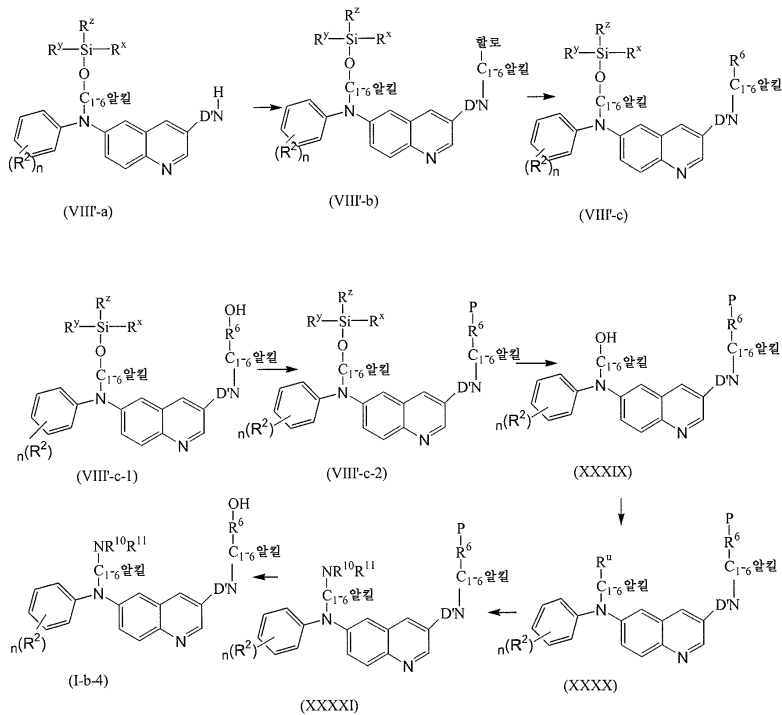


[0402]

[0403] 반응식 3에서, 화학식 XVIII의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0), 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 톨루엔의 존재 하에 화학식 XXXVII의 중간체와 반응시킨다.

[0404] 반응식 4에 나타낸 바와 같이, 화학식 VIII'의 중간체 (여기서, D는 질소 원자를 함유하는 고리 모이어티임)는 하기 반응식 4에 따라 추가로 반응시킬 수 있다.

[0405] <반응식 4>



[0406]

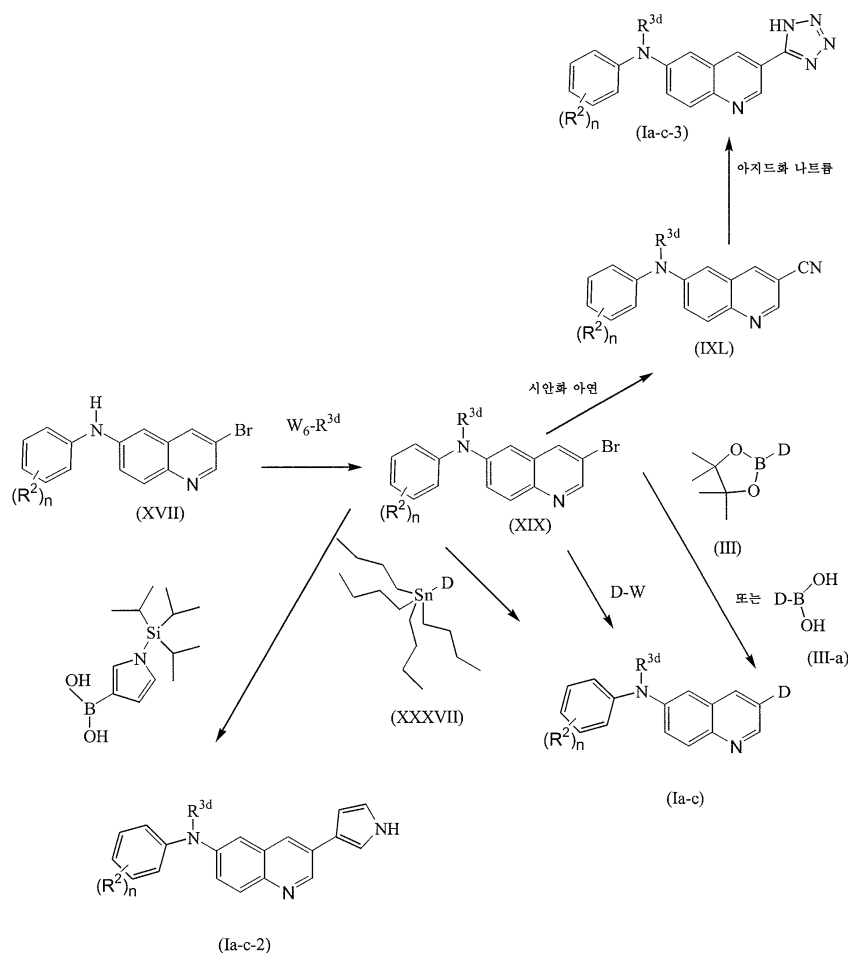
[0407] 반응식 4에서, D'N 모이어티는 -D 모이어티 (여기서, D 고리 모이어티는 질소 원자를 함유함)를 나타낸다. D가 D'NH를 나타내는 것인 화학식 VIII'의 중간체 (상기 중간체는 화학식 VIII'-a에 의해 나타내어짐)는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 W₁₂-C₁₋₆알킬-할로 (여기서, W₁₂는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로를 나타냄)와의 반응에 의해 화학식 VIII'-b의 중간체로 전환될 수 있다. 상기 화학식 VIII'-b의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴의 존재 하에 R⁶과의 반응에 의해 화학식 VIII'-c의 중간체로 전환될 수 있다. 화학식 VIII'-c의 중간체에서 R⁶이 화학식 VIII'-c-1의 중간체에서와 같이 히드록실기를 수반하는 경우에, 상기 히드록실기는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 C₁₋₆알킬-C(=O)-W₁₂와의 반응에 의해 적합한 보호기 P, 예컨대 예를 들어 -O-C(=O)-C₁₋₆알킬에 의해 보호되어 화학식 VIII'-c-2의 중간체를 생성할 수 있고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 테트라부틸암모늄 플루오라이드와의 반응에 의해 화학식 XXXIX의 중간체로 전환될 수 있다. 상기 화학식 XXXIX의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 메탄 술폰닐 클로라이드와의 반응에 의해 화학식 XXXX의 중간체 (여기서, R^u는 -SO₂CH₃을 나타냄)로 전환될 수 있고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴 중에서 화학식 X의 중간체와의 반응에 의해 화학식 XXXXI의 중간체로 전환될 수 있다. 이어서, 상기 화학식 XXXXI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 존재 하에 화학식 Ia-b-4의 화합물로 탈보호될 수 있다. 다른 D 고리 모이어티에 대해 상기 기재된 반응이 또한 적용된다는 것을 인지하는 것이 당업자의 지식 내에 있는 것으로 여겨진다.

[0408] 화학식 VIII'의 중간체는 또한 반응식 1에 제시된 바와 같은 반응식에 따라 반응시켜 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 조건 및 D 고리 모이어티 상의 R¹의 정의에 있어서 수행될 반응에 대해 보호기가 적절할 수 있다는 것을 인지하는 것이 당업자의 지식 내에 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, R¹의 정의 내에서 히드록실기는 tert. 부틸디메틸실릴 모이어티로 보호될 수 있고; R¹의 정의 내에서 NH 기는 -C(=O)-O-C(CH₃)₃ 기로 보호될 수 있다.

[0409] 적절한 탈보호 반응을 인지하는 것이 또한 당업자의 지식 내에 있는 것으로 여겨진다.

[0410] R^{3d} 이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 Ia의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ia-c에 의해 나타내어 짐)은 또한 하기 반응식 5에 따라 제조될 수 있다.

[0411] <반응식 5>



[0412]

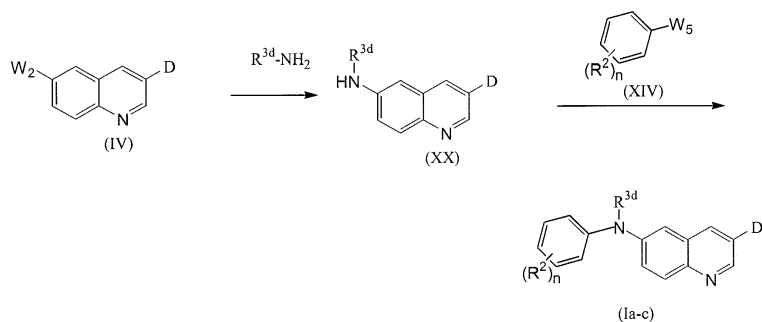
[0413] 반응식 5에서, 화학식 XVII의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 W_6-R^{3d} (여기서, W_6 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등을 나타내고, R^{3d} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예컨대 예를 들어 $-CH_2-C_3H_5$ 를 나타냄)와 반응시켜 화학식 XIX의 중간체를 생성한다. 다음 단계에서, 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐 또는 $Pd_2(dba)_3$ (트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0)), 임의로 적합한 리간드, 예컨대 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 Na_2CO_3 또는 K_3PO_4 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 또는 디옥산 또는 물의 존재 하에 화학식 III 또는 III-a의 중간체와 반응시킨다. 또는 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 톨루엔의 존재 하에 화학식 XXXVII의 중간체와 반응시킨다. 또는 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 에틸마그네슘 클로라이드, 염화아연 (반응성 유기금속 중을 계내 생성함), 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 D-W (여기서, W는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모, 아이오도 등을 나타냄)와 반응시킨다. 화학식 XIX의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 Rac-비스 (디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸의 존재 하에, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 톨루엔의 존재 하에 D에 의해 나타내어지는 적합한 고리 모이어티, 예를 들어 이미다졸 또는 4-메틸이미다졸 또는 3-메틸피라졸 또는 2-메틸이미다졸과 반응시켜 상응하는 최종 화합물을 수득할 수 있다.

[0414] 화학식 XIX의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 적합한 염기,

예컨대 예를 들어 탄산나트륨, 또는 적합한 탈보호 시약, 예컨대 예를 들어 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (C-규소 결합을 절단함), 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸에테르의 존재 하에 1-(트리이소프로필실릴)피롤-3-보론산과 반응시켜 화학식 Ia-c-2의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리페닐포스핀, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴의 존재 하에 시안화아연과 반응시킬 수 있다. 생성된 화학식 IXL의 중간체는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 아지드화나트륨 및 염화암모늄과 반응시켜 화학식 Ia-c-3의 화합물을 수득할 수 있다. R^{3d} 대신에 또한 R^{3d} 의 적합한 보호 형태가 사용될 수 있다는 것을 인지하는 것이 당업자의 지식 내에 있는 것으로 여겨진다.

[0415] 화학식 Ia-c의 화합물은 대안적으로 또한 하기 반응식 6에 따라 제조될 수 있다.

[0416] <반응식 6>

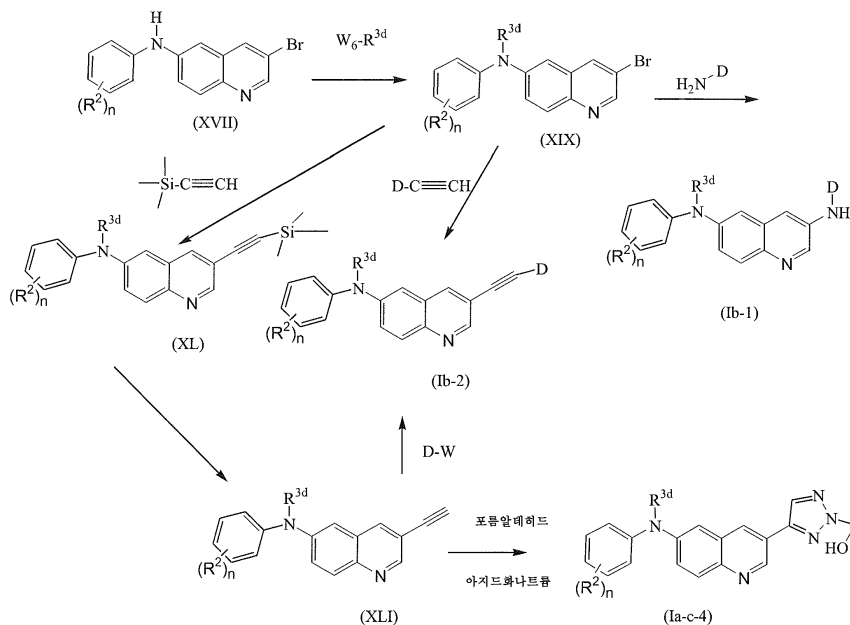


[0417]

[0418] 반응식 6에서, 화학식 IV의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡시드, 및 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀]의 존재 하에 R^{3d} -NH₂와 반응시켜 화학식 XX의 중간체를 생성하고, 이는 다음 단계에서 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II) 또는 Pd₂(dba)₃ (트리스(디벤질리덴 아세톤) 디팔라듐 (0)), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스포노-트리스-이소프로필-비페닐 또는 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀], 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸에테르의 존재 하에 화학식 XIV의 중간체와 반응시킨다.

[0419] R^3 이 임의로 치환된 C₁₋₆알킬을 나타내고, Y가 E-D이고, E가 결합 이외의 다른 것인 화학식 I의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ib에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 7에 따라 제조될 수 있다.

[0420] <반응식 7>



[0421]

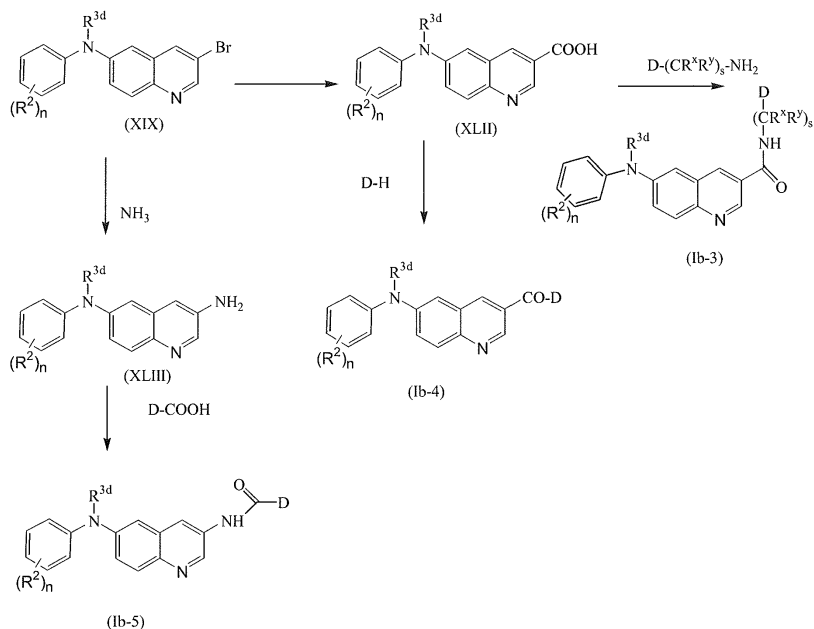
[0422]

반응식 7에서, 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 *tert*-부톡사이드, 및 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스 [1,1-디페닐포스핀]의 존재 하에 D-NH₂와 반응시켜 화학식 Ib-1의 화합물을 생성한다. 또는 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 및 아이오딘화구리, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리페닐포스핀, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 D-C≡CH와 반응시켜 화학식 Ib-2의 화합물을 수득한다. 화학식 Ib-2의 화합물은 또한 화학식 XLI의 중간체를 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 및 아이오딘화구리, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 및 아세트니트릴의 존재 하에 상기 정의된 바와 같은 D-W와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 XLI의 중간체는 XIX의 중간체를 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 및 아이오딘화구리, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리페닐포스핀, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디메틸술폰의 존재 하에 (트리메틸실릴)아세틸렌과 반응시킨 다음, 생성된 화학식 XL의 중간체를 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 중에서 탄산칼륨과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 XLI의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아이오딘화구리, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 2-(4-모르폴리노)에틸아지드와 반응시켜, E가 결합이고, D가 2-(4-모르폴리노)에틸-1-트리아졸릴인 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 XLI의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 황산구리 및 L 아스코르브산나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 및 아세트산의 존재 하에 아지드화나트륨 및 포름알데히드와 반응시켜 화학식 Ia-c-4의 화합물을 수득할 수 있다.

[0423]

화학식 Ib의 화합물은 또한 하기 반응식 7B에 따라 제조될 수 있다.

[0424] <반응식 7B>



[0425]

[0426]

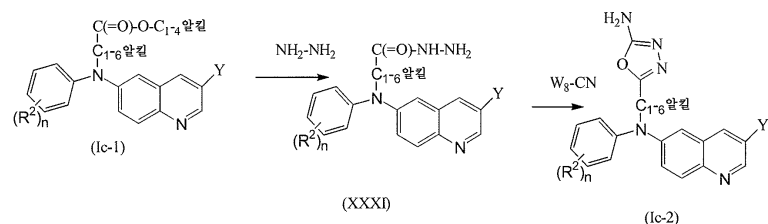
반응식 7B에서, 화학식 XIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 CO 기체, 아세트산칼륨과 반응시킨다. 생성된 화학식 XLII의 중간체는 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재 하에 $D-(CR^xR^y)_3-NH_2$ 와 반응시켜 화학식 Ib-3의 화합물을 수득한다. 화학식 XLII의 중간체는 또한 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재 하에 D-H와 반응시켜 화학식 Ib-4의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 XIX의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 $Pd[P(o-tol)_3]_2$, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 CyPF-t-Bu (조시포스(Josiphos) 리간드), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡시드, 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1,4-디옥산의 존재 하에 NH_3 과 반응시켜 중간체 XLIII을 수득할 수 있고, 이는 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재 하에 D-COOH와 반응시켜 화학식 Ib-5의 화합물을 수득할 수 있다.

[0427]

W가 $-NR^3-$ 인 화학식 I의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ic에 의해 나타내어지고, 상기 R^3 은 5-아미노-1,3,4-옥사디아졸릴로 치환된 C_{1-6} 알킬임)은 하기 반응식 8에 따라 제조될 수 있다.

[0428]

<반응식 8>



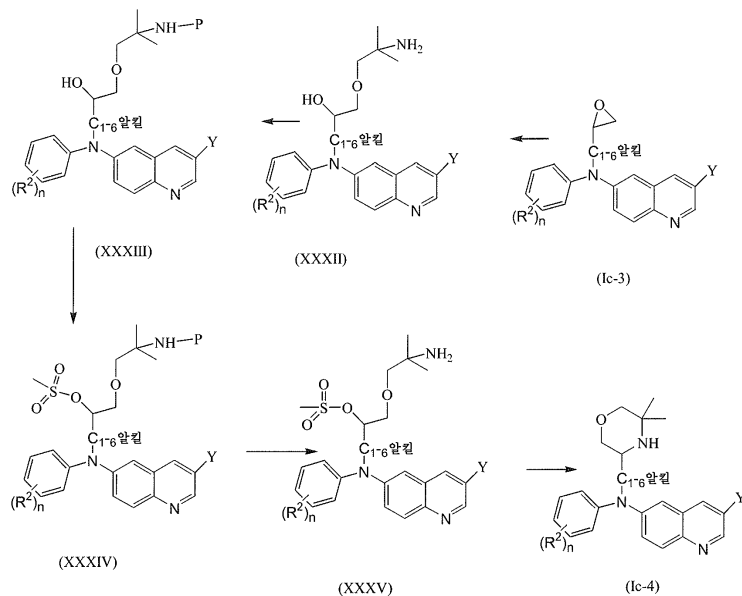
[0429]

[0430]

반응식 8에서, 화학식 Ic-1의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 NH_2-NH_2 와 반응시켜 화학식 XXXI의 중간체를 생성하고, 이는 이어서 다음 단계에서 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 $NaHCO_3$, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 물 또는 디옥산의 존재 하에 W_8-CN (여기서, W_8 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모를 나타냄)과 반응시킨다.

[0431] R^3 이 3,3-디메틸-모르폴린으로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화학식 Ic의 화합물은 하기 반응식 8A에 따라 제조될 수 있다.

[0432] <반응식 8A>

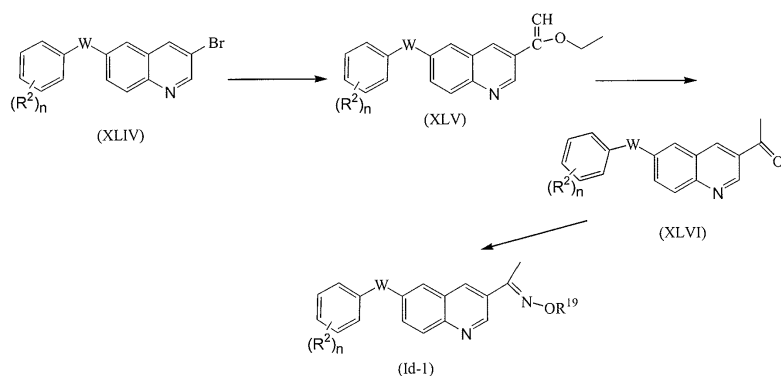


[0433]

[0434] 반응식 8A에서, 화학식 Ic-3의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH의 존재 하에, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올과 반응시켜 화학식 XXXII의 중간체를 생성하고, 이의 NH_2 모이어티를 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 및 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 $NaHCO_3$ 의 존재 하에, 예를 들어 디-tert-부틸 디카르보네이트와의 반응에 의해, 적합한 보호기 P, 예컨대 예를 들어 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 에 의해 보호하여 화학식 XXXIII의 중간체를 생성한다. 다음 단계에서, 상기 중간체는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄 및 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 메탄술폰닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 XXXIV의 중간체를 생성하고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 적합한 산, 예컨대 예를 들어 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해 화학식 XXXV의 중간체로 전환된다. 화학식 XXXV의 중간체는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민 및 트리에틸아민과의 반응에 의해 화학식 Ic-4의 화합물로 전환된다.

[0435] 일반적으로, Y가 $-CR^{18}=N-OR^{19}$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Id에 의해 나타내어짐)은 반응식 9에서와 같이 제조될 수 있다.

[0436] <반응식 9>



[0437]

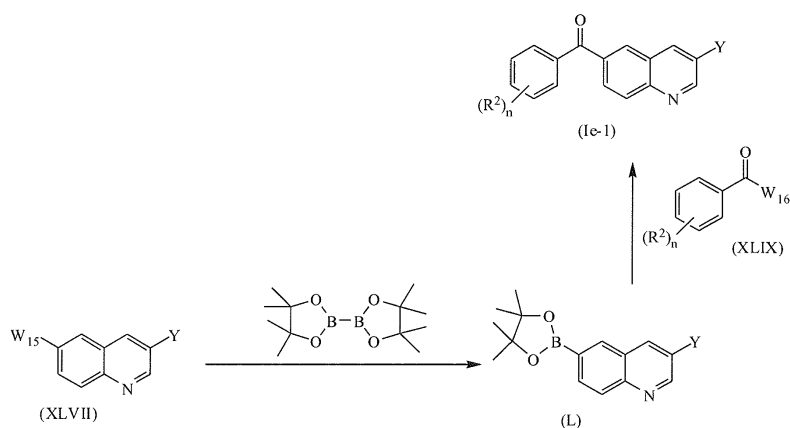
[0438] 반응식 9에서, 화학식 XLIV의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II)의 존재 하에, 및 임의로 아이오딘화구리, 및 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리페닐포스핀의 존재 하에, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 트리부틸(1-에톡시비닐)주석과 반응

시킨 다음, 생성된 화학식 XLV의 중간체를 적합한 산, 예컨대 예를 들어 염산, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트산과 반응시킨다. 이어서, 수득된 화학식 XLVI의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 피리딘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 $R^{19}-O-NH_2$ 와 반응시켜 화학식 Id-1을 생성한다. 바람직한 화학식 XLIV의 화합물은 화학식 XIX의 중간체이다.

[0439] 화학식 XLVI의 중간체는 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산이칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 1-메틸-1-토실메틸 이소시아나이드 또는 토실메틸 이소시아나이드와의 반응에 의해, E가 직접 결합이고, D가 3-메틸-옥사졸 또는 옥사졸인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0440] 일반적으로, W가 $-C(R^{3a}R^{3b})-$ 인 화학식 I의 화합물 (상기 화합물은 화학식 Ie에 의해 나타내어짐)은 하기 반응식 10에 따라 제조될 수 있다.

[0441] <반응식 10>

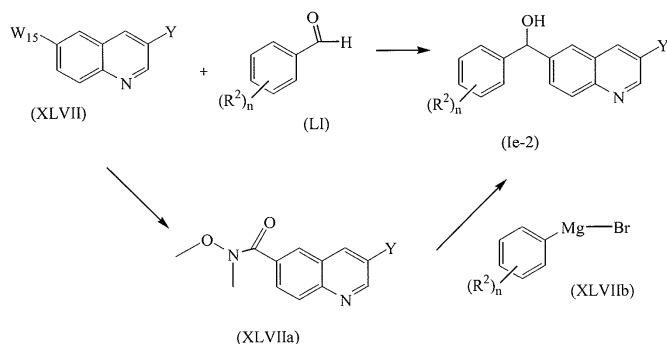


[0442]

[0443] 반응식 10에서, 화학식 Ie-1의 화합물은 화학식 XLVII의 중간체 (여기서, W15는 적합한 기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등을 나타냄)를 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 $PdCl_2$, 및 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1-비스(디페닐포스포노)페로산의 존재 하에, 염기, 예컨대 예를 들어 아세트산칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 비스(피나콜레이트)디보론과 반응시킨 다음, 생성된 화학식 L의 중간체를 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 Na_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 화학식 XLIX의 중간체 (여기서, W16은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로 등을 나타냄)와 반응시킴으로써 제조된다.

[0444] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 11에 따라 제조될 수 있다.

[0445] <반응식 11>



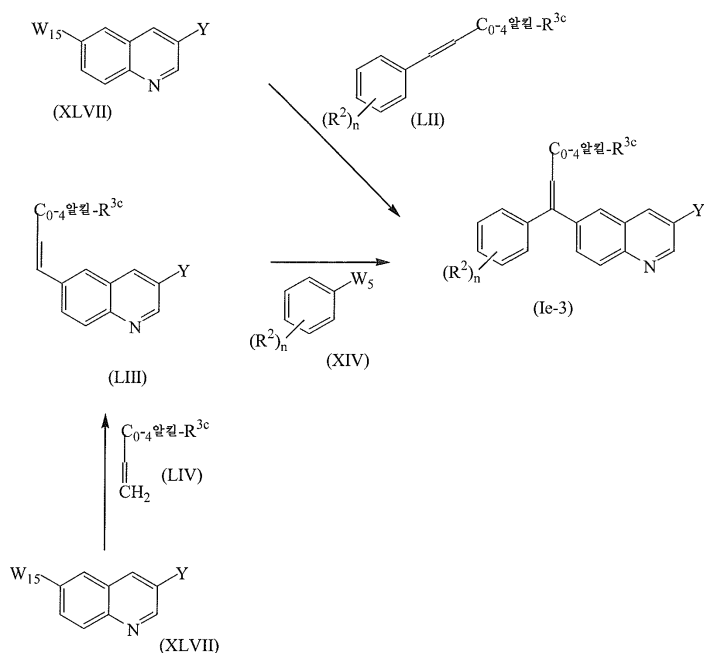
[0446]

[0447] 반응식 11에서, 화학식 XLVII의 중간체는 XLVII의 염화마그네슘 유도체를 제조하기 위한 이소프로필마그네슘 클로라이드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 화학식 LI의 중간체와 반응시킨다. 화학식 XLVII의 중간체는 또한 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 $Pd(Ph_3)_4$, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 톨루엔의 존재 하에 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드와 반

응시켜 화학식 XLVIIa의 중간체를 생성할 수 있으며, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 화학식 XLVIIb의 중간체와 반응시켜 화학식 Ie-2의 화합물을 생성할 수 있다.

[0448] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 12에 따라 제조될 수 있다.

[0449] <반응식 12>

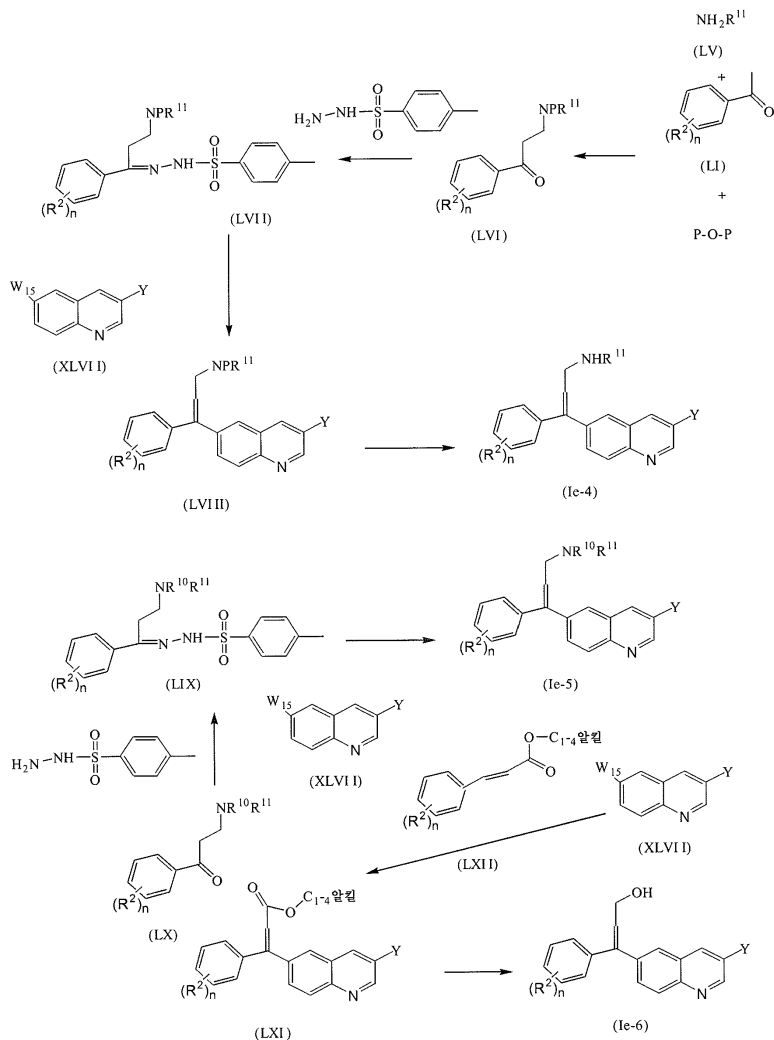


[0450]

[0451] 반응식 12에서, 화학식 XLVII의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 아세트산칼륨, 및 상 전이제로서의 테트라부틸암모늄 브로마이드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 화학식 LII의 중간체와 반응시켜 화학식 Ie-3의 화합물을 제공한다. 화학식 Ie-3의 화합물은 또한 화학식 XLVII의 중간체를 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리-o-톨릴포스핀, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴의 존재 하에 화학식 LIV의 중간체와 반응시킴으로써 화학식 LIII의 중간체를 생성하고, 이는 이어서 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 아세트산칼륨, 및 고체 염기로서의 테트라부틸암모늄 브로마이드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 화학식 XIV의 중간체 (여기서, W_5 는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모를 나타냄)와 반응시킬 수 있다.

[0452] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 13에 따라 제조될 수 있다.

[0453] <반응식 13>



[0454]

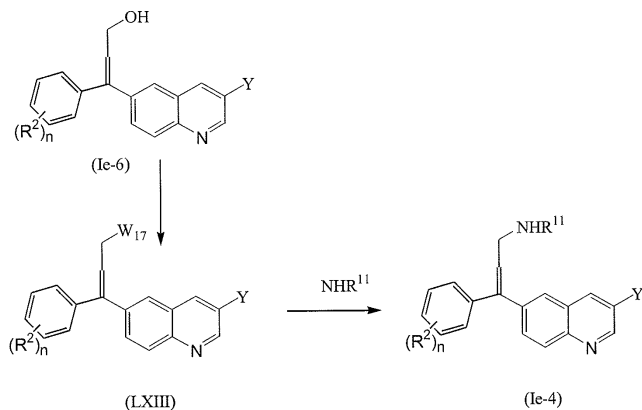
[0455]

반응식 13에서, 바람직하게는 염 형태, 예를 들어 HCl 염 형태의 화학식 LV의 중간체 및 LI은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 파라포름알데히드와 반응시킨 다음, 적합한 보호기 P, 예컨대 예를 들어 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 을 도입하기에 적합한 작용제 P-O-P (여기서, P-O-P는 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-O-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 임)를 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 첨가하여 화학식 LVI의 중간체를 생성하고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 p-톨루엔설폰히드라이드와 추가로 반응시켜 화학식 LVII의 중간체를 제공한다. 이어서, 화학식 LVII의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 리튬 tert-부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 화학식 XLVII의 중간체와 추가로 반응시켜 화학식 LVIII의 중간체를 생성하고, 그의 E 및 Z 이성질체는 적절한 분리 기술, 예컨대 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 화학식 LVIII의 중간체는 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 탈보호에 의해 화학식 Ie-4의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 Ie-5의 화합물은 화학식 LX의 중간체를 적합한 산, 예컨대 예를 들어 염산, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디에틸에테르 및 물의 존재 하에 p-톨루엔설폰히드라이드와 반응시켜 화학식 LIX의 중간체를 생성함으로써 제조되고, 그의 E 및 Z 이성질체는 적절한 분리 기술, 예컨대 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 화학식 LIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 리튬 tert-부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 화학식 XLVII의 중간체와 반응시켜 화학식 Ie-5의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 Ie-6의 화합물은 화학식 LXI의 중간체를 적합한 환원제, 예컨대 예를 들어 디이소부틸알루미늄 히드라이드, 및 적합한 용매,

예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란과 반응시킴으로써 제조된다. 화학식 LXI의 중간체는 화학식 XLVII의 중간체를 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리-*o*-톨릴포스핀, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 화학식 LXII의 중간체와 반응시킴으로써 제조된다. 화학식 LXI의 중간체는 또한 화학식 Ie-1의 화합물을 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 트리에틸포스포노아세테이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0456] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 14에 따라 제조될 수 있다.

[0457] <반응식 14>

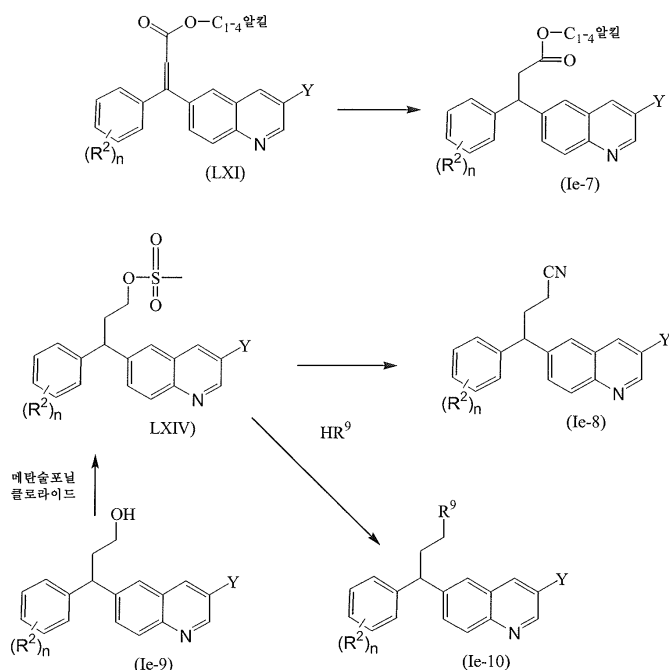


[0458]

[0459] 반응식 14에서, 화학식 Ie-6의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 이탈기 도입제, 예컨대 예를 들어 메탄술포닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 LXIII의 중간체 (여기서, W_{17} 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로를 나타냄)를 생성하고, 이는 이어서 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 NHR^{11} 과 추가로 반응시켜 화학식 Ie-4의 화합물을 제공한다.

[0460] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 15에 따라 제조될 수 있다.

[0461] <반응식 15>



[0462]

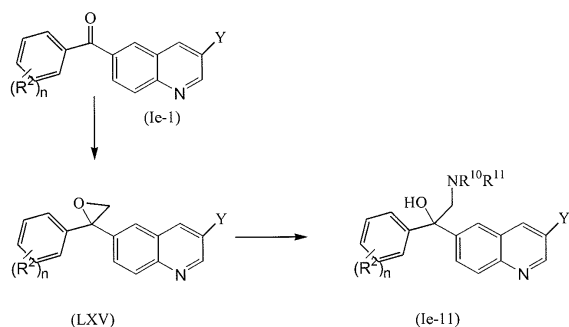
[0463] 반응식 15에서, 화학식 Ie-7의 화합물은 화학식 LXI의 중간체를 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란 및 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 존재 하에 마그네슘과 반응시킴으로써 제조된다. 화학식 Ie-8의 화합물은

화학식 LXIV의 중간체를 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 시안화칼륨과 반응시킴으로써 제조된다. 화학식 LXIV의 중간체는, 화학식 Ie-9의 화합물을 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 메탄술폰닐 클로라이드와 반응시킴으로써 제조된다. Ie-9는 비양성자성 용매, 예컨대 THF 중, 예를 들어 LiAlH₄를 사용하는 Ie-6의 환원에 의해 제조될 수 있다. 화학식 LXIV의 중간체는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 HR⁹와의 반응에 의해 화학식 Ie-10의 화합물로 전환된다.

[0464] 화학식 Ie-7의 화합물은 또한 화학식 Ie-9의 화합물을 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 수소화알루미늄리튬과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0465] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 16에 따라 제조될 수 있다.

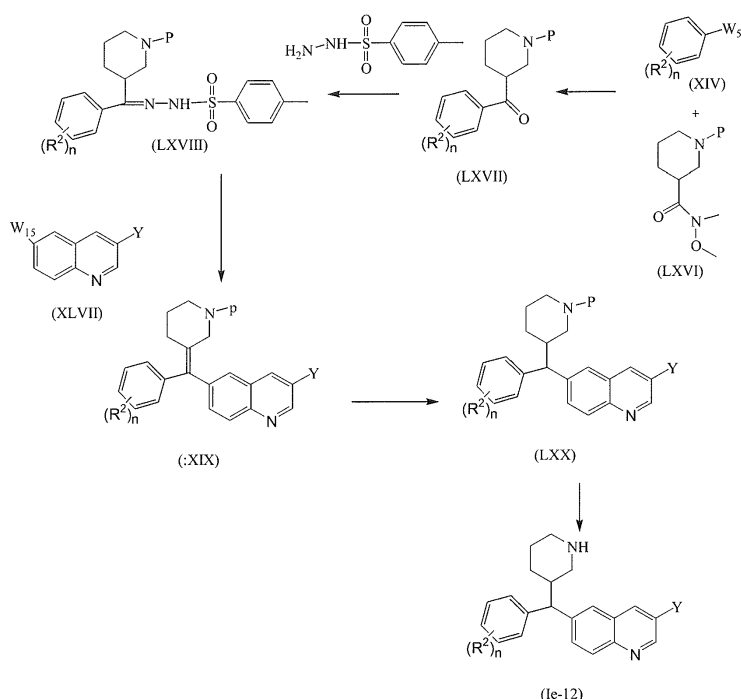
[0466] <반응식 16>



[0467] 반응식 16에서, 화학식 Ie-1의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 칼륨 tert 부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디메톡시메탄 및 디메틸술폭시드의 존재 하에 트리메틸술폭소늄 아이오다이드와 반응시켜 화학식 LXV의 중간체를 생성하고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올 등의 존재 하에 NHR¹⁰R¹¹과의 반응에 의해 화학식 Ie-11의 화합물로 전환될 수 있다.

[0469] 화학식 Ie의 화합물은 또한 하기 반응식 17에 따라 제조될 수 있다.

[0470] <반응식 17>

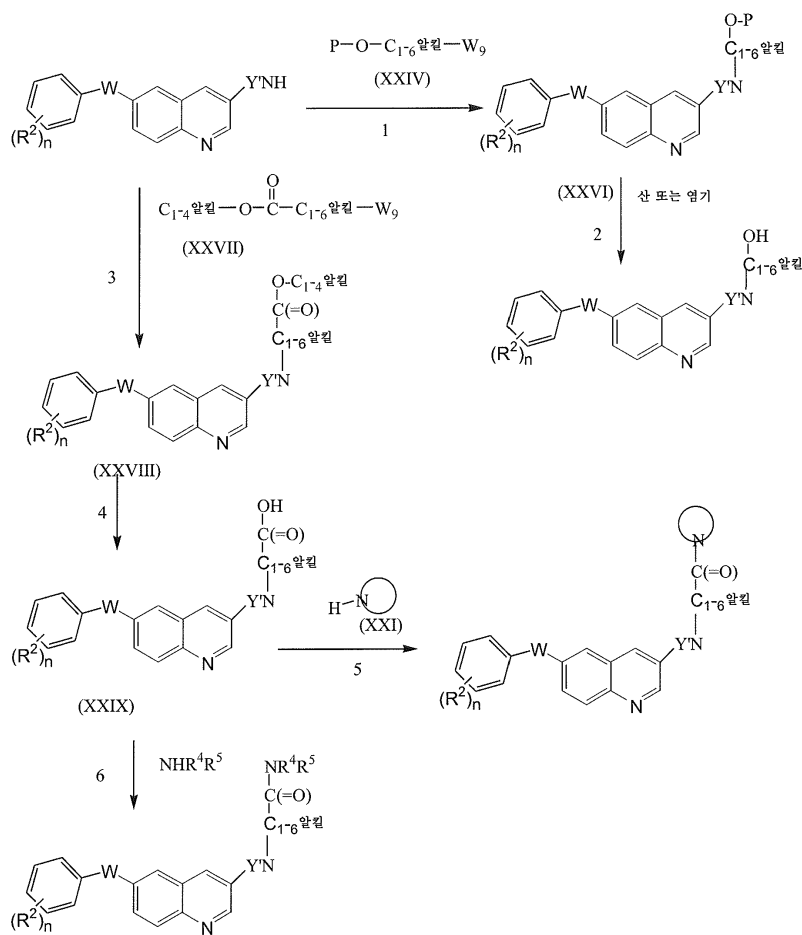


[0471] 반응식 17에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 XIV의 중간체 및 LXVI (여기서, P는 상기 정의된 바와 같은 적합한 보호기를 나타냄)은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 그의 혼합물의 존

재 하에 핵산 중 부틸리튬과 반응시켜 화학식 LXVII의 중간체를 생성하고, 이는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 p-톨루엔술포니다라이드와 추가로 반응시켜 화학식 LXVIII의 중간체를 제공한다. 이어서, 화학식 LXVIII의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 리튬 tert-부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 화학식 XLVII의 중간체와 추가로 반응시켜 화학식 LXIX의 중간체를 생성한다. 이어서, 화학식 LXIX의 중간체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 목탄상 팔라듐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 수소화에 의해 화학식 LXX의 중간체로 전환된다. 이어서, 화학식 LXX의 중간체는 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 적합한 산, 예컨대 예를 들어 염산과의 반응에 의해 화학식 Ie-12의 화합물로 전환될 수 있다.

[0473] 이미 상기 나타낸 바와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 몇몇 상기 기재된 중간체는 상응하는 보호된 화합물을 탈보호함으로써 제조될 수 있다. 다른 보호-탈보호 반응은 하기 반응식 18에 나타낸다.

[0474] <반응식 18>



[0475]

[0476] 반응식 18에서, Y'N 모이어티는 -E-D 모이어티 (여기서, D 고리 모이어티는 질소 원자를 함유함)를 나타낸다. 화학식 I의 화합물 (여기서, R¹은 히드록시C₁₋₆알킬을 나타냄)은 화학식 XXVI의 중간체를 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl 또는 트리플루오로아세트산, 또는 적합한 탈실릴화제, 예컨대 예를 들어 테트라부틸 암모늄 플루오라이드, 및 적합한 용매, 예컨대 알콜, 예를 들어 메탄올 또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 탈보호함으로써 제조될 수 있다 (단계 2). 화학식 XXVI의 중간체는 화학식 I의 화합물 (여기서, R¹은 수소임)을 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨 또는 K₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴의 존재 하에 화학식 XXIV의 중간체 (여기서, W₉는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어

브로모 등을 나타내고, P는 적합한 보호기, 예컨대 예를 들어 -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃ 또는  을 나타냄)와 반

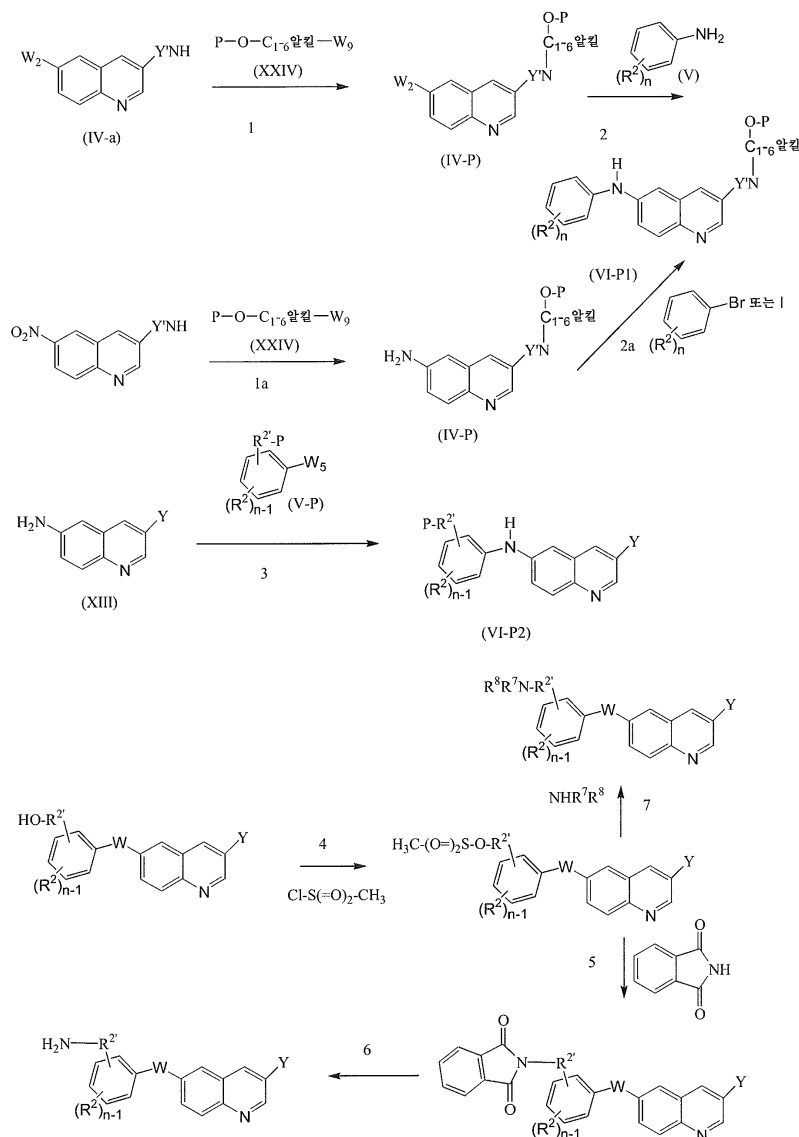
응시킴으로써 제조될 수 있다 (단계 1).

[0477] 화학식 I의 화합물 (여기서, R^1 은 $-C(=O)-R^6$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 R^6 은 질소 원자를 통해 $C(=O)$ 모이어티에 연결된 적절한 질소 함유 고리임)은 화학식 XXIX의 중간체를 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 1-히드록시-벤조트리아졸 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 HCl의 존재 하에 화학식 XXI의 중간체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (단계 5). 화학식 XXIX의 중간체는 화학식 XXVIII의 중간체를 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 물의 존재 하에 LiOH와 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (단계 4). 화학식 XXVIII의 중간체는, 단계 3에 도시된 바와 같이, 적절한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적절한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 화학식 XXVII의 중간체 (여기서, W_9 는 상기 정의된 바와 같음)를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0478] 단계 6은 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 1-히드록시-벤조트리아졸 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 HCl 및 적절한 염기, 예컨대 트리에틸아민, 및 적절한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 NHR^4 와 5 의 반응에 의해 화학식 XXIX의 중간체로부터 출발하는 화학식 I의 화합물의 제조를 도시한다.

[0479] 추가의 보호-탈보호 반응은 또한 하기 반응식 19에 요약된 바와 같이 이용될 수 있다.

[0480] <반응식 19>



[0481]

[0482] 반응식 19에서, 하기 반응 조건이 적용된다:

[0483] 1 : 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적절한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의

존재 하에.

[0484] 2 : 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡사이드, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀], 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸에테르의 존재 하에.

[0485] 1a : 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에, 이어서 적합한 알콜 중에서 H_2 및 라니 니켈을 사용한 환원.

[0486] 2a : 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡사이드, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀], 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸에테르의 존재 하에.

[0487] 3 : 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡사이드, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀], 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸에테르의 존재 하에.

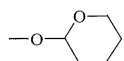
[0488] 4 : 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에.

[0489] 5 : 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1-메틸-2-피롤리디논의 존재 하에.

[0490] 6 : 히드라진 1수화물, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에.

[0491] 7 : 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에.

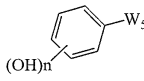
[0492] 조건 및 분자의 부분에 대해 보호기가 적절할 수 있다는 것을 인지하는 것이 당업자의 지식 내에 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, R^1 치환기 또는 D 모이어티 상의 보호기, 또는 R^3 치환기 또는 R^2 치환기 상의 보호기, 또는 그의 조합. 당업자는 또한 가장 실현가능한 보호기, 예컨대 예를 들어 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 알킬 또는



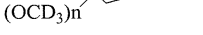
또는 $O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ 또는 $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$ 을 인지할 수 있는 것으로 여겨진다. 당업자는 또한 가장 실현가능한 탈보호 반응 조건, 예컨대 예를 들어 적합한 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산, 염산 또는 적합한 염, 예컨대 예를 들어 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 인지하는 것이 가능한 것으로 여겨진다. 또한 이하에 실험 부분에 기재된 실시예가 여기서 언급된다.

[0493] 당업자는 또한 R^1 이 $C(=O)$ -모르폴리닐을 나타내는 경우에, 상기 R^1 이 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-SO_2-4$ -메틸페닐로부터 제조될 수 있다는 것을 인지할 수 있는 것으로 여겨진다. 또는 R^1 이 $-NH-C(=O)$ -모르폴리닐을 나타내는 경우에, 상기 R^1 은 모르폴린, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1-메틸-2-피롤리디논의 존재 하에 $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 으로부터 제조될 수 있다. 또는 R^1 이 히드록실 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_2-CH_2-OH$ 를 나타내는 경우에, 상기 R^1 은 헥산 중 Dibal-H 1M, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 상응하는 알콕시카르보닐 중간체, 예를 들어 $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$ 으로부터 제조될 수 있다.

[0494] 본 발명은 또한 중수소화 화합물을 포함한다. 이들 중수소화 화합물은 합성 과정 동안 적절한 중수소화 중간체

를 사용함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 IV-a의 중간체  은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산세슘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 아이오도메탄-D3과의 반응에



의해 화학식 IV-b의 중간체  으로 전환될 수 있다.

- [0495] 화학식 I의 화합물은 또한 당업계에 공지된 반응 또는 관능기 변환을 통해 서로 전환될 수 있다.
- [0496] 예를 들어, R^1 이 테트라히드로피라닐을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄, 디옥산 또는 알콜, 예를 들어 메탄올, 이소프로판올 등의 존재 하에 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl 또는 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해 R^1 이 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0497] R^1 또는 R^3 이 모노할로알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 임의로 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민 또는 K_2CO_3 또는 수소화나트륨의 존재 하에, 및 임의로 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드 또는 1-메틸-2-피롤리디논의 존재 하에 화학식 XXI의 중간체와의 반응에 의해, R^1 또는 R^3 이 화학식 XXI의 중간체에 의해 상기 정의된 바와 같은 고리 모이어티로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고 질소 원자에 의해 C_{1-6} 알킬 모이어티에 연결된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0498] R^1 또는 R^3 이 C_{1-6} 알킬-OH를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 및 촉매량의 알콜, 예컨대 예를 들어 에탄올의 존재 하에 디에틸아미노황 트리플루오라이드와의 반응에 의해, R^1 또는 R^3 이 C_{1-6} 알킬-F를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 마찬가지로, R^1 또는 R^3 이 R^6 또는 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 또는 R^9 가 OH로 치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 디에틸아미노황 트리플루오라이드와의 반응에 의해, R^1 또는 R^3 이 R^6 또는 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 또는 R^9 가 F로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0499] R^1 또는 R^3 이 R^6 또는 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 또는 R^9 가 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 $LiAlH_4$ 와의 반응에 의해, R^1 또는 R^3 이 R^6 또는 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 또는 R^9 가 $-CH_2-OH$ 로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0500] R^3 이 1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 히드라진 1수화물과의 반응에 의해, R^3 이 아미노로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0501] R^1 또는 R^3 이 아미노로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 $C1-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬과의 반응에 의해, R^1 또는 R^3 이 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0502] R^1 또는 R^3 이 할로로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 매우 과량의 아미노를 사용하거나 또는 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴, N,N-디메틸아세트아미드 또는 1-메틸-피롤리디논의 존재 하에 NHR^4R^5 또는 $NHR^{10}R^{11}$ 과의 반응에 의해, R^1 또는 R^3 이 NR^4R^5 또는 $NR^{10}R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0503] R^1 이 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨 또는 K_2CO_3 또는 트리에틸아민 또는 4-디메틸아미노-피리딘 또는 디이소프로필아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 또는 디클로로메탄의 존재 하에 폴리할로 C_{1-6} 알킬-W 또는 폴리히드록시 C_{1-6} 알킬-W 또는 C_{1-6} 알킬-W 또는 $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 또는 $W-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬 (여기서, W는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어

할로, 예를 들어 브로모 등을 나타냄)과의 반응에 의해, R^1 이 폴리할로 C_{1-6} 알킬 또는 폴리히드록시 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 또는 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 또는 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

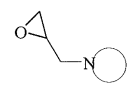
[0504]

R^1 이 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 $W-C_{1-6}$ 알킬-O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)과의 반응에 의해, 및 이어서 적합한 탈실릴화제, 예컨대 테트라부틸 암모늄 플루오라이드와의 반응에 의해, R^1 이 C_{1-6} 알킬-OH를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0505]

R^1 이 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 C_{1-6} 알킬-비닐술폰과의 반응에 의해, 또는 적합한 탈양성자화제, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디메틸포름아미드의 존재 하에 C_{1-6} 알킬-2-브로모에틸술폰과의 반응에 의해, R^1 이 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 에틸을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0506]

R^1 이 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 와의 반응에 의해, R^1 이 $-CH_2-CHOH-$ 을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있으며, 여기서 은 R^6 의 정의 내에서 적합한 질소 함유 고리를 나타낸다.

[0507]

R^1 이 R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 이 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환되거나 또는 R^3 이 R^9 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^9 가 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 로 치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산, 아세토니트릴 또는 알콜, 예를 들어 이소프로필알콜과의 반응에 의해, R^6 또는 R^9 가 비치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^1 이 R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 이 $-CH_2-OH$ 로 치환된 질소 원자를 포함하는 고리 모이어티이거나, 또는 R^3 이 R^9 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^9 가 $-CH_2-OH$ 로 치환된 질소 원자를 포함하는 고리 모이어티인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 수산화나트륨과의 반응에 의해, R^6 또는 R^9 가 비치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0508]

R^1 이 R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나 또는 R^3 이 R^9 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 또는 상기 R^9 가 비치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 $W-C_{1-6}$ 알킬 (여기서, W는 상기 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해, 상기 R^6 또는 상기 R^9 가 C_{1-6} 알킬로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0509]

R^1 또는 R^3 이 히드록시 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 데스-마르틴(dess-Martin)-피아이오디안과의 반응에 의해, 상응하는 카르보닐 화합물로 전환될 수 있다.

[0510]

R^1 이 R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나 또는 R^3 이 R^9 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 또는 상기 R^9 가 C_{1-6} 알킬-할로로 치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 물 또는 알콜, 예를 들어

에탄올의 존재 하에 시안화나트륨과의 반응에 의해, 상기 R^6 또는 상기 R^9 가 C_{1-6} 알킬-CN으로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0511] R^1 이 R^6 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^6 이 비치환되거나, 또는 R^3 이 R^9 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 상기 R^9 가 비치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 포름알데히드 또는 아세톤 및 $NaBH_3CN$ 과의 반응에 의해, R^6 또는 R^9 가 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0512] R^1 이 OH로 치환된 R^6 치환기를 함유하거나 또는 R^3 이 OH로 치환된 R^9 치환기를 함유하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 $W-C_{1-6}$ 알킬과의 반응에 의해, R^6 또는 R^9 치환기가 C_{1-6} 알킬옥시로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0513] R^1 이 C_{1-6} 알킬옥시로 치환된 R^6 치환기를 함유하거나 또는 R^3 이 C_{1-6} 알킬옥시로 치환된 R^9 치환기를 함유하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 산, 예컨대 예를 들어 염산과의 반응에 의해, R^6 또는 R^9 치환기가 -OH로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0514] R^1 이 할로로 치환된 R^6 치환기를 함유하거나 또는 R^3 이 할로로 치환된 R^9 치환기를 함유하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1-메틸-피롤리딘은 중 $NHR^{14,15}$ 와의 반응에 의해, R^6 또는 R^9 치환기가 $-NR^{14,15}$ 로 치환된 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0515] R^3 이 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 LiOH와의 반응에 의해, R^3 이 COOH로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이 COOH로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 상기 화학식 I의 화합물은 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 HCl 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 $NH(Si(CH_3)_3)_2$ 또는 $MeNH_3^+Cl^-$ 또는 $NHR^{10,11}$ 과의 반응에 의해, R^3 이 $-C(=O)-NH_2$ 또는 $-C(=O)-NHCH_3$ 또는 $-C(=O)NR^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 톨루엔 및 헵탄의 존재 하에 N_2 하에 에틸렌디아민 및 트리메틸알루미늄과의 반응에 의해, R^3 이 4,5-디히드로-1H-이미다졸릴로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이 COOH로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 또한 카르보닐디이미다졸, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 디메틸히드록실아민과의 반응에 의해, R^3 이 $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0516] R^3 이  로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 산, 예컨대 예를 들어 트리플루오로아세트산, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 물과의 반응에 의해, R^3 이 2개의 OH로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이  로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 이들 화학식 I의 화합물은 또한 임의로 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨 또는 Na_2CO_3 또는 트리에틸아민, 적합한 부가제, 예컨대 예를 들어 KI의 존재 하에, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또

는 알콜, 예를 들어 1-부탄올 또는 에탄올의 존재 하에, 임의로 염 형태의 $\text{NH}_2\text{R}^{10,11}$, 예컨대 예를 들어 $\text{NHR}^{10,11+}\text{Cl}^-$ 과의 반응에 의해, R^3 이 OH 및 $\text{NR}^{10,11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0517] R^3 이 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 아이오도메탄 및 Mg 분말과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0518] R^3 이 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란 중 LiAlH_4 와의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{OH}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0519] R^3 이 $-\text{OH}$ 로 치환된 C_{1-5} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

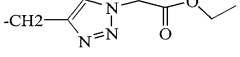
[0520] R^3 이 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 과망가니즈산칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세톤 또는 물과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

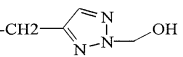
[0521] R^3 이 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 피리딘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 히드록실아민과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})=\text{N}-\text{OH}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0522] R^3 이 NH_2 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 1-히드록시-벤조트리아졸 및 1-(3-디메틸아미노)프로필)카르보디이미드의 존재 하에, 임의로 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 상응하는 COOH 유사체, 예를 들어 R^6-COOH 또는 $\text{CF}_3-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{COOH}$ 등과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 으로 또는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 또는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{폴리히드록시}\text{C}_{1-6}$ 알킬로 또는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{폴리할로}\text{C}_{1-6}$ 알킬로 또는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{폴리히드록시폴리할로}\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이 NH_2 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 상기 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에, 트리플루오로아세트산 무수물과의 반응에 의해, R^3 이 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이 NH_2 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 상기 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 디옥산의 존재 하에, 폴리할로 C_{1-6} 알킬-W (여기서, W는 상기 정의된 바와 같음), 예를 들어 아이오도-2-플루오로에탄과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{NH}-\text{폴리할로}\text{C}_{1-6}$ 알킬, 예를 들어 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. R^3 이 NH_2 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 상기 화학식 I의 화합물은 또한 적합한 환원제, 예컨대 예를 들어 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 적합한 산, 예컨대 예를 들어 아세트산, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1,2-디클로로에탄의 존재 하에 적절한 R^6 과의 반응에 의해, R^3 이 $-\text{NH}-\text{R}^6$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 여기서 R^6 이 예를 들어 옥세탄을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전

환될 수 있다.

[0523] R^3 이 시아노로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸 포름아미드의 존재 하에 아지드화나트륨 및 $NH_4^+Cl^-$ 와의 반응에 의해, R^3 이 테트라졸릴로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0524] R^3 이 $-CH_2-C\equiv CH$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 CuI 및 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 디이소프로필아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 에틸 아지도아세테이트와의 반응에 의해, R^3 이 을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0525] R^3 이 $-CH_2-C\equiv CH$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 $CuSO_4$ 및 L 아스코르브산 나트륨, 적합한 산, 예컨대 예를 들어 아세트산, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 아지드화나트륨 및 포름알데히드와의 반응에 의해, R^3 이 을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0526] R^3 이 C_{2-6} 알킬닐을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 적합한 조촉매, 예컨대 CuI, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디메틸술폰의 존재 하에 $W-R^9$ (여기서, W는 상기 정의된 바와 같음)와의 반응에 의해, R^3 이 R^9 로 치환된 C_{2-6} 알킬닐을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0527] R^3 이 할로로 치환된 R^9 를 포함하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 1-메틸-2-피롤리디논의 존재 하에 $NHR^{14,15}$ 와의 반응에 의해, R^3 이 $-NR^{14,15}$ 로 치환된 R^9 를 포함하는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0528] R^3 이 C_{2-6} 알킬닐을 포함하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 목탄상 팔라듐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸아세테이트의 존재 하에, R^3 이 C_{2-6} 알킬을 포함하는 것인 화학식 I의 화합물로 수소화될 수 있다.

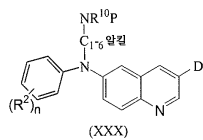
[0529] R^3 이 C_{2-6} 알킬닐을 포함하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 린들라(Lindlar) 촉매, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸아세테이트의 존재 하에, R^3 이 C_{2-6} 알케닐을 포함하는 것인 화학식 I의 화합물로 수소화될 수 있다.

[0530] R^3 이 $-P(=O)(OC_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 브로모트리메틸실란과의 반응에 의해, R^3 이 $-P(=O)(OH)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

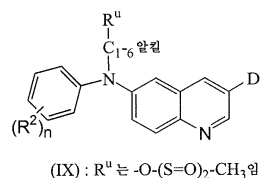
[0531] R^9 치환기가 =O로 치환된 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란 중 적합한 환원제, 예컨대 예를 들어 $LiAlH_4$ 와의 반응에 의해, 상응하는 환원된 R^9 치환기로 전환될 수 있다.

[0532] R^3 이 $-NHR^{10}$ 을 포함하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴의 존재 하에 상응하는 $W-(C=O)-$ 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 (여기서, W는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로 등을 나타냄)과의 반응에 의해, R^3 이 $-NR^{10}-(C=O)-$ 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 포함하는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

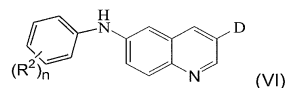
- [0533] R^3 이 NR^{10} (벤질)로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 1-클로로에틸클로로포르메이트와의 반응에 의해, R^3 이 NHR^{10} 으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0534] R^1 이 비치환된 피페리딘을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 아이오도메탄과의 반응에 의해, R^1 이 1-메틸-피페리딘을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0535] R^1 이 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세토니트릴의 존재 하에 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬-W (여기서, W는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등을 나타냄)와의 반응에 의해, R^1 이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0536] R^2 가 할로, 예를 들어 브로모를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 $Pd_2(dba)_3$, 및 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 시안화아연과의 반응에 의해, R^2 가 시아노를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0537] 시아노인 상기 R^2 치환기는 NH_3 및 니켈의 존재 하에 수소화에 의해 $-CH_2-NH_2$ 로 전환될 수 있다.
- [0538] R^2 가 $-OCH_3$ 을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 삼브로민화붕소와의 반응에 의해, R^2 가 $-OH$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0539] R^2 가 $-OH$ 를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 메틸 아이오딘과의 반응에 의해, R^2 가 $-OCH_3$ 을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0540] R^2 가 수소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물은 트리플루오로아세트알데히드 메틸 헤미케탈과의 반응에 의해, R^2 가 $-CHOH-CF_3$ 을 나타내는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0541] R^{3a} 및 R^{3b} 가 함께 =O를 형성하는 것인 화학식 I의 화합물은 적합한 환원제, 예컨대 예를 들어 수소화붕소나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에, R^{3a} 가 히드록실이고, R^{3b} 가 수소인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0542] R^{3a} 및 R^{3b} 가 함께 =O를 형성하는 것인 화학식 I의 화합물은 또한 디에틸 시아노메틸포스포네이트, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 R^{3a} 및 R^{3b} 가 함께 =CN을 형성하는 것인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 생성된 화합물은 피리딘/메탄올 중 수소화붕소나트륨의 존재 하에, R^{3a} 가 $-CH_2-CN$ 또는 $-CH_2-C(=O)-NH_2$ 이고, R^{3b} 가 수소인 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0543] 전환 반응을 위해, 또한 하기 실험 부분에 기재된 실시예가 언급된다.
- [0544] 본 발명의 추가 측면은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법이며, 방법은 다음을 포함한다:
- [0545] (i) 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl 또는 트리플루오로아세트산의 존재 하에 P가 적합한 보호기, 예컨대 예를 들어 부틸옥시카르보닐-기 ($-CO_2C(CH_3)_3$)인 화학식 XXX의 화합물의 탈보호;



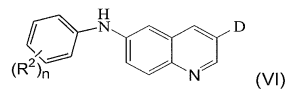
또는



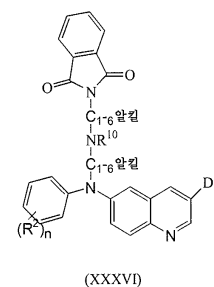
(iii) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드의 존재 하에 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 보호된 형태와 화학식 W₆-C₁₋₆알킬-NR¹⁰P의 화합물 (여기서, P는 적합한 보호기를 나타내고, W₆은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등, 또는 -O-S(=O)₂-CH₃을 나타냄)과의 반응, 이어서 P의 제거 및 임의로, 존재하는 임의의 추가 보호기의 제거; 또는



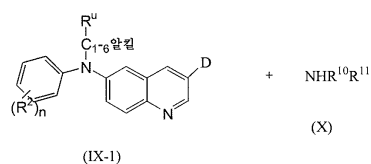
(iv) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수소화나트륨, 및 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드의 존재 하에 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 보호된 형태와 화학식 W₆-C₁₋₆알킬-NHR¹⁰의 화합물 (여기서, W₆은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등, 또는 -O-S(=O)₂-CH₃을 나타냄)과의 반응 (또는 이 유형의 반응은 또한 적합한 상 전이제, 예컨대 예를 들어 테트라부틸암모늄 브로마이드, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 수산화칼륨, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 2-메틸-테트라히드로푸란 및 물의 존재 하에 수행될 수 있음);



(v) 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 하기 화학식 XXXVI의 화합물과 히드라진과의 반응;

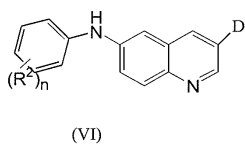


(vi) 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴의 존재 하에 하기 화학식 IX-1의 화합물 (여기서, R^u는 -O-S(=O)₂-CH₃을 나타냄)과 하기 화학식 X의 중간체와의 반응;



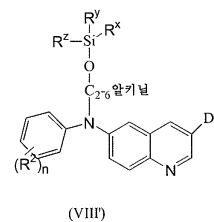
[0556]

[0557] (vii) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaH, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 하기 화학식 VI의 화합물과 화학식 W₁₁-R^{3b}의 중간체 (여기서, R^{3b}는 임의로 치환된 C₂₋₆알킬닐을 나타내고, W₁₁은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로, 또는 -O-S(=O)₂-CH₃을 나타냄)와의 반응;



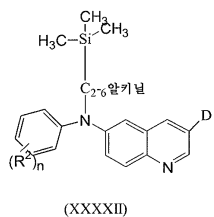
[0558]

[0559] (viii) 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 하기 화학식 VIII'의 화합물 (여기서, R^x 및 R^y는 C₁₋₄알킬을 나타내고, R^z는 C₁₋₄알킬 또는 페닐을 나타냄)과 적합한 산, 예컨대 예를 들어 트리플루오로아세트산과의 반응;



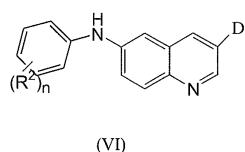
[0560]

[0561] (viii) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 존재 하에 하기 화학식 XXXXII의 화합물의 탈보호;



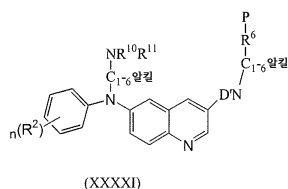
[0562]

[0563] (ix) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리-N-부틸포스핀, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 아세트니트릴의 존재 하에 하기 화학식 VI의 화합물과 디(C₁₋₆알킬)비닐포스페이트와의 반응;



[0564]

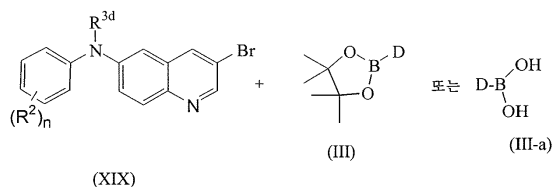
[0565] (x) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 존재 하에 하기 화학식 XXXXI의 화합물 (여기서, D'N 모이어티는 D 모이어티를 나타내고, 여기서 D 모이어티는 질소 원자를 함유함)의 탈보호;



[0566]

[0567]

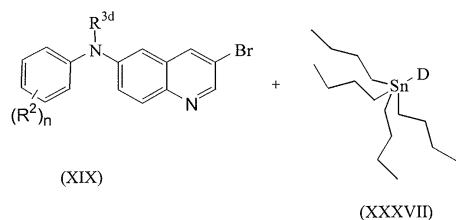
(xi) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐 또는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0)), 적합한 리간드, 예컨대 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 Na_2CO_3 또는 K_3PO_4 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 또는 디옥산 또는 물의 존재 하에 하기 화학식 XIX의 화합물과 하기 화학식 III 또는 IIIa의 화합물과의 반응;



[0568]

[0569]

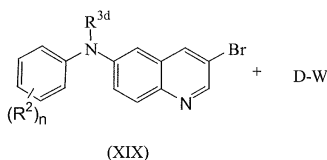
(xi-1) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 톨루엔의 존재 하에 하기 화학식 XIX의 화합물과 하기 화학식 XXXVII의 화합물과의 반응;



[0570]

[0571]

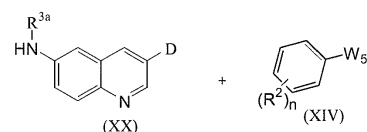
(xi-2) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐, 에틸마그네슘 클로라이드, 염화아연 (반응성 유기금속 중을 계내 생성함), 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 하기 화학식 XIX의 화합물과 D-W (여기서, W는 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모, 아이오다이드 등을 나타냄)와의 반응;



[0572]

[0573]

(xii) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II) 또는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (트리스(디벤질리덴 아세톤) 디팔라듐 (0)), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스피노-트리스-이소프로필-비페닐 또는 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스핀], 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 소듐 tert-부톡시드, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸에테르의 존재 하에 하기 화학식 XX의 화합물 (여기서, R^{3a} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타냄)과 하기 화학식 XIV의 화합물과의 반응;

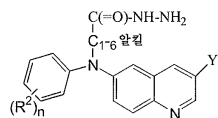


[0574]

[0575]

(xiii) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 NaHCO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 물 또는 디옥산의 존재 하에 하기 화학식 XXXI의 화합물과 $\text{W}_8\text{-CN}$ (여기서, W_8 은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모를

나타냄)과의 반응;

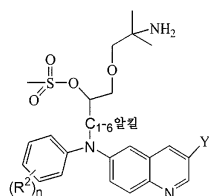


(XXXI)

[0576]

[0577]

(xiv) 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재 하에 하기 화학식 XXXV의 화합물과 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민 및 트리에틸아민과의 반응;

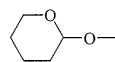


(XXXV)

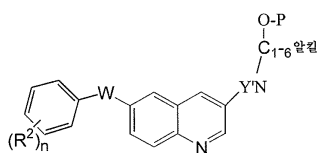
[0578]

[0579]

(xv) 적합한 산, 예컨대 예를 들어 HCl 또는 트리플루오로아세트산, 또는 적합한 탈실릴화제, 예컨대 예를 들어 테트라부틸 암모늄 플루오라이드, 및 적합한 용매, 예컨대 알콜, 예를 들어 메탄올 또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 하기 화학식 XXVI의 화합물 (여기서, P는 적합한 보호기, 예컨대 예를 들어 -O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) 또는



을 나타내고, Y'N은 -E-D 모이어티를 나타내고, 여기서 D 고리 모이어티는 질소 원자를 함유함)의 탈 보호;

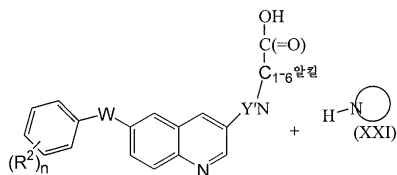


(XXVI)

[0580]

[0581]

(xvi) 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 1-히드록시-벤조트리아졸 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 HCl의 존재 하에 하기 화학식 XXIX의 화합물 (여기서, Y'N은 -E-D 모이어티를 나타내고, 여기서 D 고리 모이어티는 질소 원자를 함유함)과 하기 화학식 XXI의 화합물과의 반응;

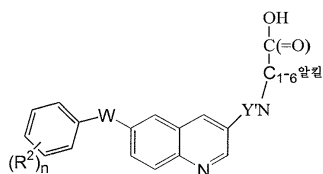


(XXIX)

[0582]

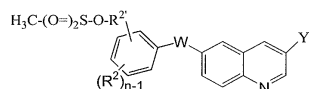
[0583]

(xvii) 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 1-히드록시-벤조트리아졸 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 HCl, 및 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디클로로메탄의 존재 하에 하기 화학식 XXIX의 화합물 (여기서, Y'N은 -E-D 모이어티를 나타내고, 여기서 D 고리 모이어티는 질소 원자를 함유함)과 NHR^{4,5} R'와의 반응;

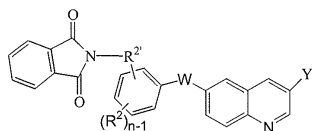


(XXIX)

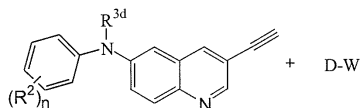
(xviii) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 K_2CO_3 , 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 하기 화합물과 NHR^7R^8 과의 반응;



(xviii) 히드라진 1수화물, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 하기 화합물의 탈보호;

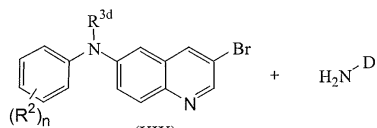


(xix) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 및 아이오딘화구리, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 및 아세트니트릴의 존재 하에 하기 화학식 XLI의 화합물과 D-W와의 반응;



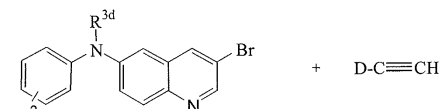
(XLI)

(xx) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 (트리스(디벤질리텐아세톤) 디팔라듐 (0)), 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 탄산세슘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산의 존재 하에 하기 화학식 XIX의 화합물과 $D-NH_2$ 와의 반응;



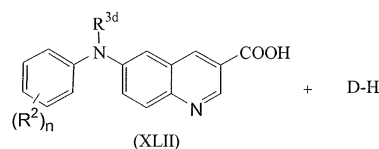
(XIX)

(xxi) 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 및 아이오딘화구리, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 트리페닐포스핀, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 하기 화학식 XIX의 화합물과 $D-C\equiv CH$ 와의 반응;



(XIX)

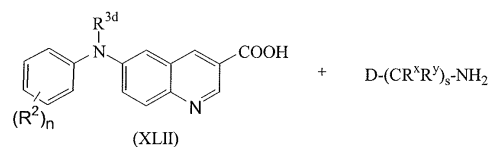
(xxii) 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재 하에 하기 화학식 XLII의 화합물과 D-H와의 반응;



[0596]

[0597]

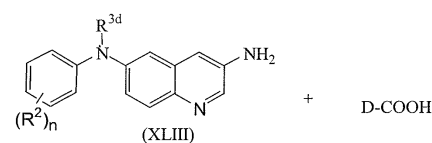
(xxiii) 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재 하에 하기 화학식 XLII의 화합물과 D-(CR^xR^y)_s-NH₂와의 반응;



[0598]

[0599]

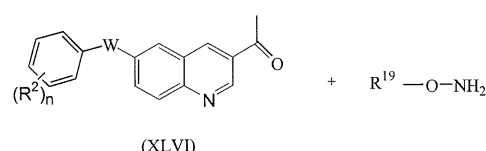
(xxiv) 적합한 펩티드 커플링 시약, 예컨대 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재 하에 하기 화학식 XLIII의 화합물과 D-COOH와의 반응;



[0600]

[0601]

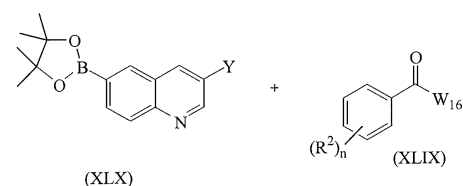
(xxv) 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 피리딘, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올의 존재 하에 하기 화학식 XLVI의 화합물과 R¹⁹-O-NH₂와의 반응;



[0602]

[0603]

(xxvi) 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 적합한 염기, 예컨대 예를 들어 Na₂CO₃, 및 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸란의 존재 하에 하기 화학식 XLX의 화합물과 하기 화학식 XLIX의 화합물 (여기서, W₁₆은 적합한 이탈기, 예컨대 예를 들어 할로, 예를 들어 브로모 등을 나타냄)과의 반응



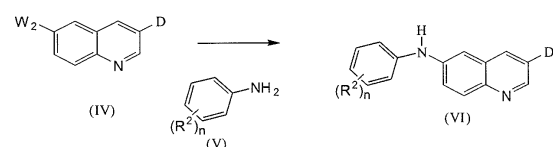
[0604]

[0605]

(식 중, 변수는 본원에 정의된 바와 같음); 및 임의로 이후에 화학식 I의 하나의 화합물의 화학식 I의 또 다른 화합물로의 전환.

[0606]

추가 실시양태는 다음과 같은 화학식 VI의 화합물의 합성 방법이다:



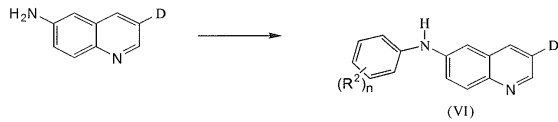
[0607]

[0608]

화학식 IV의 화합물은 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 아세트산팔라듐 (II), 적합한 염기, 예컨대 소듐 tert-부톡시드 또는 Cs₂CO₃, 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐포스

핀], 및 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 및 물의 존재 하에 화학식 V의 중간체와 반응시킨다.

[0609] 추가 실시양태는 하기와 같은 화학식 VI의 화합물의 합성 방법이다.

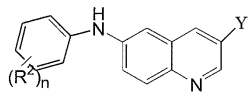


[0610]

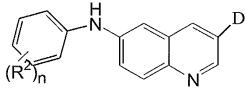
[0611] 6-아미노퀴놀린 유도체는 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0), 적합한 염기, 예컨대 Cs_2CO_3 , 적합한 리간드, 예컨대 예를 들어 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 또는 크산트포스의 존재 하에 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 예를 들어 2-메틸-2-프로판올 중에서 할로페닐 유도체, 예컨대 브로모 또는 아이오도 페닐 유도체와 반응시켜 화학식 VI의 중간체를 생성한다.

[0612] 추가 실시양태에서, 본 발명은 신규 중간체를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 신규 중간체를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VI 또는 화학식 IX의 신규 중간체를 제공한다.

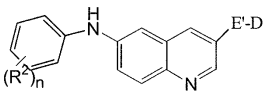
[0613] 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다.



또는



또는



[0614]

[0615] 상기 식에서, E'는 $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_n-$, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알켄디일, R^{22} 로 임의로 치환된 C_{2-4} 알킨디일, $-\text{CO}-$, $(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-$, $-\text{O}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-$, $(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{S}(\text{O})_m-$, $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{CO}-\text{NR}^{22}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ 또는 $-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-\text{NR}^{22}-\text{CO}-(\text{CR}^{22}\text{R}^{23})_s-$ 를 나타내고;

[0616] 여기서, Y, D, R^2 및 n은 상기 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0617] 본 화합물의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 유도체

[0618] 본 섹션에서, 본원의 모든 다른 섹션에서와 같이, 문맥에서 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I에 대한 지칭은 본원에 정의된 바와 같은 그의 다른 모든 하위군, 선호사항, 실시양태 및 실시예에 대한 지칭을 포함한다.

[0619] 달리 명시되지 않는 한, 특정한 화합물에 대한 지칭은 또한, 예를 들어, 하기에 논의된 바와 같은, 그의 이온 형태, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태; 바람직하게는, 그의 이온 형태, 또는 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물; 보다 바람직하게는, 그의 이온 형태, 또는 염 또는 호변이성질체 또는 용매화물 또는 보호된 형태, 보다 더 바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 용매화물을 포함한다. 다수의 화학식 I의 화합물은 염, 예를 들어 산 부가염, 또는 특정 경우에 유기 및 무기 염기의 염, 예컨대 카르복실레이트, 술포네이트 및 포스페이트 염의 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 염은 본 발명의 범주 내에 있으며, 화학식 I의 화합물에 대한 지칭은 화합물의 염 형태를 포함한다. "유도체"에 대한 언급이 그의 이온 형태, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태에 대한 지칭을 포함하는 것으로 인지될 것이다.

[0620] 본 발명의 한 측면에 따르면, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용

매화물이 제공된다. 본 발명의 추가 측면에 따르면, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 염 또는 용매 화물이 제공된다. 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군에 대한 지칭은 그의 범주 내에 상기 화합물의 염 또는 용매화물 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드를 포함한다.

[0621] 본 발명의 화합물의 염 형태는 전형적으로 제약상 허용되는 염이고, 제약상 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19]에 기재되어 있다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 염은 또한 중간체 형태로서 제조될 수 있으며, 이는 이어서 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 정제 또는 분리에서 유용할 수 있는 이러한 제약상 허용되지 않는 염 형태는 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0622] 본 발명의 염은 통상의 화학적 방법, 예컨대 문헌 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유한 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 사용된다. 본 발명의 화합물은 염이 형성되는 산의 pKa에 따라 모노- 또는 디-염으로 존재할 수 있다.

[0623] 산 부가염은 매우 다양한 산, 무기 및 유기 산 둘 다로 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히프르산, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 이세티온산, 락트산 (예를 들어, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산), 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌술폰산 (예를 들어, 나프탈렌-2-술폰산), 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, 톨루엔술폰산 (예를 들어, p-톨루엔술폰산), 운데실렌산 및 발레르산, 뿐만 아니라 아실화 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 군으로부터 선택된 산으로 형성된 염을 포함한다.

[0624] 염의 한 특정한 군은 아세트산, 염산, 아이오딘화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산 (메실레이트), 에탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성된 염으로 이루어져 있다. 산 부가염의 또 다른 군은 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 시트르산, DL-락트산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 히프르산, 염산, 글루탐산, DL-말산, 메탄술폰산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산 및 타르타르산으로부터 형성된 염을 포함한다.

[0625] 화합물이 음이온성이거나, 또는 음이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어, -COOH는 -COO⁻일 수 있음)를 갖는 경우에, 염은 적합한 양이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na⁺ 및 K⁺, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca²⁺ 및 Mg²⁺, 및 다른 양이온, 예컨대 Al³⁺를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온 (즉, NH₄⁺) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0626] 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민, 뿐만 아니라 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 유래된 이온이다. 통상의 4급 암모늄 이온의 예는 N(CH₃)₄⁺이다.

[0627] 화학식 I의 화합물이 아민 관능기를 함유하는 경우에, 이는 예를 들어 당업자에게 널리 공지되어 있는 방법에 따른 알킬화제와의 반응에 의해 4급 암모늄 염을 형성할 수 있다. 이러한 4급 암모늄 화합물은 화학식 I의 범

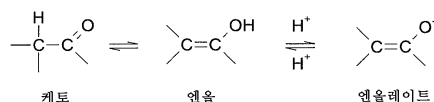
주 내에 있다. 아민 관능기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 아민 관능기를 함유하는 화학식 I의 화합물에 대한 본원에서의 지칭은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 여러 개의 아민 관능기를 함유하는 경우에, 1개 또는 1개 초과 질소 원자를 산화시켜 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정한 예는 3급 아민 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드이다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산 (예를 들어, 퍼옥시카르복실산)으로 처리하여 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 보다 구체적으로, N-옥시드는 아민 화합물을 예를 들어, 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 m-클로로퍼옥시벤조산 (MCPBA)과 반응시키는 문헌 [L. W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514)]의 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0628] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 물과의 용매화물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자와의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가 가능할 것이다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물을 둘 다 포괄하는 것으로 의도된다. 적합한 용매화물의 비제한적 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민 등과 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 이들이 용액 중에 있는 동안에 그의 생물학적 효과를 발휘할 수 있다.

[0629] 용매화물은 제약 화학 분야에 널리 공지되어 있다. 이는 물질의 제조 방법에 대해 중요한 것일 수 있으며 (예를 들어, 물질의 정제, 물질의 저장 (예를 들어, 그의 안정성) 및 물질의 취급 용이성과 관련하여), 종종 화학적 합성의 단리 또는 정제 단계의 일부로서 형성된다. 당업자는 표준 기술 및 장기간 이용되어 온 기술을 이용하여, 주어진 화합물을 제조하기 위해 이용된 단리 조건 또는 정제 조건에 의해 수화물 또는 다른 용매화물이 형성되었는지를 결정할 수 있다. 이러한 기술의 예는 열중량 분석 (TGA), 시차 주사 열량측정법 (DSC), X선 결정학 (예를 들어, 단결정 X선 결정학 또는 X선 분말 회절) 및 고체 상태 NMR (SS-NMR, 또한 매직 각 스피닝 NMR 또는 MAS-NMR로도 공지되어 있음)을 포함한다. 이러한 기술은 NMR, IR, HPLC 및 MS로서 숙련된 화학자의 표준 분석 툴킷의 부분 만크이다. 대안적으로, 당업자는 특정한 용매화물에 필요한 양의 용매를 포함하는 결정화 조건을 이용하여 의도적으로 용매화물을 형성할 수 있다. 그 후, 상기 기재된 표준 방법을 이용하여 용매화물이 형성되었는지를 확인할 수 있다. 또한, 화합물의 임의의 복합체 (예를 들어, 포접 복합체, 또는 시클로텍스트린과 같은 화합물과의 클라트레이트, 또는 금속과의 착물)가 화학식 I에 의해 포괄된다.

[0630] 또한, 본 발명의 화합물은 1개 이상의 다형체 (결정질) 또는 무정형 형태를 가질 수 있으며, 이러한 것은 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.

[0631] 화학식 I의 화합물은 다수의 다양한 기하이성질체 형태 및 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화학식 I의 화합물에 대한 지칭은 모든 이러한 형태를 포함한다. 의문점을 피하기 위해, 화합물이 여러 기하이성질체 형태 또는 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고, 단 하나만이 구체적으로 기재되거나 또는 나타난 경우에도, 모든 다른 것이 화학식 I에 의해 포괄된다. 호변이성질체 형태의 다른 예는 예를 들어, 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍: 케토/엔올 (하기 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/엔디아민, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올 및 니트로/아시-니트로로에서와 같은 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태를 포함한다.



[0632]

[0633] 화학식 I의 화합물이 1개 이상의 키랄 중심을 함유하고, 2개 이상의 광학 이성질체의 형태로 존재할 수 있는 경우에, 화학식 I의 화합물에 대한 지칭은, 문맥상 달리 필요하지 않는 한, 그의 모든 광학 이성질체 형태 (예를 들어, 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체)를 개별 광학 이성질체로 또는 2개 이상의 광학 이성질체의 혼합물 (예를 들어, 라세미 혼합물)로서 포함한다. 광학 이성질체는 그의 광학 활성에 의해 특성화 및 확인될 수 있거나 (즉, + 및 - 이성질체로서, 또는 d 및 l 이성질체로서), 또는 이들은 칸(Cahn), 인골드(Ingold) 및 프렐로그(Prelog)에 의해 개발된 "R 및 S" 명명법을 이용하여 그의 절대적인 입체화학의 측면에서 특성화될 수 있다 (문헌 [Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114] 및 또한 [Cahn, Ingold & Prelog (1966) Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5, 385-415] 참조).

광학 이성질체는 키랄 크로마토그래피 (키랄 지지체 상의 크로마토그래피)를 비롯한 다수의 기술에 의해 분리될 수 있으며, 이러한 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 키랄 크로마토그래피에 대한 대안으로서, 키랄 산, 예컨대 (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산 및 (-)-캄포르술포산으로 부분입체이성질체 염을 형성하고, 이 부분입체이성질체를 선택적 결정화에 의해 분리한 다음, 염을 분리하여 유리 염기의 개별 거울상이성질체를 생성함으로써 광학 이성질체를 분리할 수 있다.

[0634] 화학식 I의 화합물이 2개 이상의 광학 이성질체 형태로 존재하는 경우에, 거울상이성질체 쌍 중 하나의 거울상이성질체는 다른 거울상이성질체보다, 예를 들어 생물학적 활성의 측면에서 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 상황에서, 거울상이성질체 쌍 중 단 하나 또는 다수의 부분입체이성질체 중 단 하나만을 치료제로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 1개 이상의 키랄 중심을 갖는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물의 적어도 55% (예를 들어, 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)가 단일 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재한다. 한 일반적 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 총량의 99% 이상 (예를 들어, 실질적으로 전부)이 단일 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다. 특정한 이성질체 형태가 확인되는 경우에 (예를 들어, S 배위 또는 E 이성질체), 이는 상기 이성질체 형태가 다른 이성질체(들)가 실질적으로 없는, 즉, 상기 이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 총량의 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 존재한다는 것을 의미한다.

[0635] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물을 포함하며, 특정한 원소에 대한 지칭은 그 원소의 모든 동위원소를 그의 범주 내에 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 지칭은 ^1H , ^2H (D) 및 ^3H (T)를 그의 범주 내에 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 지칭은 각각 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 및 ^{16}O 및 ^{18}O 를 그의 범주 내에 포함한다. 동위원소는 방사성이거나 비-방사성일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 방사성동위원소를 전혀 함유하지 않는다. 이러한 화합물이 치료 용도에 바람직하다. 그러나, 또 다른 실시양태에서, 화합물은 1개 이상의 방사성동위원소를 함유할 수 있다. 이러한 방사성동위원소를 함유하는 화합물은 진단적 상황에서 유용할 수 있다.

[0636] 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르, 예컨대 카르복실산 에스테르 및 아실옥시 에스테르가 또한 화학식 I에 포괄된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I은 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르를 그의 범주 내에 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I은 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르를 그의 범주 내에 포함하지 않는다. 에스테르의 예는 기 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 을 함유하는 화합물이며, 여기서 R은 에스테르 치환기, 예를 들어 C_{1-6} 알킬 기, 헤테로시클릴 기 또는 C_{5-20} 아릴 기, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬 기이다. 에스테르 기의 특정한 예는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ 를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아실옥시 (역 에스테르) 기의 예는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 로 나타내어지며, 여기서 R은 아실옥시 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 기, C_{3-20} 헤테로시클릴 기 또는 C_{5-20} 아릴 기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 기이다. 아실옥시 기의 특정한 예는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (아세톡시), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0637] 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 생리학상 허용되는 대사적 불안정성 에스테르)이다. "전구약물"은, 예를 들어 생체내에서 생물학적으로 활성인 화학식 I의 화합물로 전환되는 임의의 화합물을 의미한다. 대사 동안, 에스테르 기 ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$)가 절단되어 활성 약물을 생성한다. 이러한 에스테르는, 예를 들어 모 화합물 내의 임의의 카르복실산 기 ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$)의 에스테르화에 의해, 적절한 경우에, 모 화합물 내에 존재하는 임의의 다른 반응성 기를 사전 보호함으로써 형성될 수 있고, 이어서 필요한 경우에 탈보호된다.

[0638] 이러한 대사적 불안정성 에스테르의 예는 화학식 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 의 화합물의 에스테르를 포함하며, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{sBu}$, $-\text{iBu}$, $-\text{tBu}$); C_{1-6} 아미노알킬 [예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸]; 및 아실옥시- C_{1-7} 알킬 [예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸; 1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸; (4-테

트라히드로피라닐옥시) 카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸]이다. 또한, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물, 또는 추가의 화학적 반응시 활성 화합물을 생성하는 화합물 (예를 들어, 항원-지정 효소 전구약물 요법 (ADEPT), 유전자-지정 효소 전구약물 요법 (GDEPT) 및 리간드-지정 효소 전구약물 요법 (LIDEPT) 등)에서와 같이)을 생성한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 글리코시드 접합체일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[0639] 단백질 티로신 키나제 (PTK)

[0640] 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 특정 티로신 키나제의 활성을 억제하거나 조절하며, 따라서 상기 화합물은 상기 티로신 키나제, 특히 FGFR에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방, 특히 치료에 유용할 것이다.

[0641] FGFR

[0642] 단백질 티로신 키나제 (PTK) 수용체의 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 패밀리는 유사분열촉진, 상처 치유, 세포 분화 및 혈관신생, 및 발달을 비롯한 다양한 집합의 생리학적 기능을 조절한다. 정상 세포 및 악성 세포 둘 다의 성장 뿐만 아니라 증식은 자가분비 뿐만 아니라 주변분비 인자로서 작용하는 세포의 신호전달 분자인 FGF의 국부 농도의 변화에 의해 영향을 받는다. 자가분비 FGF 신호전달은 스테로이드 호르몬-의존성 암의 호르몬 독립적 상태로의 진행에 있어서 특히 중요할 수 있다. FGF 및 그의 수용체는 여러 조직 및 세포주에서 증가된 수준으로 발현되며, 과다발현은 악성 표현형에 기여하는 것으로 여겨진다. 또한, 다수의 종양유전자는 성장 인자 수용체를 코딩하는 유전자의 동족체이고, 인간 체장암에서 FGF-의존성 신호전달의 비정상적 활성화에 대한 가능성이 존재한다 (문헌 [Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al. Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)]).

[0643] 2가지 원형질성 구성원은 산성 섬유모세포 성장 인자 (aFGF 또는 FGF1) 및 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF 또는 FGF2)이며, 현재까지, 적어도 20개의 특징적 FGF 패밀리 구성원이 확인되었다. FGF에 대한 세포 반응은 1 내지 4로 넘버링된 4가지 유형의 고친화도 막형단 단백질 티로신-키나제 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) (FGFR1 내지 FGFR4)를 통해 전달된다.

[0644] FGFR1 경로의 교란은 이 키나제가 내피 세포를 증식시키는 것 이외에도 다수의 종양 유형에서 활성화되기 때문에 종양 세포 증식에 영향을 미친다. 종양-연관 혈관계에서의 FGFR1의 과다발현 및 활성화는 종양 혈관신생에서의 이들 분자의 역할을 시사하였다.

[0645] 최근의 연구는 전형적 소엽성 암종 (CLC)에서 FGFR1 발현과 종양발생 사이의 관련성을 밝혀내었다. CLC는 전체 유방암의 10-15%를 차지하며, 일반적으로, 에스트로겐 수용체의 발현을 유지하면서 p53 및 Her2 발현이 결핍되어 있다. 8p12-p11.2의 유전자 증폭이 CLC 사례 중 ~50%에서 입증되었고, 이는 FGFR1의 증가된 발현과 관련된 것으로 나타났다. FGFR1에 대한 siRNA, 또는 수용체의 소분자 억제제를 사용한 예비 연구는 이러한 증폭을 보유한 세포주가 이 신호전달 경로의 억제에 특히 감수성이라는 것을 보여주었다. 가장 일반적인 소아과 연부 조직 육종인 횡문근육종 (RMS)은 골격 근발생 동안의 비정상적 증식 및 분화로 인해 발생하는 것으로 보인다. FGFR1은 원발성 횡문근육종 종양에서 과다발현되며, 5' CpG 섬의 저메틸화 및 AKT1, NOG 및 BMP4 유전자의 비정상적 발현과 연관된다. FGFR1은 또한 편평 폐암, 결장직장암, 교모세포종, 성상세포종, 전립선암, 소세포 폐암, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 자궁암과 관련되어 있다.

[0646] 섬유모세포 성장 인자 수용체 2는 산성 및/또는 염기성 섬유모세포 성장 인자, 뿐만 아니라 각질세포 성장 인자 리간드에 대해 고친화도를 갖는다. 섬유모세포 성장 인자 수용체 2는 또한 골모세포 성장 및 분화 동안 FGF의 강력한 골형성 효과를 전파한다. 복잡한 기능적 변화를 초래하는 섬유모세포 성장 인자 수용체 2의 돌연변이는 두개 봉합의 비정상적 골화 (두개골유합증)를 유도하는 것으로 나타났으며, 이는 막내 골 형성에서 FGFR 신호전달의 주요한 역할을 내포한다. 예를 들어, 미성숙 두개 봉합 골화를 특징으로 하는 에이퍼트 (AP) 증후군에서, 대부분의 사례는 섬유모세포 성장 인자 수용체 2에서의 기능-획득을 일으키는 점 돌연변이와 연관된다. 또한, 증후군성 두개골유합증을 갖는 환자에서의 돌연변이 스크리닝은 다수의 반복적 FGFR2 돌연변이가 중증 형태의 파이프 증후군의 원인임을 나타내었다. FGFR2의 특정한 돌연변이는 FGFR2에서의 W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R을 포함한다.

[0647] 에이퍼트, 크루존, 잭슨-바이스, 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 및 파이프 증후군을 비롯한 인간 골격 발달에서의 여러 중증 이상은 섬유모세포 성장 인자 수용체 2에서의 돌연변이의 발생과 연관된다. 모두는 아니지만 대부분

의 파이프 증후군 (PS)의 사례는 또한 섬유모세포 성장 인자 수용체 2 유전자의 신생 돌연변이에 의해 야기되며, 최근에 섬유모세포 성장 인자 수용체 2에서의 돌연변이가 리간드 특이성을 통제하는 주요한 규칙 중 하나를 파괴한다는 것이 밝혀졌다. 즉, 섬유모세포 성장 인자 수용체의 2가지 돌연변이 스플라이스 형태인 FGFR2c 및 FGFR2b는 비전형적 FGF 리간드에 결합하여 그에 의해 활성화되는 능력을 획득하였다. 리간드 특이성의 이러한 손실은 비정상적 신호전달을 초래하고, 이는 이들 질환 증후군의 중증 표현형이 섬유모세포 성장 인자 수용체 2의 이소성 리간드-의존성 활성화로부터 생성됨을 시사한다.

[0648] FGFR3 수용체 티로신 키나제의 유전자 이상, 예컨대 염색체 전위 또는 점 돌연변이는 이소성으로 발현되거나 또는 탈조절된, 구성적으로 활성인 FGFR3 수용체를 생성한다. 이러한 이상은 다발성 골수종, 및 방광, 간세포, 경구 편평 세포 암종 및 자궁경부 암종의 하위세트와 연관되어 있다. 따라서, FGFR3 억제제는 다발성 골수종, 방광 및 자궁경부 암종의 치료에 유용할 것이다. FGFR3은 또한 방광암, 특히 침습성 방광암에서 과다발현된다. FGFR3은 빈번하게는 요로상피 암종 (UC)에서 돌연변이에 의해 활성화된다. 증가된 발현은 돌연변이와 연관되었으나 (돌연변이 종양 중 85%가 고수준의 발현을 나타내었음), 또한 다수의 근육-침습성 종양을 비롯한, 검출가능한 돌연변이를 갖지 않는 종양 중 42%가 과다발현을 나타내었다. FGFR3은 또한 자궁내막 및 갑상선암과 관련되어 있다.

[0649] FGFR4의 과다발현은 전립선 및 갑상선 암종 둘 다에서 불량한 예후와 관련되어 있다. 또한 배선 다형성 (Gly388Arg)은 폐암, 유방암, 결장암, 간암 (HCC) 및 전립선암의 증가된 발생률과 연관된다. 또한, FGFR4의 말단절단된 형태 (키나제 도메인 포함)은 또한 정상 조직에서는 존재하지 않지만 뇌하수체 종양 중 40%에 존재하는 것으로 밝혀졌다. FGFR4 과다발현은 간, 결장 및 폐 종양에서 관찰되었다. FGFR4는 그의 리간드 FGF19의 발현이 빈번하게 상승되는 결장직장암 및 간암과 관련되어 있다. FGFR4는 또한 성상세포종, 횡문근육종과 관련되어 있다.

[0650] 섬유화 병태는 섬유상 조직의 비정상적 또는 과다 침착으로부터 발생하는 주요한 의학적 문제이다. 이는 간 경변증, 사구체신염, 폐 섬유증, 전신 섬유증, 류마티스 관절염, 뿐만 아니라 상처 치유의 자연적 과정을 비롯한 다수의 질환에서 발생한다. 병리학적 섬유증의 메카니즘은 완전히 이해되지는 않지만, 섬유모세포의 증식 및 세포외 기질 단백질 (콜라겐 및 피브로넥틴 포함)의 침착에 관여하는 다양한 시토카인 (종양 괴사 인자 (TNF), 섬유모세포 성장 인자 (FGF), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 및 형질전환 성장 인자 베타 (TGFβ) 포함)의 작용으로부터 유래하는 것으로 여겨진다. 이는 조직 구조 및 기능의 변화 및 후속적인 병리상태를 초래한다.

[0651] 다수의 전임상 연구는 폐 섬유증의 전임상 모델에서 섬유모세포 성장 인자의 상향조절을 입증하였다. TGFβ1 및 PDGF가 섬유화 과정에 관여하는 것으로 보고되었으며, 또한 공개물은 FGF의 상승 및 결과적인 섬유모세포 증식에서의 증가가 상승된 TGFβ1에 대한 반응일 수 있음을 시사한다. 특발성 폐 섬유증 (IPF)과 같은 병태에서의 섬유화 메카니즘을 표적으로 하는 잠재적 치료 이익은 항섬유화제 피르페니돈의 보고된 임상 효능에 의해 제안된다. 특발성 폐 섬유증 (또한 잠재성 섬유화 폐포염으로 지칭됨)은 폐의 반흔형성을 수반하는 진행성 병태이다. 서서히, 폐의 기능이 섬유화 조직에 의해 대체되며, 이는 더 두꺼워져, 산소를 혈류로 전달하는 조직의 능력의 비가역적 상실을 유발한다. 이 병태의 증상은 숨가쁨, 만성 마른 기침, 피로, 흉통, 및 빠른 체중 손실을 일으키는 식욕 상실이다. 이 병태는 5년 후 대략 50%의 사망률을 갖는 극도로 심각한 것이다.

[0652] 이와 같이, FGFR을 억제하는 화합물은, 특히 혈관신생을 억제함으로써 종양에서의 성장을 방지하거나 또는 아포토시스를 유발하는 수단을 제공하기에 유용할 것이다. 따라서, 화합물이 증식성 장애, 예컨대 암을 치료 또는 예방하기에 유용하다는 것이 증명될 것으로 예상된다. 특히 수용체 티로신 키나제의 활성화 돌연변이체 또는 수용체 티로신 키나제의 상향조절을 갖는 종양은 억제제에 대해 특히 감수성일 수 있다. 본원에서 논의된 특이적 RTK의 임의의 이소형의 활성화 돌연변이체를 갖는 환자는 RTK 억제제를 사용한 치료가 또한 특히 유익한 것으로 밝혀질 수 있다.

[0653] 혈관 내피 성장 인자 (VEGFR)

[0654] 만성 증식성 질환은 종종 심한 혈관신생을 수반하며, 이는 염증성 및/또는 증식성 상태에 기여하거나 이를 유지할 수 있거나, 또는 혈관의 침습성 증식을 통한 조직 파괴를 초래한다.

[0655] 혈관신생은 일반적으로 신규 또는 대체 혈관의 발달, 또는 신생혈관화를 기재하는데 사용된다. 이는 혈관계가 배아에서 확립되는 필수적이고 생리학적으로 정상적인 과정이다. 혈관신생은 배란, 월경 및 상처 치유의 부위를 제외한, 대부분의 정상 성인 조직에서는 일반적으로 발생하지 않는다. 그러나, 다수의 질환은 지속적이고 조절되지 않는 혈관신생을 특징으로 한다. 예를 들어, 관절염에서, 새로운 모세 혈관은 관절을 침습하여 연골

을 파괴한다. 당뇨병 (및 다수의 다양한 안질환)에서, 새로운 혈관은 황반 또는 망막 또는 다른 안구 구조를 침습하여 실명을 야기할 수 있다. 아테롬성동맥경화증의 과정은 혈관신생과 관련되어 있다. 종양 성장 및 전이는 혈관신생-의존성인 것으로 밝혀졌다.

[0656] 주요 질환에서의 혈관신생 개입에 대한 인식은 혈관신생 억제제의 확인 및 개발을 위한 연구를 수반하였다. 이들 억제제는 일반적으로, 혈관신생 신호에 의한 내피 세포의 활성화; 분해 효소의 합성 및 방출; 내피 세포 이동; 내피 세포의 증식; 및 모세 혈관의 형성과 같은 혈관신생 캐스케이드에서 별개의 표적에 대해 분류된다. 따라서, 혈관신생은 다수의 단계로 발생하며, 이들 다양한 단계에서 혈관신생을 차단하도록 작용하는 화합물을 발견하고 개발하려는 시도가 진행중이다.

[0657] 다양한 메커니즘에 의해 작용하는 혈관신생의 억제제가 질환, 예컨대 암 및 전이, 안구 질환, 관절염 및 혈관종에서 유익함을 교시하는 공개물이 있다.

[0658] 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)인 폴리펩티드는 시험관내 내피 세포에 대한 유사분열촉진제이며, 생체내 혈관신생 반응을 자극한다. VEGF는 또한 부적절한 혈관신생과 관련되어 있다. VEGFR(들)은 단백질 티로신 키나제 (PTK)이다. PTK는 세포 기능에 관여하는 단백질 내의 특이적 티로신 모이어티의 인산화를 촉매하여, 세포 성장, 생존 및 분화를 조절한다.

[0659] VEGF에 대한 3종의 PTK 수용체가 확인되었다: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 또는 KDR) 및 VEGFR-3 (Flt-4). 이들 수용체는 혈관신생에 관여하며, 신호 전달에 참여한다. 특히 관심 대상인 것은 VEGFR-2이며, 이는 내피 세포에서 주로 발현되는 막횡단 수용체 PTK이다. VEGF에 의한 VEGFR-2의 활성화는 종양 혈관신생을 개시하는 신호 전달 경로에서 결정적인 단계이다. VEGF 발현은 종양 세포에 대한 구성요소일 수 있으며, 또한 특정 자극에 대해 상향조절될 수 있다. 이러한 자극 중 한 가지는 저산소증이며, 여기서 VEGF 발현은 종양 및 연관된 숙주 조직 둘 다에서 상향조절된다. VEGF 리간드는 세포의 VEGF 결합 부위와 결합함으로써 VEGFR-2를 활성화시킨다. 이는 VEGFR의 수용체 이량체화 및 VEGFR-2의 세포내 키나제 도메인에서의 티로신 잔기의 자가인산화를 초래한다. 키나제 도메인은 ATP에서 티로신 잔기로 포스페이트가 전달되도록 작용하며, 이에 따라 VEGFR-2의 신호전달 단백질 하류에 대한 결합 부위를 제공하여 궁극적으로 혈관신생의 개시를 초래한다.

[0660] VEGFR-2의 키나제 도메인 결합 부위에서의 억제는 티로신 잔기의 인산화를 차단하고, 혈관신생의 개시를 방해하도록 작용할 것이다.

[0661] 혈관신생은 혈관신생 인자로 불리는 다양한 시토카인에 의해 매개되는 새로운 혈관 형성의 생리학적 과정이다. 고형 종양에서의 그의 잠재적 병리생리학적 역할을 30년 넘게 집중적으로 연구하였지만, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 다른 악성 혈액 장애에서의 혈관신생의 증가는 보다 최근에 인지되었다. 혈관신생의 증가된 수준은 CLL을 갖는 환자의 골수 및 림프절 둘 다에서 다양한 실험 방법에 의해 기록되었다. 이 질환의 병태생리학에서 혈관신생의 역할이 완전히 해명되지는 않고 있지만, 실험 데이터는 여러 혈관신생 인자가 이 질환 진행에서 역할을 한다는 것을 시사한다. 혈관신생의 생물학적 마커는 또한 CLL에서 예후 관련성이 있는 것으로 나타났다. 이는 VEGFR 억제제가 또한 CLL과 같은 백혈병을 갖는 환자에 대해 유익할 수 있음을 나타낸다.

[0662] 종양 덩이가 임계적 크기를 초과하기 위해서는, 연관된 혈관계를 발달시켜야만 한다. 종양 혈관계를 표적으로 하는 것은 종양 확장을 제한하여 유용한 암 요법이 될 수 있다는 것이 제안된 바 있다. 종양 성장의 관찰은 소형의 종양 덩이가 임의의 종양-특이적 혈관계 없이도 조직 내에 지속될 수 있다는 것을 나타내었다. 비혈관화 종양의 성장 정지는 종양 중심에서의 저산소증의 효과에 기인하였다. 보다 최근에는, 다양한 혈관신생촉진 및 항혈관신생 인자가 확인되었으며, 이는 종양 덩이에서의 혈관신생 자극 및 억제제의 정상적인 비율의 파괴가 자율적 혈관화를 허용하는 과정인 "혈관신생 스위치"의 개념을 이끌어 내었다. 혈관신생 스위치는 악성 전환을 유발하는 동일한 유전적 변경: 종양유전자의 활성화 및 종양 억제자 유전자의 손실에 의해 제어되는 것으로 보인다. 여러 성장 인자가 혈관신생에 대한 양성 조절제로서 작용한다. 이들 중 가장 중요한 것은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF) 및 안지오팀닌이다. 트롬보스폰딘 (Tsp-1), 안지오팀닌 및 엔도스타틴과 같은 단백질은 혈관신생에 대한 음성 조절제로서 작용한다.

[0663] VEGFR2에 대한 억제 (VEGFR1에 대해서는 억제하지 않음)는 마우스 모델에서 혈관신생 스위칭, 지속적인 혈관신생 및 초기 종양 성장을 현저히 파괴하였다. 말기 종양에서, 성장 억제의 초기 기간 후 치료 동안 종양이 다시 성장하기 때문에, VEGFR2 차단에 대한 표현형 내성이 발생한다. 이러한 VEGF 차단에 대한 내성은, VEGF와 무관하고 다른 혈관신생촉진 인자 (FGF 패밀리의 구성원 포함)의 저산소증-매개 유도 및 연관된 종양 혈관신생의 재 활성화에 관여한다. FGF 차단이 VEGF 억제에 직면하여 진행을 손상시키기 때문에, 이들 다른 혈관신생촉진 인

호가 회피기에서의 종양의 재혈관화 및 재성장에 기능적으로 연관된 것으로 보인다.

- [0664] 2상 연구에서, 범-VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, AZD2171로 치료된 환자의 교모세포종 혈관의 정상화에 대한 증거가 있다. 혈관 정상화에 대한 MRI 결정은 순환성 바이오마커와 조합하여 항혈관신생제에 대한 반응을 평가하는 효과적인 수단을 제공한다.
- [0665] PDGFR
- [0666] 악성 종양은 제어되지 않은 세포 증식의 산물이다. 세포 성장은 성장-촉진 및 성장-억제 인자 간의 정교한 균형에 의해 제어된다. 정상 조직에서, 이들 인자들의 생산 및 활성화는 기관의 정상적 완전성 및 기능을 유지하는 제어되고 조절된 방식으로 분화된 세포 성장을 일으킨다. 악성 세포는 이러한 제어를 회피하며; 자연적 균형이 (다양한 메커니즘을 통해) 파괴되고 탈조절되며, 이상 세포 성장이 발생한다. 종양 발달에서 중요한 성장 인자는 세포 표면 티로신 키나제 수용체 (PDGFR)를 통해 신호전달하여 성장, 증식 및 분화를 비롯한 다양한 세포 기능을 자극하는 펩티드 성장 인자의 패밀리를 포함하는 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)이다.
- [0667] 선택적 억제제의 이점
- [0668] 차별화된 선택성 프로파일을 갖는 FGFR 키나제 억제제의 개발은 FGFR 탈조절에 의해 유발된 질환을 갖는 환자 하위군에서 이들 표적화된 작용제를 사용할 새로운 기회를 제공한다. 부가적인 키나제, 특히 VEGFR2 및 PDGFR-베타에 대해 감소된 억제 작용을 나타내는 화합물은 차별화된 부작용 또는 독성 프로파일을 가질 기회를 제공하며, 그에 따라 이들 적응증의 보다 효과적인 치료를 허용한다. VEGFR2 및 PDGFR-베타의 억제제는 각각 고혈압 또는 부종과 같은 독성과 연관되어 있다. VEGFR2 억제제의 경우에 이러한 고혈압 효과는 종종 용량을 제한하며, 특정 환자 집단에서는 사용이 제한될 수 있어, 임상적 관리를 필요로 한다.
- [0669] 생물학적 활성 및 치료 용도
- [0670] 본 발명의 화합물 및 그의 하위군은 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 억제 또는 조절 활성 및/또는 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제 또는 조절 활성, 및/또는 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFR) 억제 또는 조절 활성을 가지며, 본원에 기재된 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용할 것이다. 또한 본 발명의 화합물 및 그의 하위군은 상기 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용할 것이다. 질환 상태 또는 병태, 예컨대 암의 방지 또는 예방 또는 치료에 대한 언급은 그의 범주 내에 암을 완화시키거나 또는 그의 발생률을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0671] 본원에 사용된 바와 같은, 키나제의 활성화에 대해 적용되는 용어 "조절"은 단백질 키나제의 생물학적 활성의 수준에서의 변화를 정의하는 것으로 의도된다. 따라서, 조절은 관련 단백질 키나제 활성화에 있어서 증가 또는 감소를 일으키는 생리학적 변화를 포괄한다. 후자의 경우에, 조절은 "억제"로서 기재될 수 있다. 조절은 직접적으로 또는 간접적으로 발생할 수 있으며, 예를 들어 유전자 발현 수준 (예를 들어, 전사, 번역 및/또는 번역후 변형 포함), 키나제 활성화의 수준에 대해 직접적으로 또는 간접적으로 작용하는 조절 요소를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 비롯한 임의의 생리적 수준에서 및 임의의 메커니즘에 의해 매개될 수 있다. 따라서, 조절은 유전자 증폭 (즉, 다중 유전자 복제) 및/또는 전사 효과에 의해 증가 또는 감소된 발현을 비롯한 키나제의 상승된/억제된 발현 또는 과다- 또는 과소-발현, 뿐만 아니라 돌연변이(들)에 의한 단백질 키나제(들)의 고- (또는 저-) 활성 및 (탈)활성화 ((탈)활성화 포함)를 포함할 수 있다. 용어 "조절된", "조절하는" 및 "조절하다"는 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0672] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 키나제와 함께 사용되는 (및 예를 들어 다양한 생리학적 과정, 질환, 상태, 병태, 요법, 치료 또는 개입에 대해 적용되는) 용어 "매개되는"은, 상기 용어가 적용되는 다양한 과정, 질환, 상태, 병태, 치료 및 개입이 해당 키나제가 생물학적 역할을 하는 것들이도록, 제한적으로 작동하는 것으로 의도된다. 상기 용어가 질환, 상태 또는 병태에 적용되는 경우에, 키나제에 의해 수행되는 생물학적 역할은 직접적이거나 간접적일 수 있고, 질환, 상태 또는 병태의 증상 (또는 그의 병인 또는 진행)의 징후에 필수적이고/거나 충분한 것일 수 있다. 따라서, 키나제 활성 (및 특히 키나제 활성의 비정상적 수준, 예를 들어 키나제 과다발현)은 반드시 질환, 상태 또는 병태의 근위 원인일 필요는 없고: 오히려, 키나제 매개 질환, 상태 또는 병태가 해당 키나제가 단지 부분적으로 관여하는 다인성 병인 및 복합적 진행을 갖는 것들을 포함하는 것으로 예상된다. 상기 용어가 치료, 예방 또는 개입에 적용되는 경우에, 키나제에 의해 수행되는 역할은 직접적이거나 간접적일 수 있고, 치료, 예방 작용 또는 개입의 결과에 필수적이고/거나 충분한 것일 수 있다. 따라서, 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태는 임의의 특정한 암 약물 또는 치료에 대한 내성의 발생을 포함한다.

- [0673] 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물은 암을 완화시키거나 또는 그의 발생률을 감소시키는데 유용할 수 있다.
- [0674] 보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군은 FGFR의 억제제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4, 특히 FGFR1, FGFR2 및 FGFR3으로부터 선택된 FGFR에 대한 활성을 갖거나; 또는 특히 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군은 FGFR4의 억제제이다.
- [0675] 바람직한 화합물은 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4로부터 선택된 하나 이상의 FGFR을 억제하는 화합물이다. 본 발명의 바람직한 화합물은 0.1 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물이다.
- [0676] 본 발명의 화합물은 또한 VEGFR에 대한 활성을 갖는다.
- [0677] 또한 본 발명의 화합물 중 다수는 VEGFR (특히 VEGFR2) 및/또는 PDGFR에 비해 FGFR 1, 2 및/또는 3, 및/또는 4에 대한 선택성을 나타내며, 이러한 화합물은 본 발명의 한 바람직한 실시양태를 나타낸다. 특히, 화합물은 VEGFR2에 비해 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 다수의 화합물은 VEGFR (특히 VEGFR2) 및/또는 PDGFR B에 대한 IC₅₀의 1/10 내지 1/100인, FGFR1, 2 및/또는 3 및/또는 4에 대한 IC₅₀ 값을 갖는다. 특히 본 발명의 바람직한 화합물은 VEGFR2에 비해 FGFR, 특히 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에 대해 적어도 10배 더 큰 활성 또는 그의 억제를 갖는다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 VEGFR2보다 FGFR, 특히 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에 대해 적어도 100배 더 큰 활성 또는 그의 억제를 갖는다. 이는 본원에 기재된 방법을 이용하여 결정될 수 있다.
- [0678] FGFR 및/또는 VEGFR 키나제를 조절 또는 억제함에 있어서의 이들의 활성의 결과로서, 화합물은, 특히 혈관신생을 억제함으로써 신생물의 성장을 방지하거나 또는 그의 아포토시스를 유도하는 수단을 제공하기에 유용할 것이다. 따라서, 화합물이 증식성 장애, 예컨대 암을 치료 또는 예방하기에 유용하다는 것이 증명될 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 화합물은 증식, 아포토시스 또는 분화의 장애가 있는 질환의 치료에서 유용할 수 있다.
- [0679] 특히 VEGFR의 활성화 돌연변이체 또는 VEGFR의 상향조절을 갖는 종양, 및 혈청 락테이트 데히드로게나제의 상승된 수준을 갖는 환자는 본 발명의 화합물에 특히 감수성일 수 있다. 본원에서 논의된 특이적 RTK의 이소형 중 임의의 것의 활성화 돌연변이체를 갖는 환자는 또한 본 발명의 화합물을 사용한 치료가 특히 유익한 것으로 나타날 수 있다. 예를 들어, 클론 전구세포가 VEGFR을 발현할 수 있는 급성 백혈병 세포에서의 VEGFR 과다발현. 또한, FGFR, 예컨대 FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4의 이소형 중 임의의 것의 활성화 돌연변이체 또는 상향조절 또는 과다발현을 갖는 특정한 종양은 본 발명의 화합물에 특히 감수성일 수 있으며, 따라서 이러한 특정한 종양을 갖는 본원에서 논의된 바와 같은 환자는 또한 본 발명의 화합물을 사용한 치료가 특히 유익한 것으로 나타날 수 있다. 상기 치료가 수용체 티로신 키나제 중 하나의 돌연변이 형태, 예컨대 본원에 논의된 바와 같은 형태와 관련되거나 또는 그것을 지시하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 돌연변이를 갖는 종양의 진단은 당업자에게 공지되고 본원에 기재된 바와 같은 기술, 예컨대 RTPCR 및 FISH를 이용하여 수행될 수 있다.
- [0680] 치료 (또는 억제)될 수 있는 암의 예는 암종, 예를 들어 방광 암종, 유방 암종, 결장 암종 (예를 들어, 결장직장 암종, 예컨대 결장 선암종 및 결장 선종), 신장 암종, 요로상피 암종, 자궁 암종, 표피 암종, 간 암종, 폐 암종 (예를 들어, 선암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종, 편평 폐암), 식도 암종, 두경부암 종, 담낭 암종, 난소 암종, 췌장 암종 (예를 들어, 외분비 췌장 암종), 위 암종, 위장암 (또한 위암으로 공지됨) (예를 들어, 위장 기질 종양), 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 갑상선 암종, 전립선 암종 또는 피부 암종 (예를 들어, 편평 세포 암종 또는 용기성 피부섬유육종); 뇌하수체암, 림프계의 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종 (예컨대, 미만성 거대 B-세포 림프종), T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종 또는 버킷 림프종; 골수계의 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수증식성 장애, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 또는 전골수구성 백혈병; 다발성 골수종; 갑상선 여포암; 간세포성암, 중간엽 기원의 종양 (예를 들어, 유잉 육종), 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종; 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 (예컨대 다형성 교모세포종) 또는 슈반세포종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피종; 각화극세포종; 갑상선 여포암; 또는 카포시 육종을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특히, 편평 폐암, 유방암, 결장직장암, 교모세포종, 성상세포종, 전립선암, 소세포 폐암, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 자궁암, 위암, 간세포성암, 자궁경부암, 다발성 골수종, 방광암, 자궁내막암, 요로상피암, 결장암, 횡문근육종, 뇌하수체암.
- [0681] 특정 암은 특정한 약물로의 치료에 내성을 갖는다. 이는 종양의 유형으로 인한 것일 수 있거나, 또는 화합물을 사용한 치료로 인하여 발생한 것일 수 있다. 이와 관련하여, 다발성 골수종에 대한 언급은, 보르테조미드 감수성

다발성 골수종 또는 난치성 다발성 골수종을 포함한다. 유사하게, 만성 골수성 백혈병에 대한 언급은 이미타닙 감수성 만성 골수성 백혈병 및 난치성 만성 골수성 백혈병을 포함한다. 만성 골수성 백혈병은 또한 만성 골수성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병 또는 CML로 공지되어 있다. 마찬가지로, 급성 골수성 백혈병은 또한 급성 골수모구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 급성 비립프구성 백혈병 또는 AML로 불린다.

- [0682] 본 발명의 화합물은 또한, 전암성이든 또는 안정한 것이든 비정상 세포 증식의 조혈성 질환, 예컨대 골수증식성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 골수증식성 질환 ("MPD")은 과량의 세포가 생성되는 일군의 골수 질환이다. 이들은 골수이형성 증후군과 관련되며, 이 증후군으로 발달할 수 있다. 골수증식성 질환은 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증 및 원발성 골수섬유증을 포함한다. 추가의 혈액 장애는 과다호산구 증후군이다. T-세포 림프구증식성 질환은 자연 킬러 세포로부터 유래된 질환을 포함한다.
- [0683] 또한 본 발명의 화합물은 위장암 (또한 위암으로 공지됨), 예를 들어 위장 간질 종양에 사용될 수 있다. 위장암은 식도, 위, 간, 담도계, 췌장, 장 및 항문을 비롯한 위장관의 악성 병태를 지칭한다.
- [0684] 따라서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태의 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 한 실시양태에서 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태는 암이다.
- [0685] 암의 특정한 하위세트는 다발성 골수종, 방광 암종, 자궁경부 암종, 전립선 암종 및 갑상선 암종, 폐암, 유방암 및 결장암을 포함한다.
- [0686] 암의 추가의 하위세트는 다발성 골수종, 방광 암종, 간세포 암종, 경구 편평 세포 암종 및 자궁경부 암종을 포함한다.
- [0687] FGFR, 예컨대 FGFR1 억제 활성을 갖는 본 발명의 화합물은 유방암, 특히 전형적 소엽성 암종 (CLC)의 치료 또는 예방에 특히 유용할 수 있다.
- [0688] 본 발명의 화합물이 FGFR4 활성을 갖는 경우에, 이들은 또한 전립선암 또는 뇌하수체암의 치료에 유용하거나, 또는 이들은 유방암, 폐암, 전립선암, 간암 (HCC) 또는 폐암의 치료에 유용할 것이다.
- [0689] 특히 FGFR 억제제로서의 본 발명의 화합물은 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 자궁내막암, 전립선암, 방광암, 폐암, 난소암, 유방암, 위암, 결장직장암 및 경구 편평 세포 암종의 치료에 유용하다.
- [0690] 암의 추가의 하위세트는 다발성 골수종, 자궁내막암, 방광암, 자궁경부암, 전립선암, 폐암, 유방암, 결장직장암 및 갑상선 암종이다.
- [0691] 특히 본 발명의 화합물은 다발성 골수종 (특히 t(4;14) 전위 또는 FGFR3 과다발현이 있는 다발성 골수종), 전립선암 (호르몬 불응성 전립선 암종), 자궁내막암 (특히 FGFR2에서 활성화 돌연변이를 갖는 자궁내막 종양) 및 유방암 (특히 소엽성 유방암)의 치료에 유용하다.
- [0692] 특히 화합물은 소엽성 암종, 예컨대 CLC (전형적 소엽성 암종)의 치료에 유용하다.
- [0693] 화합물이 FGFR3에 대한 활성을 가지므로, 이들은 다발성 골수종 및 방광암의 치료에 유용할 것이다.
- [0694] 특히 화합물은 t(4;14) 전위 양성 다발성 골수종의 치료에 유용하다.
- [0695] 한 실시양태에서, 화합물은 육종의 치료에 유용할 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물은 폐암, 예를 들어 편평 세포 암종의 치료에 유용할 수 있다.
- [0696] 화합물이 FGFR2에 대한 활성을 가지므로, 이들은 자궁내막암, 난소암, 위암, 간세포암, 자궁암, 자궁경부암 및 결장직장암의 치료의 치료에 유용할 것이다. FGFR2는 또한 상피성 난소암에서 과다발현되며, 따라서 본 발명의 화합물은 난소암, 예컨대 상피성 난소암의 치료에 특히 유용할 수 있다.
- [0697] 한 실시양태에서, 화합물은 폐암, 특히 NSCLC, 편평 세포 암종, 간암, 신장암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 전립선암의 치료에 유용할 수 있다.
- [0698] 한 실시양태에서, 화합물은 전립선암, 방광암, 폐암, 예컨대 NSCLC, 유방암, 위암 및 간암 (HCC (간세포성암))의 치료에 유용할 수 있다.
- [0699] 본 발명의 화합물은 또한 VEGFR2 억제제 또는 VEGFR2 항체 (예를 들어, 아바스틴(Avastin))를 사용하여 사전 치료된 종양의 치료에 유용할 수 있다.
- [0700] 특히 본 발명의 화합물은 VEGFR2-내성 종양의 치료에 유용할 수 있다. VEGFR2 억제제 및 항체는 갑상선 암종

및 신세포 암종의 치료에 사용되며, 따라서 본 발명의 화합물은 VEGFR2-내성 갑상선 및 신세포 암종의 치료에 유용할 수 있다.

- [0701] 암은 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4로부터 선택된 임의의 하나 이상의 FGFR, 예를 들어, FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3으로부터 선택된 하나 이상의 FGFR의 억제에 감수성인 암일 수 있다.
- [0702] 특정한 암이 FGFR 또는 VEGFR 신호전달의 억제에 감수성인지의 여부는 하기 개시된 세포 성장 검정에 의해 또는 "진단 방법"이라는 표제의 섹션에 개시된 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0703] 본 발명의 화합물, 특히 FGFR 또는 VEGFR 억제 활성을 갖는 화합물은 상승된 수준의 FGFR 또는 VEGFR의 존재와 연관되거나 또는 이를 특징으로 하는 유형의 암, 예를 들어 본원의 도입 섹션에서 그러한 맥락으로 지칭된 암의 치료 또는 예방에 특히 유용할 수 있다.
- [0704] 본 발명의 화합물은 성인 집단의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 소아 집단의 치료에 유용할 수 있다.
- [0705] 일부 FGFR 억제제는 다른 항암제와 조합하여 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 아포토시스를 유도 하는 억제제를 상이한 메커니즘을 통해 작용하는 또 다른 작용제와 조합하여 세포 성장을 조절하는 것이 유리할 수 있으며, 이에 따라 암 발병의 특유한 특징 중 2가지를 치료할 수 있다. 이러한 조합의 예는 하기에 개시되어 있다.
- [0706] 본 발명의 화합물은 증식에서의 장애로부터 발생하는 다른 병태, 예컨대 제II형 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병, 자가면역 질환, 두부 외상, 졸중, 간질, 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 운동 뉴런 질환, 진행성 핵상 마 비, 피질기저 변성 및 픽병, 예를 들어 자가면역 질환 및 신경변성 질환의 치료에 유용할 수 있다.
- [0707] 본 발명의 화합물이 유용할 수 있는 질환 상태 및 병태의 한 하위군은 염증성 질환, 심혈관 질환 및 상처 치유로 이루어진다.
- [0708] FGFR 및 VEGFR은 또한 아포토시스, 혈관신생, 증식, 분화 및 전사에서 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 본 발명의 화합물은 또한 암 이외의 하기 질환; 만성 염증성 질환, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 매개 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 자가면역 당뇨병, 습진 과민 반응, 천식, COPD, 비염, 및 상기도 질환; 심혈관 질환, 예를 들어 심장 비대증, 재협착, 아테롬성동맥경화증; 신경변성 장애, 예를 들어 알츠하이머병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 색소성 망막염, 척수성 근육 위축 및 소뇌 변성; 사구체신염; 골수이형성 증후군, 허혈성 손상 관련 심근경색, 졸중 및 재관류 손상, 부정맥, 아테롬성 동맥경화증, 독성-유발 또는 알콜 관련 간 질환, 혈액 질환, 예를 들어 만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈; 근골격계의 퇴행성 질환, 예를 들어 골다공증 및 관절염, 아스피린-감수성 비부비동염, 낭성 섬유증, 다발성 경화증, 신장 질환 및 암 통증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0709] 또한, FGFR2의 돌연변이는 인간 골격 발달에서의 여러 증증 이상에 관련되어 있으며, 따라서 본 발명의 화합물은, 두개 봉합의 비정상적 골화 (두개골융합증), 에이퍼트 (AP) 증후군, 크루존 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 증후군 및 파이프 증후군을 비롯한 인간 골격 발달에서의 이상의 치료에 유용할 수 있다.
- [0710] FGFR, 예컨대 FGFR2 또는 FGFR3 억제 활성을 갖는 본 발명의 화합물은 골격 질환의 치료 또는 예방에 특히 유용할 수 있다. 특정한 골격 질환은 연골무형성증 또는 치사성 왜소증 (또한 치사성 이형성증으로 공지됨)이다.
- [0711] FGFR, 예컨대 FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 억제 활성을 갖는 본 발명의 화합물은 진행성 섬유증이 증상인 병리상태의 치료 또는 예방에 특히 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물이 치료에 유용할 수 있는 섬유화 병태는, 섬유성 조직의 비정상적 또는 과다 침착을 나타내는 질환, 예를 들어 간 경변증, 사구체신염, 폐 섬유증, 전신 섬유증, 류마티스 관절염, 뿐만 아니라 상처 치유의 자연적 과정을 포함한다. 특히 본 발명의 화합물은 또한 폐 섬유증, 특히 특발성 폐 섬유증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0712] 중앙-연관 혈관계에서 FGFR 및 VEGFR의 과다발현 및 활성화는 또한 중앙 혈관신생의 개시를 방지하고 교란시키는데 본 발명의 화합물의 역할을 제안하였다. 특히 본 발명의 화합물은 암, 전이, 백혈병, 예컨대 CLL, 안구 질환, 예컨대 연령-관련 황반 변성, 특히 습식형 연령-관련 황반 변성, 허혈성 증식성 망막병증, 예컨대 미숙아 망막병증 (ROP) 및 당뇨병성 망막병증, 류마티스 관절염 및 혈관중의 치료에 유용할 수 있다.
- [0713] FGFR1-4, VEGFR 및/또는 PDGFR A/B의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 활성화는 하기 실시예에 개시된 검정을 이

용하여 측정될 수 있으며, 주어진 화합물에 의해 나타나는 활성의 수준은 IC_{50} 값의 측면에서 정의될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 $1\mu M$ 미만, 보다 바람직하게는 $0.1\mu M$ 미만의 IC_{50} 값을 갖는 화합물이다.

- [0714] 본 발명은 FGFR 억제 또는 조절 활성을 갖는 화합물을 제공하며, 이는 FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다.
- [0715] 한 실시양태에서, 의약으로 사용하기 위한, 요법에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 추가 실시양태에서, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료, 특히 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.
- [0716] 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물은 암을 완화시키거나 또는 그의 발생률을 감소시키는데 유용할 것이다. 따라서, 추가의 실시양태에서, 암의 예방 또는 치료, 특히 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 화합물은 FGFR-의존성 암의 예방 또는 치료에 사용된다. 한 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 화합물은 FGFR 키나제에 의해 매개되는 암의 예방 또는 치료에 사용된다.
- [0717] 따라서, 본 발명은 특히 다음을 제공한다:
- [0718] - FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 방법.
- [0719] - 본원에 기재된 바와 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 방법.
- [0720] - 암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 예방 또는 치료를 위한 방법.
- [0721] - FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 완화 또는 그의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 병태의 완화 또는 그의 발생률의 감소를 위한 방법.
- [0722] - FGFR 키나제를 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 키나제-억제 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, FGFR 키나제를 억제하는 방법.
- [0723] - 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 사용하여 FGFR 키나제의 활성을 억제함으로써 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열)을 조절하는 방법.
- [0724] - FGFR 키나제의 활성을 억제함으로써 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열)의 조절제로서 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물.
- [0725] - 암의 예방 또는 치료, 특히 암의 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물.
- [0726] - FGFR의 조절제 (예를 들어, 억제제)로서 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물.
- [0727] - 화합물이 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I을 갖는 것인, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0728] - 본원에 기재된 바와 같은 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0729] - 암의 예방 또는 치료, 특히 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0730] - FGFR의 활성을 조절 (예를 들어, 억제)하기 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0731] - FGFR 키나제의 활성을 억제함으로써 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열)을 조절하기 위한 의약의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.

- [0732] - FGFR 키나제 (예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4)의 상향조절을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0733] - FGFR 키나제 (예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4)의 상향조절을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0734] - FGFR3 키나제의 유전자 이상을 보유한 하위집단으로부터 선택된 환자에서 암의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0735] - FGFR3 키나제의 유전자 이상을 보유한 하위집단의 일부를 형성하는 것으로 진단된 환자에서 암의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.
- [0736] - 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, FGFR 키나제 (예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4)의 상향조절을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 방법.
- [0737] - 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, FGFR 키나제 (예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4)의 상향조절을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 완화 또는 그의 발생률의 감소를 위한 방법.
- [0738] - (i) 환자가 FGFR3 유전자의 유전자 이상을 보유하는지의 여부를 결정하는 진단 시험에 환자를 적용하는 단계; 및 (ii) 상기 환자가 상기 변이체를 보유하는 경우에, 그 후 상기 환자에게 FGFR3 키나제 억제 활성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 앓거나 또는 암을 앓는 것으로 의심되는 환자에서 암의 예방 또는 치료 (또는 암의 완화 또는 그의 발생률의 감소)를 위한 방법.
- [0739] - (i) 환자를 FGFR 키나제 (예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4)의 상향조절의 특징적인 마커를 검출하는 진단 시험에 적용하는 단계 및 (ii) 상기 진단 시험이 FGFR 키나제의 상향조절을 나타내는 경우에, 그 후 상기 환자에게 FGFR 키나제 억제 활성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, FGFR 키나제 (예를 들어, FGFR1 또는 FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4)의 상향조절을 특징으로 하는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료 (또는 상기 질환 상태 또는 병태의 완화 또는 그의 발생률의 감소)를 위한 방법.
- [0740] 한 실시양태에서, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환은 종양학 관련 질환 (예를 들어, 암)이다. 한 실시양태에서, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환은 비-종양학 관련 질환 (예를 들어, 암을 제외한 본원에 기재된 임의의 질환)이다. 한 실시양태에서, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환은 본원에 기재된 병태이다. 한 실시양태에서, FGFR 키나제에 의해 매개되는 질환은 본원에 기재된 골격 병태이다. 인간 골격 발달의 특징한 이상은 두개 봉합의 비정상적 골화 (두개골유합증), 에이퍼트 (AP) 증후군, 크루존 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 증후군, 파이퍼 증후군, 연골무형성증 및 치사성 왜소증 (또한 치사성 이형성증으로 공지됨)을 포함한다.
- [0741] 돌연변이된 키나제
- [0742] 약물 내성 키나제 돌연변이는 키나제 억제제로 치료된 환자 집단에서 나타날 수 있다. 이는, 부분적으로, 요법에 사용되는 특정한 억제제에 결합하거나 이와 상호작용하는 단백질의 영역에서 발생한다. 이러한 돌연변이는 해당 키나제에 결합하고 이를 억제하는 억제제의 능력을 감소 또는 증가시킨다. 이는 억제제와 상호작용하거나 또는 표적에 대한 상기 억제제의 결합을 지지하는데 중요한 임의의 아미노산 잔기에서 일어날 수 있다. 돌연변이된 아미노산 잔기와 상호작용을 요구하지 않는 표적 키나제에 결합하는 억제제는 돌연변이에 의해 영향을 받지 않을 것이며, 효소의 효과적 억제제로 남아 있을 것이다.
- [0743] 위암 환자 샘플에서의 연구는 FGFR2에서의 2가지 돌연변이, 엑손 IIIa에서의 Ser167Pro 및 엑손 IIIc에서의 스플라이스 부위 돌연변이 940-2A-G의 존재를 나타내었다. 이들 돌연변이는 두개골유합증 증후군을 유발하는 배선 활성화 돌연변이와 동일한 것이고, 연구된 원발성 위암 조직 중 13%에서 관찰되었다. 또한 FGFR3에서의 활성화 돌연변이가 시험된 환자 샘플 중 5%에서 관찰되었고, FGFR의 과다발현은 이 환자 군에서의 불량한 예후와 상호연관되어 있다.
- [0744] 또한 기능-획득, 과다발현, 또는 구성적으로 활성화인 생물학적 상태를 야기하는, FGFR에서 관찰되는 염색체 전위 또는 점 돌연변이가 존재한다.
- [0745] 본 발명의 화합물은 따라서 돌연변이된 분자 표적, 예컨대 FGFR을 발현하는 암에 대한 특정한 적용을 발견할 것

이다. 이러한 돌연변이를 갖는 종양의 진단은 당업자에게 공지되고 본원에 기재된 바와 같은 기술, 예컨대 RTPCR 및 FISH를 이용하여 수행될 수 있다.

- [0746] FGFR의 ATP 결합 부위에서 보존된 트레오닌 잔기의 돌연변이가 억제제 내성을 야기할 것임이 제안되었다. 아미노산 발린 561이 FGFR1에서 메티오닌으로 돌연변이되며, 이는 선택적 억제제에 대한 내성을 부여하는 것으로 나타난 Ab1 (T315) 및 EGFR (T766)에서 발견된, 이전에 보고된 돌연변이에 상응하는 것이다. FGFR1 V561M에 대한 분석 데이터는 이 돌연변이가 야생형과 비교시 티로신 키나제 억제제에 대한 내성을 부여하는 것으로 나타났다.
- [0747] 진단 방법
- [0748] 화학식 I의 화합물의 투여 전에, 환자를 스크리닝하여, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 질환 또는 병태가 FGFR 및/또는 VEGFR에 대한 활성을 갖는 화합물로의 치료에 감수성인지를 결정할 수 있다.
- [0749] 예를 들어, 환자로부터 취한 생물학적 샘플을 분석하여, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 병태 또는 질환, 예컨대 암이 FGFR 및/또는 VEGFR의 수준 또는 활성의 상향조절 또는 정상 FGFR 및/또는 VEGFR 활성에 대한 경로의 감작, 또는 이들 성장 인자 신호전달 경로의 상향조절, 예컨대 성장 인자 리간드 수준 또는 성장 인자 리간드 활성의 상향조절 또는 FGFR 및/또는 VEGFR 활성화의 생화학적 경로 하류의 상향조절을 초래하는 유전자 이상 또는 비정상적 단백질 발현을 특징으로 하는 것인지를 결정할 수 있다.
- [0750] FGFR 및/또는 VEGFR 신호의 활성화 또는 감작을 생성하는 이러한 이상의 예는 아포토시스성 경로의 손실 또는 억제, 상기 수용체 또는 리간드의 상향조절, 또는 상기 수용체 또는 리간드의 돌연변이 변이체, 예를 들어, PTK 변이체의 존재를 포함한다. FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4의 돌연변이 또는 FGFR1의 상향조절, 특히 과다발현, 또는 FGFR2 또는 FGFR3의 기능-획득 돌연변이를 갖는 종양은 FGFR 억제제에 특히 감수성일 수 있다.
- [0751] 예를 들어, FGFR2에서 기능-획득을 야기하는 점 돌연변이는 다수의 병태에서 확인되었다. 특히 FGFR2의 활성화 돌연변이는 자궁내막 종양의 10%에서 확인된 바 있다.
- [0752] 또한, 이소성으로 발현되거나 탈조절된, 구성적으로 활성인 FGFR3 수용체를 생성하는 FGFR3 수용체 티로신 키나제의 유전자 이상, 예컨대 염색체 전위 또는 점 돌연변이가 확인되었으며, 이는 다발성 골수종, 방광 및 자궁경부 암종의 하위세트와 관련된다. PDGF 수용체의 특정한 돌연변이인 T674I가 이마티닙-치료된 환자에서 확인되었다. 또한, 8p12-p11.2의 유전자 증폭은 소엽성 유방암 (CLC) 사례 중 ~50%에서 입증되었으며, 이는 FGFR1의 증가된 발현과 관련된 것으로 나타났다. FGFR1에 대한 siRNA, 또는 수용체의 소분자 억제제를 사용한 예비 연구는 이러한 증폭을 보유한 세포주가 이 신호전달 경로의 억제에 특히 감수성이라는 것을 보여주었다.
- [0753] 대안적으로, 환자로부터 취한 생물학적 샘플은 FGFR 또는 VEGFR에 대한 음성 조절제 또는 억제제의 손실에 대해 분석될 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "손실"은 상기 조절제 또는 억제제를 코딩하는 유전자의 결실, 유전자의 말단절단 (예를 들어, 돌연변이에 의한 말단절단), 상기 유전자의 전사 산물의 말단절단, 또는 전사 산물의 불활성화 (예를 들어, 점 돌연변이에 의한) 또는 또 다른 유전자 산물에 의한 분리를 포함한다.
- [0754] 용어 상향조절은 상승된 발현 또는 과다발현, 예컨대 유전자 증폭 (즉, 다수의 유전자 카피), 및 전사 효과에 의한 증가된 발현, 및 과다활성 및 활성화, 예컨대 돌연변이에 의한 활성화를 포함한다. 따라서, 환자는 FGFR 및/또는 VEGFR의 상향조절의 특징적인 마커를 검출하는 진단 시험에 적용될 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 마커는, 예를 들어, FGFR 및/또는 VEGFR의 돌연변이를 확인하는 DNA 조성의 측정을 비롯한 유전자 마커를 포함한다. 용어 마커는 또한 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태 (예를 들어, 인산화되거나 되지 않음) 및 상기 언급된 단백질의 mRNA 수준을 비롯한, FGFR 및/또는 VEGFR의 상향조절을 특징으로 하는 마커를 포함한다.
- [0755] 진단 시험 및 스크린은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플 (절제된 종양 세포의 단리물 및 농축물), 대변 생검, 객담, 염색체 분석, 흉막액, 복막액, 협측 도말, 생검 또는 소변으로부터 선택된 생물학적 샘플에 대해 수행한다.
- [0756] 단백질의 돌연변이 및 상향조절에 대한 확인 및 분석 방법은 당업자에 공지되어 있다. 스크리닝 방법은 표준 방법, 예컨대 역전사효소 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 게내 혼성화, 예컨대 형광 게내 혼성화 (FISH)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0757] FGFR 및/또는 VEGFR 내에 돌연변이를 수반하는 개체의 확인은 환자가 FGFR 및/또는 VEGFR 억제제를 사용한 치료에 특히 적합할 것임을 의미할 수 있다. 종양은 우선적으로 치료 전에 FGFR 및/또는 VEGFR 변이체의 존재에 대

해 스크리닝될 수 있다. 스크리닝 방법은 전형적으로 직접 서열분석, 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이 분석 또는 돌연변이체 특이적 항체를 포함할 것이다. 또한, 이러한 돌연변이를 갖는 종양의 진단은 당업자에 공지되고 본원에 기재된 바와 같은 기술, 예컨대 RT-PCR 및 FISH를 이용하여 수행될 수 있다.

[0758] 또한, 돌연변이 형태, 예를 들어 FGFR 또는 VEGFR2의 돌연변이 형태는, PCR 및 상기 본원에 기재된 PCR 산물을 직접 서열분석하는 방법을 이용하여, 예를 들어, 종양 생검의 직접 서열분석에 의해 확인될 수 있다. 당업자는, 상기 언급된 단백질의 과다발현, 활성화 또는 돌연변이를 검출하는 이러한 널리 공지된 모든 기술이 본 발명의 경우에 적용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0759] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 생성한 후 PCR로 cDNA를 증폭시켜 평가된다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택 및 증폭 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 핵산 조작 및 PCR은, 예를 들어 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc. 또는 Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의해 수행된다. 핵산 기술을 포함하는 반응 및 조작은 또한 문헌 [Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 대안적으로, 상업적으로 입수가능한 RT-PCR용 키트 (예를 들어, 로슈 몰레큘라 바이오케미칼스(Roche Molecular Biochemicals))를 사용할 수 있거나, 또는 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 및 6,218,529 (이들은 본원에 참조로 포함됨)에 제시된 바와 같은 방법론을 사용할 수 있다. mRNA 발현을 평가하기 위한 계내 혼성화 기술의 예는 형광 계내 혼성화 (FISH)이다 (문헌 [Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649] 참조).

[0760] 일반적으로, 계내 혼성화는 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석하려는 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플의 예비혼성화 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직 내 핵산 대 핵산의 혼합물의 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 혼성화후 세척; 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 이러한 적용에 사용되는 프로브는 전형적으로, 예를 들어 방사성동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 바람직한 프로브는 충분히 긴, 예를 들어 약 50, 100 또는 200개 뉴클레오타이드 내지 약 1000개 이상의 뉴클레오타이드이어서, 엄격한 조건 하에 표적 핵산(들)과의 특이적 혼성화를 가능하게 한다. FISH를 수행하기 위한 표준 방법은 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어 있다.

[0761] 유전자 발현 프로파일링을 위한 방법은 문헌 [DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3]에 기재되어 있다. 간략하게, 프로토콜은 다음과 같다: (dT)24 올리고머를 사용하여 제1 가닥 cDNA 합성을 프라이밍하고, 이어서 무작위 육량체 프라이머를 사용하여 제2 가닥 cDNA를 합성하여, 전체 RNA로부터 이중-가닥 cDNA가 합성된다. 이중-가닥 cDNA는 비오틀화 리보뉴클레오타이드를 사용하는 시험관내 cRNA 전사를 위한 주형으로 사용된다. cRNA는 아피메트릭스(Affymetrix) (미국 캘리포니아주 산타 클라라)에 의해 기재된 프로토콜에 따라 화학적으로 단편화된 다음, 인간 게놈 어레이 상에서 밤새 혼성화된다.

[0762] 대안적으로, mRNA로부터 발현된 단백질 산물은 종양 샘플의 면역조직화학, 마이크로타이터 플레이트를 이용한 고체 상 면역검정, 웨스턴 블롯팅, 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유동 세포측정법 및 특이적 단백질 검출에 대해 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 검정될 수 있다. 검출 방법은 부위 특이적 항체를 사용하는 것을 포함할 것이다. 당업자는 FGFR 및/또는 VEGFR의 상향조절의 검출, 또는 FGFR 및/또는 VEGFR 변이체 또는 돌연변이체의 검출을 위한 모든 이러한 널리 공지된 기술이 본 발명의 경우에 적용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0763] FGFR 또는 VEGFR과 같은 단백질의 비정상적 수준은 표준 효소 검정, 예를 들어, 본원에 기재된 검정을 이용하여 측정될 수 있다. 활성화 또는 과다발현이 또한 조직 샘플, 예를 들어, 종양 조직에서 검출될 수 있다. 케미콘 인터내셔널(Chemicon International)로부터의 검정과 같은 검정을 이용하여 티로신 키나제 활성을 측정함으로써. 관심있는 티로신 키나제는 샘플 용해물로부터 면역침강되며, 그의 활성이 측정될 것이다.

[0764] 이소형을 비롯한 FGFR 또는 VEGFR의 과다발현 또는 활성화를 측정하는 대안적 방법은 미세혈관 밀도의 측정을 포함한다. 이는 예를 들어 문헌 [Orre and Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8)]에 기재된 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 검정 방법은 또한 마커의 사용을 포함하고, 예를 들어 VEGFR의 경우에 이들은 CD31,

CD34 및 CD105를 포함한다.

- [0765] 따라서, 이들 모든 기술은 또한 본 발명의 화합물을 사용한 치료에 특히 적합한 중량을 확인하는데 이용될 수 있다.
- [0766] 본 발명의 화합물은 돌연변이된 FGFR을 갖는 환자의 치료에 특히 유용하다. FGFR3에서의 G697C 돌연변이는 경구 편평 세포 암종 중 62%에서 관찰되며, 키나제 활성의 구성적 활성화의 원인이 된다. FGFR3의 활성화 돌연변이는 또한 방광 암종 사례들에서 확인되었다. 이들 돌연변이는 다양한 정도의 이환율을 갖는 6가지 종류로 이루어져 있다: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. 또한, FGFR4에서의 Gly388Arg 다형성은 전립선암, 결장암, 폐암, 간암 (HCC) 및 유방암의 증가된 발생률 및 공격성과 연관된 것으로 밝혀졌다.
- [0767] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 FGFR에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 감수성일 수 있는 질환 또는 병태를 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포함한다.
- [0768] 환자를 스크리닝하기 위한 특정한 돌연변이는 FGFR3에서의 G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q 돌연변이 및 FGFR4에서의 Gly388Arg 다형성을 포함한다.
- [0769] 또 다른 측면에서, 본 발명은 FGFR 유전자의 변이체 (예를 들어, FGFR3에서의 G697C 돌연변이 및 FGFR4에서의 Gly388Arg 다형성)를 보유하는 하위 집단으로부터 선택된 환자에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0770] 순환성 바이오마커 (순환성 전구세포 (CPC), CEC, SDF1, 및 FGF2)와의 조합으로 혈관 정상화에 대한 MRI 측정 (예를 들어, MRI 경사 에코, 스핀 에코 및 조영 증강을 이용하여 혈액량, 상대적 혈관 크기 및 혈관 투과성을 측정함)은 또한 본 발명의 화합물을 사용한 치료를 위한 VEGFR2-내성 중량을 확인하는데 사용될 수 있다.
- [0771] 제약 조성물 및 조합물
- [0772] 그의 유용한 약리학적 특성을 고려하여, 대상 화합물은 투여 목적을 위한 다양한 제약 형태로 제제화될 수 있다.
- [0773] 한 실시양태에서, 제약 조성물 (예를 들어, 제제)는 본 발명의 하나 이상의 활성 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 윤활제, 또는 당업자에게 널리 공지된 다른 물질 및 임의로 기타 치료제 또는 예방제와 함께 포함한다.
- [0774] 본 발명의 제약 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서의 유효량의 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 치밀한 혼합물로 조합하며, 상기 담체는 투여에 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 눈, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 바람직하게는 이들 제약 조성물은 바람직하게는 경구로, 직장으로, 경피로 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 단위 투여 형태이다. 예를 들어, 경구 투여 형태의 조성물의 제조에서, 임의의 통상적인 제약 매질, 예컨대 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜 등이 사용될 수 있고, 경구 액체 제제의 경우에, 예컨대 현탁액, 시럽, 엘릭시르 및 용액; 또는 분말, 환제, 캡슐 및 정제의 경우에 고체 담체, 예컨대 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등이 사용될 수 있다.
- [0775] 정제 및 캡슐은 그의 투여의 용이성 때문에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내고, 이 경우에 고체 제약 담체가 명백하게 사용된다. 비경구 조성물의 경우에, 담체는, 예를 들어 용해도를 보조하기 위해 다른 성분을 포함할 수 있지만, 통상적으로 적어도 대부분 평균수를 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 염수 용액, 글루코스 용액, 또는 염수 및 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있고, 이 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 적은 비율의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 임의로 조합된, 침투 증진제 및/또는 적합한 습윤제를 임의로 포함하고, 상기 첨가제는 피부에 상당한 유해 영향을 초래하지는 않는다. 상기 첨가제는 피부에의 투여를 용이하게 하고/거나 목적 조성물을 제조하는데 도움을 줄 수 있다. 이들 조성물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경피 패치로서, 스프-온으로서, 연고로서 투여될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 상기 언급된 제약 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 명세서 및 특허청구 범위에서 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 회합된, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 투여 단위 형태의 예는 정제 (분할선 있는 정제 또는 코팅 정제 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼,

주사액 또는 주사현탁액, 티스폰가득량, 테이블스폰가득량 등, 및 그의 분리된 다중용량이다.

- [0776] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 상기 언급된 제약 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 회합된, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 투여 단위 형태의 예는 정제 (분할선 있는 정제 또는 코팅 정제 포함), 캡슐, 환제, 분말 팩킷, 웨이퍼, 주사용액 또는 주사현탁액, 티스폰가득량, 테이블스폰가득량 등, 및 그의 분리된 다중용량이다.
- [0777] 본 발명의 화합물은 그의 항종양 활성을 발휘하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0778] 당업자는 이후 제공되는 시험 결과로부터 유효량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 일반적으로 치료 유효량이 0.005 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중, 특히 0.005 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중일 것으로 고려된다. 필요한 용량을 1, 2, 3, 4 또는 그 초과 하위-용량으로 적절한 간격으로 하루에 걸쳐 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 하위-용량은 예를 들어, 단위 투여 형태당 0.5 내지 500 mg, 특히 1 mg 내지 500 mg, 보다 특히 10 mg 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0779] 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 본 발명의 화합물, 및 1 내지 99.95 중량%, 보다 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 보다 더 바람직하게는 50 중량% 내지 99.9 중량%의 제약상 허용되는 담체를 포함할 것이며, 모든 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다.
- [0780] 본 발명의 또 다른 측면으로서, 본 발명의 화합물과 또 다른 항암제의 조합물은 특히 의약으로서 사용되고, 보다 구체적으로 암 또는 관련 질환의 치료에 사용될 것으로 예상된다.
- [0781] 상기 병태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 유리하게는 암 요법에서 하나 이상의 다른 의약 작용제, 보다 특히 다른 항암제 또는 아주반트와 조합으로 사용될 수 있다. 항암제 또는 아주반트 (요법에서 보조 작용제)의 예는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:
- [0782] - 백금 배위 화합물, 예를 들어 아미포스티브과 임의로 조합된 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴;
- [0783] - 타산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합 입자 (아브락산(Abraxane)TM) 또는 도세탁셀;
- [0784] - 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신 화합물, 예를 들어 이리노테칸, SN-38, 토포테칸, 토포테칸 hcl;
- [0785] - 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 항종양 에피도도필로톡신 또는 포도필로톡신 유도체, 예를 들어 에토포시드, 에토포시드 포스페이트 또는 테니포시드;
- [0786] - 항종양 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈;
- [0787] - 항종양 뉴클레오사이드 유도체, 예를 들어 5-플루오로우라실, 류코보린, 겐시타빈, 겐시타빈 hcl, 카페시타빈, 클라드리빈, 플루다라빈, 벨라라빈;
- [0788] - 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 시클로포스파미드, 클로람부실, 카르무스틴, 티오테파, 메팔란 (멜팔란), 로무스틴, 알트레타민, 부술판, 다카르바진, 에스트라무스틴, 임의로 메스나와 조합된 이포스파미드, 피포브로만, 프로카르바진, 스트렙토조신, 텔로졸로미드, 우라실;
- [0789] - 항종양 안트라시클린 유도체, 예를 들어 다우노루비신, 임의로 텍스라족산과 조합된 독소루비신, 독실, 이다루비신, 미톡산트론, 에피루비신, 에피루비신 hcl, 발루비신;
- [0790] - IGF-1 수용체를 표적으로 하는 분자, 예를 들어 피크로포도필린;
- [0791] - 테트로카르신 유도체, 예를 들어 테트로카르신 A;
- [0792] - 글루코코르티코이드, 예를 들어 프레드니손;
- [0793] - 항체, 예를 들어 트라스투주맙 (HER2 항체), 리툭시맙 (CD20 항체), 겐투주맙, 겐투주맙 오조가미신, 세툭시맙, 페르투주맙, 베바시주맙, 알렘투주맙, 에쿨리주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 노페투모맙, 파니투무맙, 토시투모맙, CANTO 328;
- [0794] - 에스트로겐 수용체 길항제 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 또는 에스트로겐 합성의 억제제, 예를 들어

타목시펜, 폴베스트란트, 토레미펜, 드롤록시펜, 파슬로텍스, 랄록시펜 또는 레트로졸;

- [0795] - 아로마타제 억제제, 예컨대 엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트라졸, 테스토락톤 및 보로졸;
- [0796] - 분화제, 예컨대 레티노이드, 비타민 D 또는 레티노산 및 레티노산 대사 차단제 (RAMBA), 예를 들어 아큐탄;
- [0797] - DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 아자시티딘 또는 데시타빈;
- [0798] - 항폴레이트제, 예를 들어 프레메트렉세드 이나트륨;
- [0799] - 항생제, 예를 들어 안티노마이신 D, 블레오마이신, 미토마이신 C, 닥티노마이신, 카르미노마이신, 다우노마이신, 레바미술, 플리카마이신, 미트라마이신;
- [0800] - 항대사물, 예를 들어 클로파라빈, 아미노프테린, 시토신 아라비노시드 또는 메토평렉세이트, 아자시티딘, 시타라빈, 플록수리딘, 펜토스타틴, 티오구아닌;
- [0801] - 아포토시스 유도제 및 항혈관신생제, 예컨대 Bcl-2 억제제, 예를 들어 YC 137, BH 312, ABT 737, 고시폴, HA 14-1, TW 37 또는 데칸산;
- [0802] - 튜블린-결합제, 예를 들어 콰레스타틴, 콜키신 또는 노코다졸;
- [0803] - 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR (상피 성장 인자 수용체) 억제제, MTKI (다중 표적 키나제 억제제), mTOR 억제제), 예를 들어 플라보페리돌, 이마티닙 메실레이트, 에를로티닙, 게피티닙, 다사티닙, 라파티닙, 라파티닙 디토실레이트, 소라페닙, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 템시롤리무스;
- [0804] - 파르네실트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 티피파르닙;
- [0805] - 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 예를 들어 부티르산나트륨, 수베로일아닐리드 히드록사미드 산 (SAHA), 템시캡티드 (FR 901228), NVP-LAQ824, R 306465, JNJ-26481585, 트리코스타틴 A, 보리노스타트;
- [0806] - 유비퀴틴-프로테아솜 경로의 억제제, 예를 들어 PS-341, MLN .41 또는 보르테조밐;
- [0807] - 온켈리스;
- [0808] - 텔로머라제 억제제, 예를 들어 텔로메스타틴;
- [0809] - 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 예를 들어 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노스타트 또는 메타스타트.
- [0810] - 재조합 인터류킨, 예를 들어 알데스류킨, 데니류킨 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 페그인 터페론 알파 2b
- [0811] - MAPK 억제제
- [0812] - 레티노이드, 예를 들어 알리트레티노인, 백사로텐, 트레티노인
- [0813] - 삼산화비소
- [0814] - 아스파라기나제
- [0815] - 스테로이드, 예를 들어 드로모스타놀론 프로피오네이트, 메게스트롤 아세테이트, 난드롤론 (데카노에이트, 펜 프로피오네이트), 텍사메타손
- [0816] - 고나도트로핀 방출 호르몬 효능제 또는 길항제, 예를 들어 아바렐릭스, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트
- [0817] - 탈리도미드, 레날리도미드
- [0818] - 메르캅토피린, 미토탄, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 라스부리카제
- [0819] - BH3 모방체, 예를 들어 ABT-737
- [0820] - MEK 억제제, 예를 들어 PD98059, AZD6244, CI-1040
- [0821] - 콜로니-자극 인자 유사체, 예를 들어 필그라스티م, 페그필그라스티م, 사르그라모스탐; 에리트로포이에틴 또는 그의 유사체 (예를 들어, 다르베포에틴 알파); 인터류킨 11; 오프렐벤킨; 졸레드로네이트, 졸레드론산; 펜타닐;

비스포스포네이트; 팔리페르민.

- [0822] - 스테로이드성 시토크롬 P450 17알파-히드록실라제-17,20-리아제 억제제 (CYP17), 예를 들어 아비라테론, 아비라테론 아세테이트.
- [0823] 본 발명의 화합물은 또한 방사선요법 및 화학요법에 감수성인 종양 세포에서의 치료 용도를 갖는다.
- [0824] 따라서, 본 발명의 화합물은 "방사선증감제" 및/또는 "화학증감제"로서 사용될 수 있거나, 또 다른 "방사선증감제" 및/또는 "화학증감제"와 조합하여 제공될 수 있다.
- [0825] 본원에 사용된 용어 "방사선증감제"는 이온화 방사선에 대한 세포의 감수성을 증가시키고/거나 이온화 방사선으로 치료가 가능한 질환의 치료를 촉진하는 치료 유효량으로 동물에게 투여되는 분자, 바람직하게는 저분자량 분자로서 정의된다.
- [0826] 본원에 사용된 용어 "화학증감제"는 화학요법에 대한 세포의 감수성을 증가시키고/거나 화학요법제로 치료가 가능한 질환의 치료를 촉진하는 치료 유효량으로 동물에게 투여되는 분자, 바람직하게는 저분자량 분자로서 정의된다.
- [0827] 방사선증감제의 작용 방식에 대한 몇몇 메카니즘은, 저산소증 하에 산소를 모방하거나 또는 다르게는 생체환원제와 같이 작용하는 저산소 세포 방사선증감제 (예를 들어, 2-니트로이미다졸 화합물 및 벤조트리아진 디옥시드 화합물)를 포함하는 것으로 문헌에서 제시된 바 있고; 비-저산소 세포 방사선증감제 (예를 들어, 할로젠화 피리미딘)는 DNA 염기의 유사체일 수 있고, 우선적으로 암 세포의 DNA에 혼입되어, DNA 분자의 방사선-유도된 절단을 촉진하고/거나 정상 DNA 복구 메카니즘을 방해할 수 있으며; 다양한 다른 잠재적 작용 메카니즘이 질환의 치료에서 방사선증감제에 대해 가정되었다.
- [0828] 다수의 암 치료 프로토콜은 현재 X선의 방사선과 함께 방사선증감제를 사용한다. X선 활성화된 방사선증감제의 예는 메트로니다졸, 미소니다졸, 테스메틸미소니다졸, 피모니다졸, 에타니다졸, 니모라졸, 미토마이신 C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, 니코틴아미드, 5-브로모데옥시우리딘 (BUDR), 5-아이오오데옥시우리딘 (IUDR), 브로모데옥시시티딘, 플루오로데옥시우리딘 (FudR), 히드록시우레아, 시스플라틴, 및 그의 치료상 유효한 유사체 및 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0829] 암의 광역학 요법 (PDT)은 증감제의 방사선 활성화제로서 가시광을 사용한다. 광역학 방사선증감제의 예는 헤마토포르피린 유도체, 포토프린, 벤조포르피린 유도체, 주석 에티오포르피린, 페오보르비드-a, 박테리오크로로필-a, 나프탈로시아닌, 프탈로시아닌, 아연 프탈로시아닌, 및 그의 치료상 유효한 유사체 및 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0830] 방사선증감제는, 표적 세포로의 방사선증감제의 혼입을 촉진하는 화합물; 표적 세포로의 치료제, 영양소 및/또는 산소의 흐름을 제어하는 화합물; 추가적 방사선과 함께 또는 이것 없이 종양에 작용하는 화학요법제; 또는 암 또는 다른 질환을 치료하기 위한 다른 치료상 유효한 화합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 치료 유효량의 하나 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0831] 화학증감제는, 표적 세포로의 화학증감제의 혼입을 촉진하는 화합물; 표적 세포로의 치료제, 영양소 및/또는 산소의 흐름을 제어하는 화합물; 또는 암에 작용하는 화학요법제, 또는 암 또는 다른 질환을 치료하기 위한 다른 치료상 유효한 화합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 치료 유효량의 하나 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다. 칼슘 길항제, 예를 들어 베라파밀은 허용된 화학요법제에 내성을 갖는 종양 세포에서 화학감수성을 확립하고 약물-감수성 악성종양에서 이러한 화합물의 효능을 강화시키기 위한 항신생물제와의 조합에서 유용한 것으로 밝혀졌다.
- [0832] 그의 유용한 약리학적 특성을 고려하여, 본 발명에 따른 조합물의 성분, 즉 하나 이상의 다른 의약 작용제 및 본 발명에 따른 화합물은 투여 목적을 위한 다양한 제약 형태로 제제화될 수 있다. 성분은 별도로 개별 제약 조성물로 또는 모든 성분을 함유하는 단일 제약 조성물로 제제화될 수 있다.
- [0833] 따라서, 본 발명은 또한 하나 이상의 다른 의약 작용제 및 본 발명에 따른 화합물을 제약 담체와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0834] 본 발명은 또한 종양 세포의 성장을 억제하기 위한 제약 조성물의 제조에 있어서 본 발명에 따른 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0835] 본 발명은 또한 암을 앓는 환자의 치료에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서, 제1 활성 성분

으로서 본 발명에 따른 화합물 및 추가의 활성 성분으로서 하나 이상의 항암제를 함유하는 생성물에 관한 것이다.

- [0836] 하나 이상의 다른 의약 작용제 및 본 발명에 따른 화합물은 동시에 (예를 들어, 개별 또는 단일 조성물로) 또는 순차적으로 순서대로 투여될 수 있다. 후자의 경우에, 2종 이상의 화합물은 유리한 효과 또는 상승작용 효과가 달성되는 것을 보장하기에 충분한 기간 내에 및 그러기에 충분한 양 및 방식으로 투여될 것이다. 조합물의 각 성분은 대한 바람직한 투여 방법 및 순서, 및 각각의 투여량 및 요법이 투여되는 특정한 다른 의약 작용제 및 본 발명의 화합물, 그의 투여 경로, 치료되는 특정한 종양 및 치료되는 특정한 숙주에 따라 달라질 것임을 인지할 것이다. 최적의 투여 방법 및 순서, 및 투여량 및 요법은 통상의 방법을 이용하여 및 본원에 제시된 정보를 고려하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0837] 조합물로서 주어지는 경우에 본 발명에 따른 화합물 및 하나 이상의 다른 항암제(들)의 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비 및 정확한 투여량 및 투여 빈도는, 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 사용되는 본 발명에 따른 특정한 화합물 및 다른 항암제(들), 치료되는 특정한 병태, 치료되는 병태의 중증도, 특정한 환자의 연령, 체중, 성별, 식이, 투여 횟수 및 전반적인 신체 상태, 투여 방식 뿐만 아니라 개체가 섭취할 수 있는 다른 약물에 따라 좌우된다. 또한, 1일 유효량은 치료 대상체의 반응에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 감소되거나 증가될 수 있음이 명백하다. 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 또 다른 항암제에 대한 특정한 중량비는 1/10 내지 10/1, 보다 특히 1/5 내지 5/1, 보다 더 특히 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.
- [0838] 백금 배위 화합물은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 1 내지 500mg (mg/m^2), 예를 들어 50 내지 400 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 시스플라틴에 대해 약 75 mg/m^2 및 카르보플라틴에 대해 약 300 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0839] 타산 화합물은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 50 내지 400 mg (mg/m^2), 예를 들어 75 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 파클리탁셀의 경우에 약 175 내지 250 mg/m^2 및 도세탁셀의 경우에 약 75 내지 150 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0840] 캄프토테신 화합물은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 0.1 내지 400 mg (mg/m^2), 예를 들어 1 내지 300 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 이리노테칸의 경우에 약 100 내지 350 mg/m^2 및 토포테칸의 경우에 약 1 내지 2 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0841] 항종양 포도필로톡신 유도체는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 30 내지 300 mg (mg/m^2), 예를 들어 50 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 에토포시드의 경우에 약 35 내지 100 mg/m^2 및 테니포시드의 경우에 약 50 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0842] 항종양 빈카 알칼로이드는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 2 내지 30 mg (mg/m^2)의 투여량으로, 특히 빈블라스틴의 경우에 약 3 내지 12 mg/m^2 의 투여량으로, 빈크리스틴의 경우에 약 1 내지 2 mg/m^2 의 투여량으로, 및 비노렐빈의 경우에 약 10 내지 30 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0843] 항종양 뉴클레오시드 유도체는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 200 내지 2500 mg (mg/m^2), 예를 들어 700 내지 1500 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 5-FU의 경우에 200 내지 500 mg/m^2 의 투여량으로, 겐시타빈의 경우에 약 800 내지 1200 mg/m^2 의 투여량으로, 및 카페시타빈의 경우에 약 1000 내지 2500 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [0844] 알킬화제, 에컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 100 내지 500 mg (mg/m^2), 예를 들어 120 내지 200 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 시클로포스파미드의 경우에 약 100 내지 500 mg/m^2 의 투여량으로, 클로람부실의 경우에 약 0.1 내지 0.2 mg/kg의 투여량으로, 카르무스틴의 경우에 약

150 내지 200 mg/m²의 투여량으로, 및 로무스틴의 경우에 약 100 내지 150 mg/m²의 투여량으로 투여된다.

[0845] 항종양 안트라시클린 유도체는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 10 내지 75 mg (mg/m²), 예를 들어 15 내지 60 mg/m²의 투여량으로, 특히 독소루비신의 경우에 약 40 내지 75 mg/m²의 투여량으로, 다우노루비신의 경우에 약 25 내지 45mg/m²의 투여량으로, 및 이다루비신의 경우에 약 10 내지 15 mg/m²의 투여량으로 투여된다.

[0846] 항에스트로겐제는 유리하게는 특정한 작용제 및 치료되는 병태에 따라 1일 약 1 내지 100 mg의 투여량으로 투여된다. 타목시펜은 유리하게는 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 요법을 계속하면서 1일 2회 5 내지 50 mg, 바람직하게는 10 내지 20 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 토레미펜은 유리하게는 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 요법을 계속하면서 1일 1회 약 60mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 아나스트로졸은 유리하게는 1일 1회 약 1mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 드롤록시펜은 유리하게는 1일 1회 약 20-100mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 랄록시펜은 유리하게는 1일 1회 약 60mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 엑세메스탄은 유리하게는 1일 1회 약 25mg의 투여량으로 경구로 투여된다.

[0847] 항체는 유리하게는 체표면적 제곱 미터당 약 1 내지 5 mg (mg/m²)의 투여량으로, 또는 다르게는 당업계에 공지된 바와 같이 투여된다. 트라스투주맙은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 1 내지 5 mg (mg/m²), 특히 2 내지 4mg/m²의 투여량으로 투여된다.

[0848] 이들 투여량은, 예를 들어 치료 과정당 1회, 2회 또는 그 초과로 투여될 수 있고, 이는 예를 들어 매 7, 14, 21 또는 28일마다 반복될 수 있다.

[0849] 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 부가염, 특히 제약상 허용되는 산 부가염 및 입체이성질체 형태는 이들이 표지된 화합물과 다른 분자, 펩티드, 단백질, 효소 또는 수용체 사이의 복합체의 형성을 검출하거나 확인하는데 이용될 수 있다는 점에서 가치있는 진단 특성을 가질 수 있다.

[0850] 검출 또는 확인 방법은 표지화제, 예컨대 방사성동위원소, 효소, 형광 물질, 발광 물질 등으로 표지된 화합물을 사용할 수 있다. 방사성동위원소의 예는 ¹²⁵I, ¹³¹I, ³H 및 ¹⁴C를 포함한다. 효소는 통상적으로 적절한 기질의 접합에 의해, 결국 검출가능한 반응을 촉매화함으로써 검출할 수 있다. 그의 예는 예를 들어 베타-갈락토시다제, 베타-글루코시다제, 알칼리성 포스파타제, 퍼옥시다제 및 말레이트 데히드로게나제, 바람직하게는 양고추냉이 퍼옥시다제를 포함한다. 발광 물질은 예를 들어 루미놀, 루미놀 유도체, 루시페린, 에퀴린 및 루시페라제를 포함한다.

[0851] 생물학적 샘플은 신체 조직 또는 체액으로서 정의될 수 있다. 체액의 예는 뇌척수액, 혈액, 혈장, 혈청, 소변, 객담, 타액 등이다.

[0852] 일반적 합성 경로

[0853] 하기 실시예는 본 발명을 예시하지만, 이는 단지 예일 뿐이며, 특허청구범위의 범위를 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0854] 실험 부분

[0855] 이하에, 용어 'ACN'은 아세토니트릴을 의미하고, 'DCM'은 디클로로메탄을 의미하고, 'K₂CO₃'은 탄산칼륨을 의미하고, 'MgSO₄'는 황산마그네슘을 의미하고, 'MeOH'는 메탄올을 의미하고, 'EtOH'는 에탄올을 의미하고, 'EtOAc'는 에틸 아세테이트를 의미하고, 'Et₃N'은 트리에틸아민을 의미하고, 'DIPE'는 디이소프로필 에테르를 의미하고, 'THF'는 테트라하드로푸란을 의미하고, 'NaH'는 수소화나트륨을 의미하고, 'NH₄OH'는 수산화암모늄을 의미하고, 't-BuOH'는 2-메틸-2-프로판올을 의미하고, 'Et₂O'는 디에틸 에테르를 의미하고, 'SiOH'는 수산화규소, 일나트륨 염을 의미하고, 'MP'는 융점을 의미한다. 't-BuOMe'는 2-메틸-2-프로필옥시메틸에테르를 의미하고, 'NaHSO₃'은 아황산수소나트륨을 의미하고, DMF는 디메틸포름아미드를 의미하고, XPhos는 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐을 의미하고, DME는 디메틸 에테르를 의미하고, Pd₂dba₃은 트리스(디벤질리텐 아세톤)디팔라듐 (0)를 의미하고, 크산트포스는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐을 의미하고,

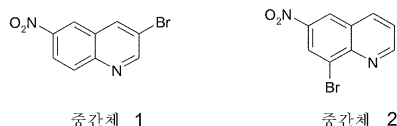
NaHCO_3 는 탄산수소나트륨을 의미하고, rt는 실온을 의미하고, PdCl_2dppf 는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II)디클로라이드를 의미하고, NaOtBu 는 소듐 tert부틸레이트를 의미하고, Cs_2CO_3 은 탄산세슘을 의미하고, TBAF는 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 의미한다.

[0856] 본 발명의 일부 화합물은 염 형태 또는 수화물로서 수득되거나, 또는 약간량의 용매를 함유하였다. 이하에, 이들 화합물은 원소 분석을 기초로 하여 결정된 바와 같이 보고된다.

[0857] A. 중간체의 제조

[0858] 실시예 A1

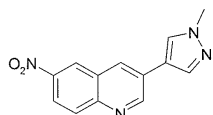
[0859] a) 중간체 1 및 2의 제조



[0860]

[0861] 아세트산 (280 ml) 중 6-니트로퀴놀린 (28.1 g; 161 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (28.7 g; 161 mmol)의 용액을 50°C에서 17시간 동안 가열하였다. 침전물 고체를 여과하고, Et_2O , 물 및 이어서 Et_2O 로 세척하여 14.7g (27%)의 중간체 2 (순도 93%)를 수득하였다. 유기 층을 증발 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50% 석유 에테르, 50% DCM에서 100% DCM의 이동상 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 2.25 g (4 %)의 중간체 2 및 16.6g의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상 50% 석유9/1/0.2 시클로헥산/ 디에틸 에테르/ DCM)에 의해 제2 정제에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 14.1 g (28%)의 중간체 1을 수득하였다.

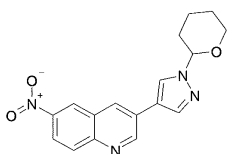
[0862] b) 중간체 3의 제조



[0863]

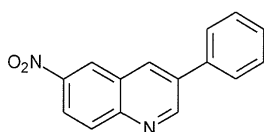
[0864] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (250 ml) 중 중간체 1 (22 g; 86.5 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (20 g, 95.5 mmol), 탄산나트륨의 수용액 2M (53 ml; 104 mmol)의 용액을 N_2 로 15분 동안 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐0 (4 g; 3.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 침전물을 여과하고, 물, DIPE (2회) 및 이어서 디에틸에테르로 세척하고, 건조시켜 22 g의 중간체 3을 수득하였다. 중간체 3을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0865] 중간체 1로부터 출발하는 하기 중간체 4의 유사한 제조



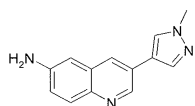
[0866]

[0867] 중간체 1로부터 출발하는 하기 중간체 33의 유사한 제조



[0868]

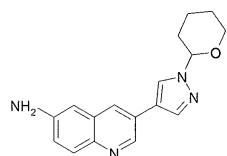
[0869] c) 중간체 5의 제조



[0870]

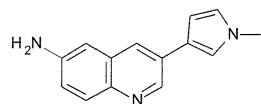
[0871] 중간체 3 (15 g; 59 mmol)을 MeOH (200 ml) 및 THF (150 mL)로 희석하였다. 이어서, 라니 니켈 (15 g)을 첨가하였다. 혼합물을 압력 (3 bar) 하에 실온에서 1.5시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트(Celite)® 패드 상에서 여과하고, 이어서 DCM으로 세척하고, 증발 건조시켰다. 반응을 동일한 양으로 반복하고, 합한 잔류물 (30 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20-45 μ m 1000g, 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH에서 0.1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH의 이동상 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 17g (64%)의 중간체 5를 수득하였다.

[0872] 중간체 4로부터 출발하는 하기 중간체 6의 유사한 제조



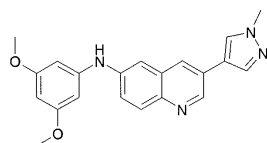
[0873]

[0874] 중간체 49로부터 출발하는 하기 중간체 47의 유사한 제조



[0875]

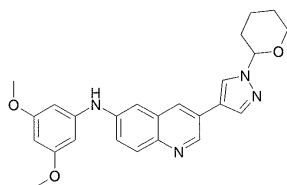
[0876] d) 중간체 7의 제조



[0877]

[0878] 2-메틸-2-프로판올 (280 ml) 중 중간체 5 (10.5 g; 46.8 mmol), 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (10.1g; 46.8 mmol), 탄산세슘 (45.7 g; 140 mmol) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (1.1 g; 2.3 mmol)의 용액을 N_2 하에 탈기시켰다. 이어서, 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0) (2.1 g; 2.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 셀라이트® 패드 상에서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 물을 여과물에 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 에 녹이고, 여과하고, 건조시켜 7.9 g (46%)의 중간체 7을 수득하였다.

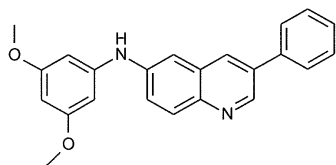
[0879] 중간체 6으로부터 출발하는 하기 중간체 8의 유사한 제조



[0880]

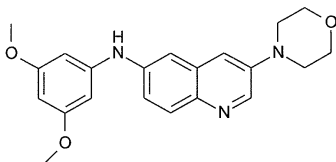
[0881] MS : $\text{M}^+(\text{H}^+)$: 431 (방법 1, 분석 부분 참조)

[0882] 중간체 32로부터 출발하는 하기 중간체 31의 유사한 제조



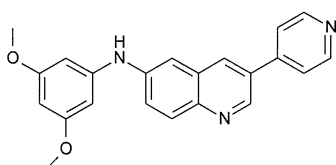
[0883]

[0884] 중간체 37로부터 출발하는 하기 중간체 36의 유사한 제조



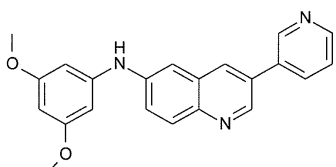
[0885]

[0886] 중간체 41로부터 출발하는 하기 중간체 39의 유사한 제조



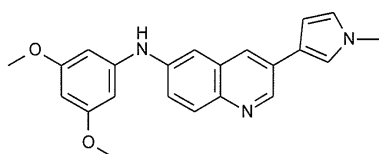
[0887]

[0888] 중간체 43으로부터 출발하는 하기 중간체 42의 유사한 제조



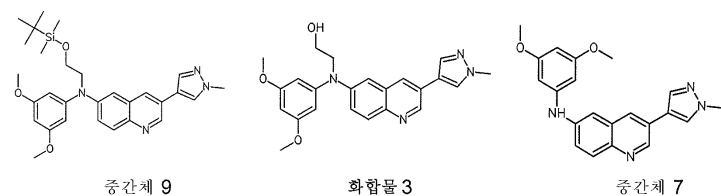
[0889]

[0890] 중간체 47로부터 출발하는 하기 중간체 46의 유사한 제조



[0891]

[0892] e) 중간체 9 및 화합물 3의 제조



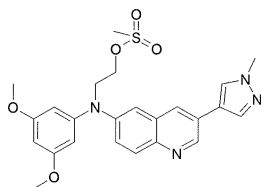
[0893]

[0894] NaH (179mg; 4.5 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 5℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (15 ml) 중 중간체 7 (1 g; 2.8 mmol)의 용액에 N₂ 흐름 하에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DMF (2ml) 중 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란 (0.77ml; 3.6 mmol)의 용액을 N₂ 흐름 하에 5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS는 46%의 전환을 나타내었다. NaH (125 mg; 3.1 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 용액에 조금씩 첨가하고, (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란 (0.6 ml; 2.8 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 다시 NaH (132 mg; 3.3 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 용액에 조금씩 첨가하고, (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란 (0.6 ml; 2.8 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을

분리하고, K_2CO_3 10%, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 용매를 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15-40 μm 90g, 99% DCM, 1% MeOH에서 97% DCM, 3% MeOH의 이동상 구배)에 의해 정제하여 0.76g (53%)의 중간체 9, 0.19g의 분획 1 및 0.4g의 미반응 중간체 7을 수득하였다.

[0895] 분획 1을 정제용 액체 크로마토그래피 (구형 실리카 5 μm 150x30.0mm, 이동상 구배 100% DCM, 0% MeOH에서 93% DCM, 7% MeOH)에 의해 정제하여 잔류물 (95mg)을 수득하였으며, 이를 CH_3CN 으로부터 결정화하여 52mg (5%)의 화합물 3을 수득하였다. MP=195-196 $^{\circ}C$

[0896] g) 중간체 11의 제조

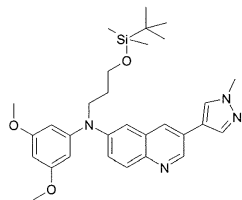


[0897]

[0898] 메탄술폰닐 클로라이드 (0.13 ml; 1.7 mmol)를 DCM (7 ml) 중 화합물 3 (0.34 g; 0.84 mmol), 트리에틸아민 (0.3 ml; 1.9 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (12 mg; 0.1 mmol)의 현탁액에 N_2 하에 5 $^{\circ}C$ 에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 빙수에 붓고, DCM을 첨가하였다. 유기 층을 따라버리고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 0.58 g의 중간체 11을 수득하였다. 이 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0899] 실시예 A2

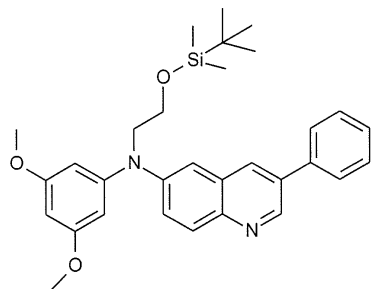
[0900] 중간체 12의 제조



[0901]

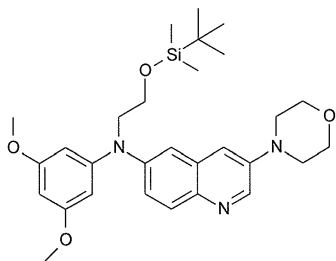
[0902] NaH (0.18 g; 4.5 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 N,N-디메틸포름아미드 (12 ml) 중 중간체 7 (1 g; 2.8 mmol)의 용액에 N_2 흐름 하에 5 $^{\circ}C$ 에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 $^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, (3-브로모프로폭시)-tert-부틸디메틸실란 (0.9 ml; 3.6 mmol)을 N_2 흐름 하에 5 $^{\circ}C$ 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, K_2CO_3 10%, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 용매를 증발 건조시켜 1.9 g의 중간체 12를 수득하였다. 이 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0903] 중간체 31 및 (2-브로모에톡시)tert-부틸디메틸실란으로부터 출발하는 하기 중간체 30의 유사한 제조



[0904]

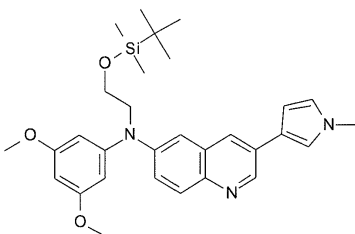
[0905] 중간체 36 및 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란으로부터 출발하는 하기 중간체 35의 유사한 제조



[0906]

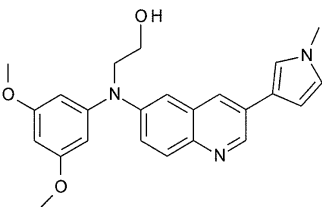
[0907] 실시예 A2a

[0908] 중간체 45



[0909]

[0910] 및 화합물 61



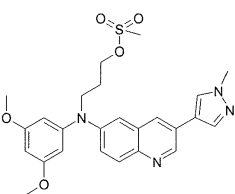
[0911]

[0912] 의 제조

[0913] 미네랄 오일 중 NaH 60% (108.16 mg; 2.70 mmol)를 DMF (7 mL) 중 중간체 46 (486 mg; 1.35 mmol)의 용액에 N₂ 흐름 하에 5°C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5°C에서 30분 동안 교반한 다음, DMF (3 mL) 중 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란 (435 μ L; 2.03 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 15-45 μ m, 24g; 이동상: 100% DCM, 0% MeOH에서 98% DCM, 2% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 210 mg의 중간체 45 (30%) 및 화합물 61의 불순한 분획 174 mg을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 15-45 μ m, 24 g; 이동상: 100% DCM, 0% MeOH에서 99% DCM, 1% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 113 mg의 화합물을 수득하였으며, 이를 ACN으로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, ACN에 이어서 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 86 mg의 화합물 61 (16%)을 수득하였다. MP: 158°C (DSC).

[0914] 실시예 A3

[0915] 중간체 13의 제조



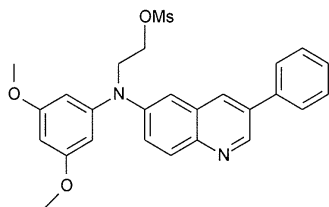
[0916]

[0917] 메탄술폰닐 클로라이드 (0.37 mL; 4.8 mmol)를 DCM (20 mL) 중 화합물 4 (1 g; 2.4 mmol), 트리에틸아민 (0.8

ml; 5.5 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (30 mg; 0.2 mmol)의 현탁액에 N₂ 하에 5℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, DCM을 첨가하였다. 유기 층을 따라버리고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 1.2 g의 중간체 13을 수득하였다. 이 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0918] 실시예 A3a

[0919] 중간체 34의 제조



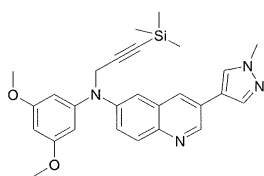
[0920]

[0921] 메탄술포닐 클로라이드 (0.13 mL; 1.69 mmol)를 DCM (6.63 mL) 중 화합물 50 (260 mg; 0.65 mmol) 및 트리에틸아민 (0.27 mL; 1.95 mmol)의 용액에 N₂ 하에 5℃에서 적가하였다. 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다.

[0922] 용매를 증발시켜 300 mg의 중간체 34 (96%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 정제 없이 사용하였다.

[0923] 실시예 A4

[0924] 중간체 14의 제조

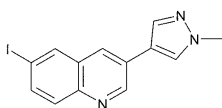


[0925]

[0926] NaH (1.3 g; 33.3 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 N,N-디메틸포름아미드 (70 ml) 중 중간체 7 (6 g; 16.6 mmol)의 용액에 N₂ 흐름 하에 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 30분 동안 교반한 다음, 3-브로모-1-(트리메틸실릴)-1-프로핀 (5.2 ml; 33.3 mmol)을 N₂ 흐름 하에 5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 따라버리고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 8.1 g의 중간체를 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0927] 실시예 A5

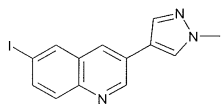
[0928] 중간체 15의 제조



[0929]

[0930] 물 (1 ml) 중 아질산나트륨 (0.17 g, 2.45 mmol)의 용액을 HCl (H₂O 중 2.5M, 10 ml) 중 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일-퀴놀린-6-일-아민 (0.5 g, 2.2 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 물 (1 ml) 중 아이오딘화칼륨 (0.44 g, 2.7 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온으로 상승되도록 하였다. 반응 혼합물을 pH 10까지 수산화나트륨 (3M, 12 ml)의 용액으로 킨칭하고, DCM/MeOH 8/2의 혼합물 (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 98/2)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.17 g (23%)의 중간체 15를 수득하였다.

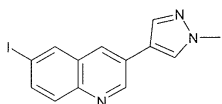
[0931] 중간체 15의 대안적 제조



[0932]

[0933] ACN (500 ml) 중 NaI (103.5 g; 691 mmol)의 용액에 ACN/DMSO (1:1, 220 ml) 중 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-퀴놀린아민 (65 g; 290 mmol)의 용액 및 1,1-디메틸에틸 에스테르 아질산 (44.9 g; 435 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액에 TFA (2 ml)를 천천히 첨가하고, 45분에 걸쳐 65℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, NaHSO₃, 물 및 t-BuOMe의 용액으로 세척하여 49.60 g의 중간체 15 (51.0%, 순도 90%)를 수득하였다.

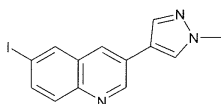
[0934] 중간체 15의 대안적 제조



[0935]

[0936] 아르곤 분위기 하에 디옥산 (10 ml) 중 6-브로모-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린 (중간체 20) (cas 번호 1184914-71-3) (0.58 g, 2.0 mmol)의 현탁액에 아이오딘화구리 (0.038 g, 0.2 mmol), N,N-디메틸에틸렌디아민 (0.043 ml, 0.4 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.603 g, 4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 내 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (15 ml)로 희석하고, NH₄OH (H₂O 중 33%) (10 ml), HCl (수정 0.1 M) (10 ml) 및 염수 (15 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 0.54 (80%) g의 중간체 15를 수득하였다.

[0937] 중간체 15의 대안적 제조

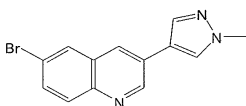


[0938]

[0939] 물 (60 ml) 중 아질산나트륨 (7.38 g, 107 mmol)의 용액을 수정 3 M HCl (10 ml; 428 mmol) 중 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-6-일-아민 (24 g, 107 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, EtOAc (600 mL)를 첨가하였다. 이어서, 물 (55 ml) 중 아이오딘화나트륨 (16 g, 107 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (500 mL) 및 DCM의 혼합물 (500 mL)에 녹이고, 생성된 혼합물을 15분 동안 초음파처리 하였다. 불용물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 이를 MeOH (300 mL) 및 DCM (300 mL)의 혼합물로 행구었다. 실리카 겔을 여과물에 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다.

[0940] 잔류물 (적갈색 고체)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: 구배 DCM/MeOH: 95/5에서 80/20)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 11.6g의 중간체 분획을 수득하였으며, 이를 NaHSO₃의 10% 수용액 (200 mL)에 녹였다. 생성된 혼합물을 DCM (3x200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 8.2 g의 중간체 15 (23%)를 수득하였다.

[0941] 중간체 20의 제조



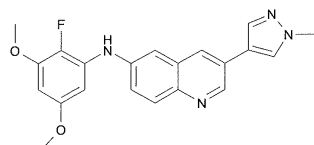
[0942]

[0943] 아르곤 분위기 하에, 아질산나트륨 (0.34 g, 4.9 mmol)을 브로민화수소산 (물 중 48%, 10 ml) 중 중간체 5 (0.85 g, 3.8 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 HBr (5 ml) 중 브로민화구리 (0.38 g, 2.7 mmol)의 현탁액에 65℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 ml)로 희석하였다. 수산화나트륨의 용액 (3 M, 50 ml)을 pH=10에 도달할 때까지 첨가하고, 수정 층을 디클로로메탄 / 메탄올 9/1의 혼합물 (3 x 250 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (300 ml)

1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (이동상, 98% DCM, 2%MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.82 g의 회백색 고체를 수득하였으며, 이를 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상; 60%MeOH, 40% 물에서 100% MeOH의 구배)에 의해 추가로 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.505 g (46%)의 중간체 20을 수득하였다.

[0944] 실시예 A6

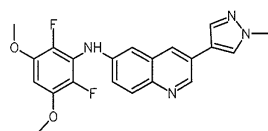
[0945] a) 중간체 18의 제조



[0946]

[0947] 건조 디옥산 (100 ml) 중 중간체 15 (5g; 15mmol), 2-플루오로-3,5-디메톡시벤젠아민 (2.8 g; 16.4 mmol), 소듐 tert-부톡사이드 (4.3 g; 45 mmol)의 용액을 N₂ 하에 탈기시킨 다음, rac-비스 (디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (465 mg; 0.75 mmol) 및 아세트산팔라듐 (II) (47% Pd) (167mg; 0.75mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 및 염수 및 DCM에 부었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 유기 층을 염수로 세척한 다음, 물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 DCM 중에서 결정화시키고, 여과하고, 침전물을 Et₂O로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2.9g의 중간체 18 (51%)을 수득하였다. MP = 118℃.

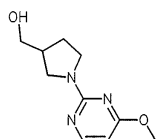
[0948] 중간체 15로부터 출발하는 하기 중간체 10의 유사한 제조



[0949]

[0950] 실시예 A8

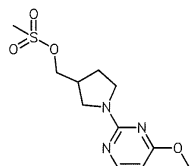
[0951] a) 중간체 17의 제조



[0952]

[0953] 아세트니트릴 (100 ml) 중 2-클로로-4-메톡시피리미딘 (2g; 13.8 mmol), 3-히드록시메틸피롤린 (1.68g; 16.6 mmol) 및 K₂CO₃ (3.8g; 27.7 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 환류하였다. 혼합물을 냉각시키고, 냉각된 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다 (15-40 μm 300g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 1.95g (67%)의 중간체 17을 수득하였다.

[0954] b) 중간체 19의 제조



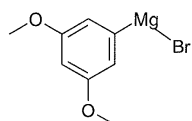
[0955]

[0956] 메탄술포닐클로라이드 (3.6 ml; 46.6 mmol)를 DCM (15 ml) 및 트리에틸아민 (2.4 ml; 16.9 mmol) 중 중간체 17 (1.95 mg; 9.3 mmol)의 현탁액에 N₂ 하에 10℃에서 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반한 다음,

차게 식힌 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물 (3.8g)을 실리카 겔 크로마토그래피 (부정형 SiO_2 , 15-40 μm ; 40g; 용리액: 99% DCM, 1% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 혼합하고, 용매를 농축시켜 2g (75%)의 중간체 19를 수득하였다.

[0957] 실시예 A9

[0958] 중간체 21의 제조

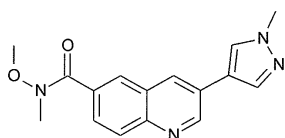


[0959]

[0960] 촉매량의 아이오딘을 THF (1 mL) 중 마그네슘 (0.234g; 9.63 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 핫 건으로 환류까지 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. THF (10 mL) 중 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (2.09g; 9.63 mmol)의 용액 1 mL를 적가하고, 혼합물을 핫 건으로 환류까지 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 이어서, 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠의 용액을 THF (5.2 mL)로 희석하고, 20분의 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였으며, 이를 1시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0961] 실시예 A10

[0962] 중간체 22의 제조



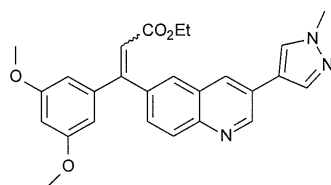
[0963]

[0964] $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (1.04g; 0.90 mmol)를 아르곤으로 사전 퍼징된, 톨루엔 (39.3 mL) 중 중간체 15 (3.01g; 8.98 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (1.93g; 19.8 mmol) 및 트리에틸아민 (6.51 mL; 46.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 CO로 퍼징하고, CO 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 K_2CO_3 의 포화 수용액 (250 mL)으로 희석하고, DCM/MeOH (95/5; 3x250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0965] 갈색 잔류물을 115 mg의 중간체 15로부터 제조된 또 다른 조 물질과 합하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH: 98/2에서 90/10)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 2.38g의 중간체 22 (86%)를 수득하였다.

[0966] 실시예 A11

[0967] 중간체 23의 제조



[0968]

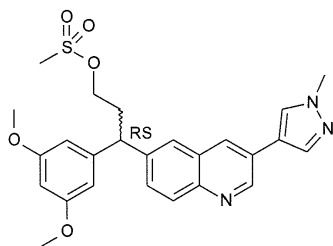
[0969] 트리에틸 포스포노아세테이트 (1.08 mL; 5.42 mmol)를 THF (5 mL) 중 수소화나트륨 (217 mg; 5.42 mmol)의 현탁액에 0°C에서 적가하였다. 실온에서 1시간 후, THF (18.3 mL) 중 화합물 31 (675 mg; 1.81 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 30분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (3x30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0970] 잔류물 (1.38 g; 주황색 오일)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/MeOH: 99/1)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 720 mg의 중간체 23 (82%; E/Z 또는 Z/E 혼합물: 65/35)을 수

특하였다. 중간체 23을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0971] 실시예 A12

[0972] 중간체 24의 제조

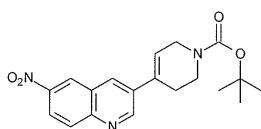


[0973]

[0974] 메탄술폰닐 클로라이드 (0.047 mL; 0.605 mmol)를 아르곤 분위기 하에 DCM (5 mL) 중 화합물 34 (0.122 g; 0.302 mmol) 및 Et₃N (0.105 mL; 0.756 mmol)의 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 빙수 (5 mL)로 킨칭하고, DCM (3 X 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 따라버리고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 중간체 24를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0975] 실시예 A13

[0976] a) 중간체 25의 제조

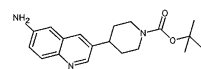


[0977]

[0978] 3-브로모-6-니트로퀴놀린 (중간체1, CAS: 7101-95-3) (13.8g; 54.5 mmol), (N-tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르 (CAS: 286961-14-6) (18.55g; 59.99 mmol), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (1.91; 2.73 mmol) 및 Cs₂CO₃ (35.54g; 109.07 mmol)의 혼합물을 디옥산 (150 mL) 및 물 (60 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 물에 부었다. 침전물을 여과하였다. 여과물을 DCM으로 추출하고, 진공 하에 농축시켰다.

[0979] 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (구배 용리액: 석유 에테르/ EtOAc: 3/1)에 의해 정제하여 7.5 g의 중간체 25 (97%)를 수득하였다.

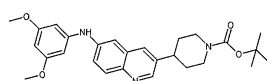
[0980] b) 중간체 26의 정제



[0981]

[0982] MeOH (250 mL) 중 중간체 25 (3 g; 8.44 mmol)의 용액에 라니 니켈 (0.5 g; 8.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 압력 (3 bar) 하에 실온에서 밤새 수소화시켰다. 용액을 셀라이트® 패드 상에서 여과한 다음, DCM으로 헹구고, 용매를 증발시켜 2.76 g (100%)의 중간체 26을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0983] c) 중간체 27의 제조



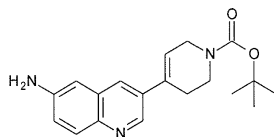
[0984]

[0985] N₂ 하에, Pd₂dba₃ (0.632 g; 0.69 mmol)을 2-메틸-2-프로판올 (98.4 mL) 중 중간체 26 (2.26 g; 6.9 mmol), 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (1.5 g; 6.9 mmol), 탄산세슘 (6.75 g; 20.7 mmol) 및 XPhos (0.329 g; 0.69 mmol)의 사전 탈기된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 물을 여과물에 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로

추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH , 120 g, 15-40 μm ; 용리액: DCM/MeOH : 100/0에서 97/3)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 2.5 g (78%)의 중간체 27을 수득하였다.

[0986] 실시예 A14

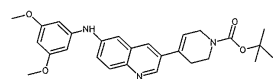
[0987] a) 중간체 28의 제조



[0988]

[0989] 둥근 바닥 플라스크에서, 중간체 25 (1.9 g; 5.35 mmol) 및 염화암모늄 (2.86 g; 53.46 mmol)을 $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{물}$ (1/1/1) (114 mL)로 희석하였다. 이어서, 철 (1.49 g; 26.73 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드 상에서 여과하고, DCM 으로 행구었다. 용매를 증발시켰다. 수성 층을 포화 수성 NaHCO_3 으로 염기성화시킨 다음, DCM 으로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH , 300g, 15-40 μm ; 이동상: 99% DCM , 1% MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 1.1 g의 중간체 28을 수득하였다. (63%)

[0990] b) 중간체 29의 제조

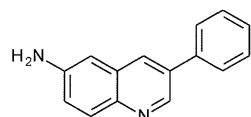


[0991]

[0992] 2-메틸-2-프로판올 (48 mL) 중 중간체 28 (1.1 g; 3.38 mmol), 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (0.734 g; 3.38 mmol), 탄산세슘 (3.3 g; 10.14 mmol) 및 XPhos (161 mg; 0.338 mmol)의 용액을 N_2 하에 탈기시켰다. Pd_2dba_3 (310 mg; 0.338 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, EtOAc 로 세척하였다. 물을 여과물에 첨가하고, AcOEt 로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH , 120 g, 15-40 μm , 용리액: DCM/MeOH : 100/0에서 97/3의 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 1.37 g의 중간체 29 (87%)를 수득하였다.

[0993] 실시예 A15

[0994] 중간체 32의 제조

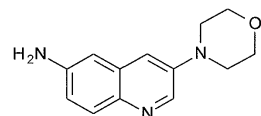


[0995]

[0996] THF (75 mL) 및 MeOH (75 mL) 중 중간체 33 (1.97 g; 7.87 mmol) 및 탄소상 Pd (10 wt%) (0.42 g; 0.393 mmol)의 용액을 실온에서 1 atm의 H_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 농축시켰다.

[0997] 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15-40 μm , 40g, 이동상: 100% DCM 에서 98% DCM 2% MeOH 의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 1.24 g의 중간체 32 (72%)를 수득하였다.

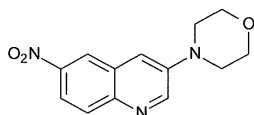
[0998] 중간체 38로부터 출발하는 하기 중간체 37의 유사한 제조



[0999]

[1000] 실시예 A16

[1001] 중간체 38의 제조



[1002]

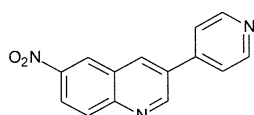
[1003] 이 반응은 각각 5 g 규모로 4개 포트(pot)에서 병행으로 수행하였다.

[1004] 디옥산 (100 mL) 중 3-브로모-6-니트로퀴놀린 (중간체 1), CAS: 7101-95-3 (5g; 19.76mmol)의 용액에 모르폴린 (2.06g; 23.7 mmol), Pd₂dba₃ (904 mg; 0.99 mmol), 크산트포스 (571 mg; 0.99 mmol) 및 Cs₂CO₃ (12.87g; 39.5 mmol)을 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 110℃에서 25시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물로 키텅하였다. 수성 혼합물을 DCM (3*300ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다.

[1005] 4개 반응으로부터의 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/EtOAc 50/1에서 20/1의 구배)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 8.25 g의 중간체 38 (41%)을 수득하였다.

[1006] 실시예 A17

[1007] a) 중간체 40의 제조

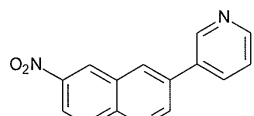


[1008]

[1009] 디옥산 (38.6 ml) 및 물 (15.4 ml) 중 3-브로모-6-니트로퀴놀린 (중간체 1, CAS: 7101-95-3) (3.141 g, 12.41 mmol), 피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르 (3.055 g, 14.89 mmol), Na₂CO₃ (3.95 g, 37.24 mmol)의 용액을 아르콘으로 15분 동안 탈기시킨 다음, PdCl₂(dppf) (0.454 g, 0.621 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 현탁액을 아르콘 하에 환류 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 현탁액을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, DCM/메탄올 용액 (8:2)으로 행구고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 암갈색 고체 (7.15 g)를 수득하였다.

[1010] 조 생성물을 실리카 겔 상에 흡수시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/아세톤: 95:5에서 90:10)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 1.54 g의 중간체 40 (49%; 갈색 고체)을 수득하였다.

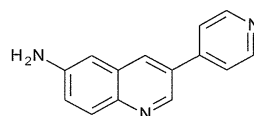
[1011] 중간체 44의 유사한 제조



[1012]

[1013] 디옥산 대신 MeOH 중에서 수행되는 반응

[1014] b) 중간체 41의 제조



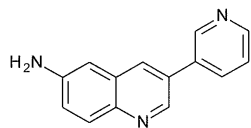
[1015]

[1016] THF (15.7 ml) 및 MeOH (5.7 ml) 중 중간체 40 (1.542 g, 6.137 mmol)의 현탁액을 아르콘으로 퍼징한 후에, MeOH (10 ml) 중 물 중 라니 니켈, 50% 슬러리 (0.396 g, 6.751 mmol)의 현탁액을 실온에서 첨가하였다. 갈색 현탁액을 아르콘으로 퍼징하고, 수소로 퍼징하고, 수소 (1 atm.) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 셀

라이트® 패드를 통해 여과하고, DCM/메탄올의 용액 (1:1)으로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 갈주황색 고체 (1.25 g)를 수득하였다.

[1017] 조 생성물을 실리카 겔 상에 흡수시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/메탄올 100:0에서 95:5)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 400 mg의 중간체 41 (29%; 녹황색 고체)을 수득하였다.

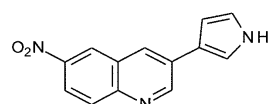
[1018] 중간체 44로부터 출발하는 하기 중간체 43의 유사한 제조



[1019]

[1020] 실시예 A18

[1021] a) 중간체 48의 제조

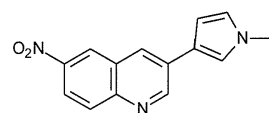


[1022]

[1023] DME (100 mL) 및 물 (20 mL) 중 3-브로모-6-니트로퀴놀린 (중간체 1, CAS: 7101-95-3) (7.23 g, 28.62 mmol); 1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤-3-일보론산 피나콜 에스테르 (CAS: 365564-11-0) (10g; 28.62 mmol), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (0.603g; 0.86 mmol) 및 아세트산칼륨 (5.6 g; 57.24 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다.

[1024] DCM을 첨가하여 결정화를 유도하였다. 잔류물을 여과하여 4.5 g의 중간체 48을 수득하였다.

[1025] b) 중간체 49의 제조



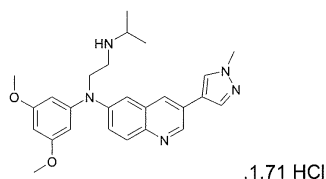
[1026]

[1027] 미네랄 오일 중 수소화나트륨, 60% (2.2g; 55 mmol)를 DMF (100 mL) 중 중간체 48 (4.5g; 18.81 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 메틸 아이오다이드 (8.016g; 56.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 결정화를 유도하였다. 잔류물을 여과하고, 냉각된 물로 세척하여 4.82 g의 중간체 49를 수득하였다.

[1028] B. 화합물의 제조

[1029] 실시예 B1

[1030] 화합물 1의 제조

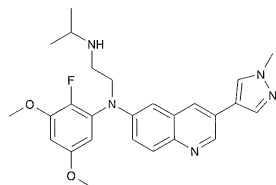


[1031]

[1032] KOH (932 mg; 14.1 mmol)를 THF (7ml) 및 H₂O (증류됨, 0.17 ml) 중에 용해시켰다. 중간체 7 (341 mg; 0.95 mmol)에 이어서 테트라부틸암모늄 브로마이드 (76.5 mg, 0.24 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, N-(2-클로로에틸)-2-프로판아민, 히드로클로라이드 (225 mg, 1.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. N-(2-클로로에틸)-2-프로판아민, 히드로클로라이드 (76mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건

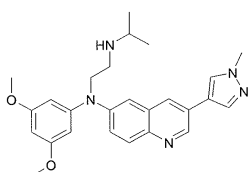
조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μ m, 이동상: 0.2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH에서 0.8% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 목적 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 2 방울의 HCl (37%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, CH_3CN 으로 녹이고, CH_3CN 으로부터 결정화하여 41 mg의 화합물 1 (9%)을 클로로하이드레이트로서 수득하였다.

[1033] 중간체 18로부터 출발하는 하기 화합물 2의 유사한 제조



[1034]

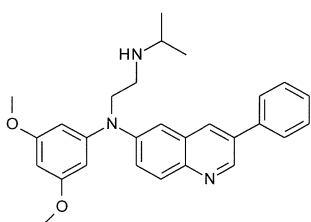
[1035] 화합물 1의 대안적 제조



[1036] .1.95HCl 0.19 H_2O

[1037] 이소프로필아민 (9 ml; 117 mmol) 중 중간체 11 (0.58 g; 1.2 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내 90°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 증발 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μ m; 이동상: 100% DCM에서 0.5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.17 g (31 %)을 수득하였다. 잔류물을 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$ 로 녹이고, 3 방울의 HCl 37%를 첨가하고, 생성물을 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$ 로부터 결정화하여 0.16 g (25%)의 화합물 1을 클로로하이드레이트로서 수득하였다.

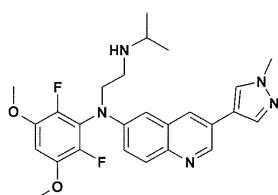
[1038] 중간체 34로부터 출발하는 하기 화합물 51의 유사한 제조



[1039] 1.88 HCl

[1040] 실시예 B1a

[1041] 화합물 42의 제조



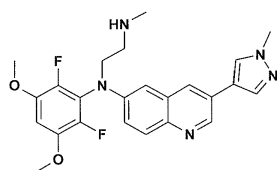
[1042]

[1043] 중간체 10 (500 mg; 1.26 mmol)에 이어서 테트라부틸암모늄 브로마이드 (203.3 mg; 0.63 mmol)를 실온에서 2-메틸테트라히드로푸란 (15 mL) 및 물 (1 mL) 중 KOH (1.25 g; 18.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열한 다음, 2-이소프로필아미노에틸클로라이드 히드로클로라이드 (CAS 6306-61-2) (279 mg; 1.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 및 염수에 부었다. EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시

키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물 (0.7 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 15-40 μ m 30g; 이동상: 0.4% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 130 mg을 수득하였으며, 이를 Et₂O로부터 결정화하여 88 mg (14%)의 화합물 42를 수득하였다. M.P.: 75°C (검, 코플러(Kofler)).

[1044] 실시예 B1b

[1045] 화합물 43의 제조

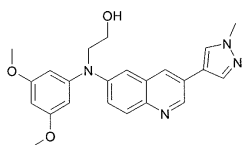


[1046] (HCl 염으로서)

[1047] 중간체 10 (0.6 g; 1.51 mmol)에 이어서 테트라부틸암모늄 브로마이드 (244 mg; 0.76 mmol)를 실온에서 2-메틸 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (1.2 mL) 중 KOH (1.5 g; 22.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열한 다음, (2-클로로에틸)메틸아민 (212.4 mg; 2.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 및 염수에 부었다. EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물 (0.8 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (구형 실리카, 5 μ m 150x30.0mm; 이동상: 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH에서 1.2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 82 mg의 중간체 분획 (82 mg)을 수득하였으며, 이를 Et₂O 중에 용해시켰다. HCl (3당량)을 첨가하고, 침전물을 여과하고, Et₂O로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 71 mg (8%)의 화합물 43을 수득하였다. M.P.: 180°C (검, 코플러).

[1048] 실시예 B2

[1049] 화합물 3의 제조

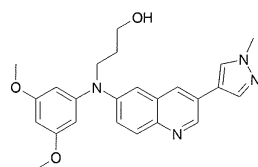


[1050]

[1051] THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1M 용액 (4.8 mL; 4.8 mmol)을 THF (40 mL) 중 중간체 9 (2 g; 4 mmol)의 용액에 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 K₂CO₃ 10%로 염기성화시키고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로부터 연화처리하고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 0.34g (21%)의 화합물 3을 수득하였다.

[1052] 실시예 B3

[1053] 화합물 4의 제조



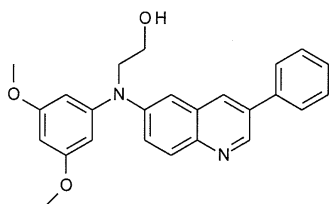
[1054]

[1055] THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1M 용액 (3.33 mL; 3.33 mmol)을 THF (50 mL) 중 중간체 12 (1.48 g, 2.8 mmol)의 용액에 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 K₂CO₃ 10%로 염기성화시켰다. 반응 혼합물을 추출하고, 유기 층을 염수

로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물 (1.9g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (40g, 15-40 μm , 이동상 97/3/0.1 DCM/MeOH/ NH_4OH)에 의해 정제하여 1.08 g의 화합물 4를 수득하였다.

[1056] 실시예 B3a

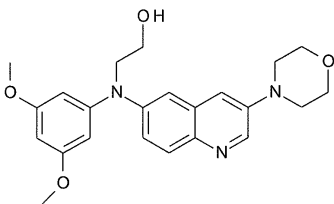
[1057] 화합물 50의 제조



[1058]

[1059] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M) (1.17 mL; 1.17 mmol)을 THF (25 mL) 중 중간체 30 (600 mg; 1.17 mmol)의 용액에 10°C에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 혼합물을 빙수에 부었다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 10% 수성 K_2CO_3 으로 염기성화시켰다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발 건조시켰다. 잔류물 (550 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH , 15-40 μm 30g; 이동상: 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH, 유량 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 증발시켰다. 상이한 순도를 갖는 2개 분획의 화합물 50을 수득하였다: 200 mg의 분획 A (43%) 및 190 mg의 분획 B (41%). 분획 B를 EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 2회 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발 건조시켜 중간체 분획을 수득하였으며, 이를 Et_2O 로 녹였다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜 56 mg의 화합물 50 (12%)을 수득하였다. MP: 111°C (DSC)

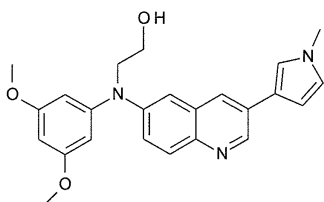
[1060] 중간체 35로부터 출발하는 하기 화합물 54의 유사한 제조



[1061]

[1062] 실시예 B3b

[1063] 화합물 61의 제조

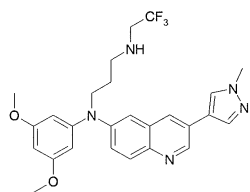


[1064]

[1065] TBAF (THF 중 1M) (4.06 mL; 4.06 mmol)를 THF (3.5 mL) 중 중간체 45 (210 mg; 0.41 mmol)의 용액에 N_2 흐름 하에 5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 10% 수성 K_2CO_3 에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH , 15-45 μm 24g; 이동상: 100% DCM, 0% MeOH에서 99% DCM, 1% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 113 mg의 화합물을 수득하였으며, 이를 ACN으로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, ACN에 이어서 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 93 mg의 화합물 61 (57%)을 수득하였다. MP: 158°C (DSC).

[1066] 실시예 B4

[1067] 화합물 5의 제조

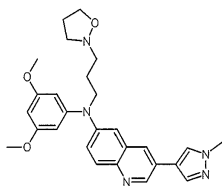


(1.78 HCl 0.88 H₂O 0.17 C₈H₁₄O 0.1 C₂H₆O)

[1068]

[1069] 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (10 ml) 중 중간체 13 (1.4 g; 2.8 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내 90℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 증발 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (구형 실리카, 5 μm, 300 g; 이동상 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (0.6 g)을 비키탈 SFC (아미노 6 μm 150x21.2mm, 이동상 (0.3% 이소프로필아민, 75% CO₂, 25% MeOH)) 상에서 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (0.4 g)을 MeOH 중에 용해시킨 다음, 3 방울의 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 증발시키고, ACN으로부터 결정화하고, DIPE로 세척하여 0.34 g의 화합물 5 (20%)를 수득하였다.

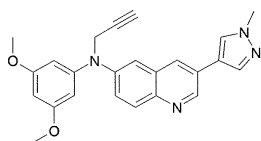
[1070] 화합물 19의 유사한 제조



[1071]

[1072] 실시예 B5

[1073] 화합물 6의 제조

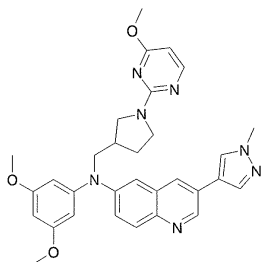


[1074]

[1075] MeOH (150 ml) 중 중간체 14 (8.1 g; 17.2 mmol) 및 K₂CO₃ (4.6 g; 34.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (40 g, 이동상 98/2 CH₂Cl₂/MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 5.5 g (80%)의 화합물 6을 수득하였다.

[1076] 실시예 B6

[1077] 화합물 7의 제조



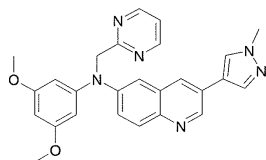
[1078]

[1079] N₂ 하에, NaH (64mg; 1.6 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 DMF (30ml) 중 중간체 7 (0.3g; 0.84 mmol)의 용액에 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 용액을 10℃에서 30분 동안 교반하였다. DMF (10ml) 중 중간체 19

(0.35g; 1.22 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 용액을 냉각된 물에 붓고, 생성물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μm, 70% 헵탄, 2% MeOH, 28% EtOAc에서 20% MeOH, 80% EtOAc의 이동상 구배)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 생성물을 Et₂O로부터 결정화하여 100 mg (22%)의 화합물 7을 수득하였다 (MP: 132℃ (DSC)).

[1080] 실시예 B7

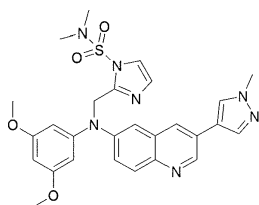
[1081] 화합물 8의 제조



[1082]

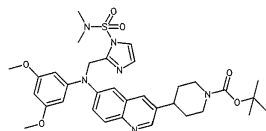
[1083] N₂ 흐름 하에, NaH (0.05 g; 1.25 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (12 ml) 중 중간체 7 (0.3 g; 0.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 2-(클로로메틸)피리미딘 (0.14 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 잔류물 (0.84 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μm; 70% 헵탄, 2% MeOH, 28% EtOAc에서 20% MeOH, 80% EtOAc의 이동상 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (0.12 g)을 Et₂O로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜 0.087 g (23%)의 화합물 8을 수득하였다. (MP: 151℃ (DSC))

[1084] 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드를 사용하는 하기 화합물 9의 유사한 제조



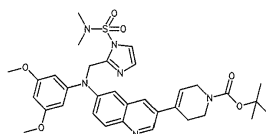
[1085]

[1086] 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드를 사용하는 중간체 27로부터 출발하는 하기 화합물 49의 유사한 제조



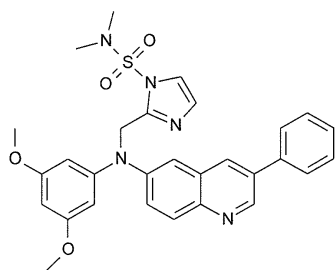
[1087]

[1088] 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드를 사용하는 중간체 29로부터 출발하는 하기 화합물 45의 유사한 제조



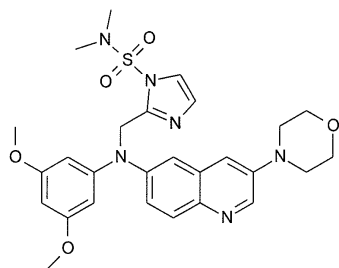
[1089]

[1090] 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드를 사용하는 중간체 31로부터 출발하는 하기 화합물 53의 유사한 제조



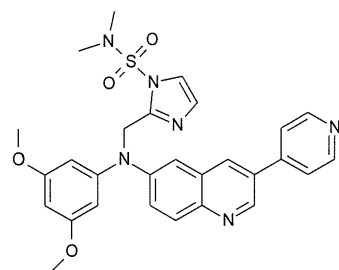
[1091]

[1092] 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드를 사용하는 중간체 36으로부터 출발하는 하기 화합물 56의 유사한 제조



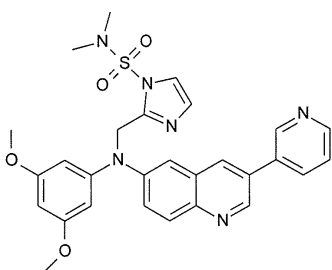
[1093]

[1094] 중간체 39 및 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드로부터 출발하는 하기 화합물 58의 유사한 제조



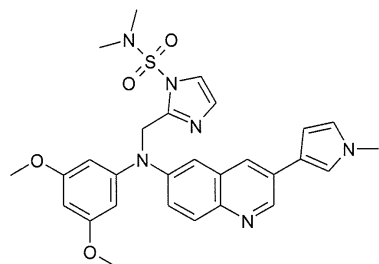
[1095]

[1096] 중간체 42 및 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드로부터 출발하는 하기 화합물 60의 유사한 제조



[1097]

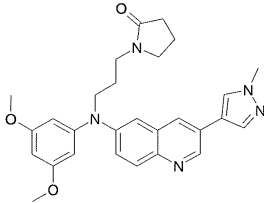
[1098] 중간체 46 및 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드로부터 출발하는 하기 화합물 63의 유사한 제조



[1099]

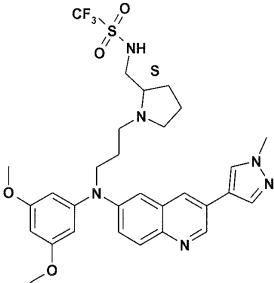
[1100] 실시예 B8

[1101] 화합물 10의 제조

[1102]  (2.17 HCl 1.09 H₂O)

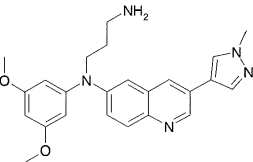
[1103] NaH (0.3 g; 7.2 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 N,N-디메틸포름아미드 (25 ml) 중 2-피롤리디논 (0.56 ml; 7.2 mmol)의 용액에 N₂ 흐름 하에 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, N,N-디메틸포름아미드 (15 ml) 중 중간체 13 (1.2 g, 2.4 mmol)의 용액을 5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (1.1 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15-40 μm 300g; 이동상 40% 헥산, 10% MeOH, 50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (0.35 g)을 MeOH 중에 용해시키고, 3당량의 HCl 5N을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜 0.35 g (28%)의 화합물 10을 수득하였다 (MP: 142℃. (코플러)).

[1104] 중간체 13 및 1,1-트리플루오로-N-[(2S)-2-피롤리디닐-메틸]메탄술폰아미드로부터 출발하는 하기 화합물 47의 유사한 제조

[1105] 

[1106] 실시예 B9

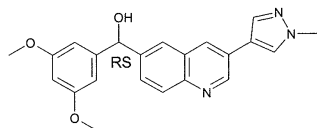
[1107] 화합물 11의 제조

[1108] 

[1109] 중간체 7 (0.22 g; 0.61 mmol)을 건조 THF (3 ml) 및 물 (0.05 ml) 중 수산화칼륨 (0.6 g; 9.2 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.078 g; 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반한 다음, 3-브로모프로필아민 히드로클로라이드 (0.34 g; 1.6 mmol)를 조금씩 첨가하고, 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (0.22 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μm; 0.2%NH₄OH, 98%DCM, 2%MeOH에서 1.3%NH₄OH, 87%DCM, 13%MeOH의 이동상 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 0.068 g (27%)의 화합물 11을 수득하였다.

[1110] 실시예 B10

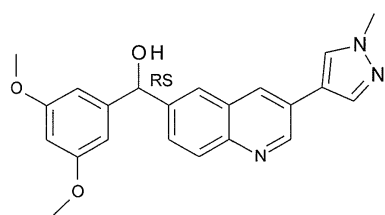
[1111] 화합물 12의 제조



[1112]

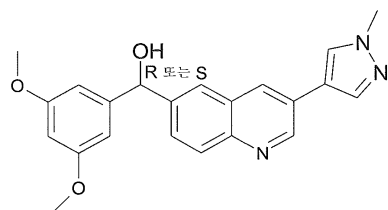
[1113] 반응은 무수 조건에서 아르곤 분위기 하에 수행하였다. 클로로(1-메틸에틸)-마그네슘 (THF 중 2M, 0.18 ml, 0.36 mmol)을 THF (1 ml) 중 중간체 15 (0.1 g, 0.3 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (0.50 ml) 중 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.06 g, 0.36 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄의 포화 용액 (3 ml)으로 킨칭하고, 디클로로메탄 (3 x 5 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (이동상: 98%DCM, 2%MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.053 g (47%)의 화합물 12를 수득하였다 (MP: 184-193℃).

[1114] 화합물 12의 제조



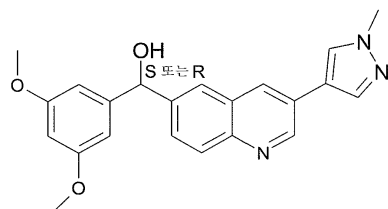
[1115]

[1116] 화합물 38의 제조



[1117]

[1118] 화합물 37의 제조



[1119]

[1120] 화합물 12는 또한 하기와 같이 제조하였다:

[1121] 10℃에서 N₂ 하에, 수소화붕소나트륨 (60.8 mg; 1.61 mmol)을 MeOH (15 mL) 중 화합물 31 (300 mg; 0.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 10℃에서 45분 동안 교반한 다음, 냉각된 물에 부었다. 생성물을 DCM (2회)으로 추출하였다. NaCl의 포화 수용액을 수성 층에 첨가하고, 이어서 이를 DCM (2회)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다.

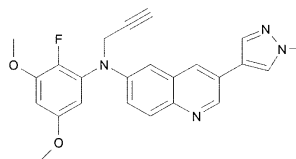
[1122] 잔류물 (300 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 20-45μm, 24 g; 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH, 유량: 25ml/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 혼합하고, 용매를 증발 건조시켜 204 mg의 중간체 분획을 수득하였으며, 이를 Et₂O에 녹였다. 침전물을 여과하고, Et₂O로 세척하여 126 mg의 화합물 12 (41%)를 수득하였다. MP: 240℃ (메틀러-톨레도(Mettler-Toledo)).

[1123] 106 mg의 화합물 12를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀(CHIRALCEL) OJ-H 5μm 250x20mm; 이동상: 60% CO₂, 40% MeO

H)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 44 mg의 화합물 37 (16%) (174℃ (코플러)) 및 45 mg의 화합물 38 (16%)을 수득하였다 (174℃ (코플러)).

[1124] 실시예 B11

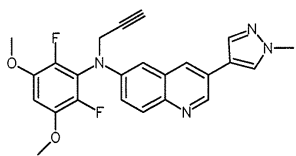
[1125] 화합물 15의 제조



[1126]

[1127] NaH (79 mg; 2.0 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 N,N-디메틸포름아미드 (10ml) 중 중간체 18 (500 mg; 1.3 mmol)의 용액에 N₂ 흐름 하에 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 30분 동안 교반한 다음, 3-브로모-1-(트리메틸실릴)-1-프로판 (0.31 ml; 2.0 mmol)을 N₂ 흐름 하에 5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 따라버리고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 Et₂O로부터 결정화하여 320 mg의 화합물 15를 수득하였다 (58%, MP:120℃).

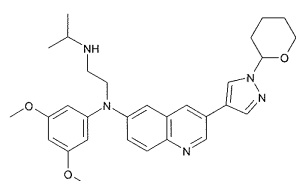
[1128] 중간체 10으로부터 출발하는 하기 화합물 20의 유사한 제조



[1129]

[1130] 실시예 B12

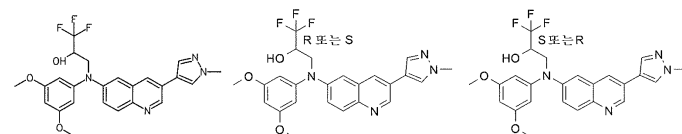
[1131] 화합물 22의 제조



[1132]

[1133] 반응은 무수 조건에서 아르곤 분위기 하에 수행하였다. DMF (21 ml) 중 중간체 8 (2.6 g, 6.1 mmol)의 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, NaH (1.46 g, 36.6 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 2-프로판아민, N-(2-클로로에틸)-, 히드로클로라이드 (5.3 g, 33.6 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 갈색 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 염화암모늄의 포화 용액 (30 ml)을 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (3 x 40 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상; 90%DCM, 10%아세톤에서 90%DCM, 10%아세톤의 상구배, 이어서 95%DCM, 5%MeOH에서 90%DCM, 10%MeOH의 또 다른 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 2.955 g의 화합물 22 (94%)를 수득하였다.

[1134] 실시예 B13



[1135] 화합물 23 화합물 24 화합물 25 의 제조

[1136] NaH (240 mg, 6.1 mmol)를 DMF (12 ml) 중 중간체 7 (1.1 g, 3.05 mmol)의 용액에 N₂ 흐름 하에 5℃에서 조금

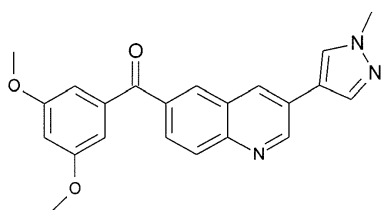
씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1,2-에폭시-3,3,3-트리플루오로프로판 (0.32 ml, 3.6 mmol)을 N₂ 흐름 하에 5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에 도달하도록 하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (1.7g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15-40 μm 300g, 이동상 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 450mg의 화합물 23을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 SFC (이동상; 65% CO₂, 35% EtOH에서 50% CO₂, 50% EtOH의 구배)에 의해 분리하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 185 mg의 분획 1 및 170 mg의 분획 2를 수득하였다.

[1137] 분획 1을 DIPE로부터 결정화하고, 침전물을 여과하고, 건조시켜 126 mg (9%, MP:116℃ (코플러); [α]_D²⁰ = +120.3° (c=0.39, DMF, 20℃)의 화합물 24를 수득하였다.

[1138] 분획 2를 DIPE로부터 결정화하고, 침전물을 여과하고, 건조시켜 120 mg (8%, MP:118℃ (코플러), [α]_D²⁰ = -122.6° (c=0.34, DMF, 20℃)의 화합물 25를 수득하였다.

[1139] 실시예 B14

[1140] 화합물 31의 제조



[1141]

[1142] 중간체 21 (16.2 mL; 9.64 mmol, THF 중 0.59 M) (CAS: 322640-05-1)을 THF (40 mL) 중 중간체 22 (2.38 g; 8.03 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 3일 동안 가열한 다음, 포화 수성 NH₄Cl 용액 (50 mL)에 붓고, EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[1143] 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH: 98/2에서 90/10)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 2.01 g의 중간체 분획 (연한 주황색 고체)을 수득하였으며, 이를 다시 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH: 95/5에서 90/10의 구배)에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 2개 분획을 수득하였다:

[1144] - 분획 A: 987 mg의 화합물 31

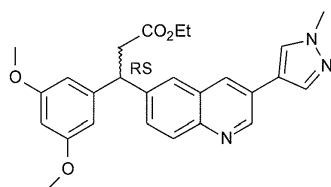
[1145] - 분획 B: 880 mg의 화합물 31

[1146] 분획 B를 역상 크로마토그래피 (용리액: DCM)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 추가 570 mg의 화합물 31을 수득하였다.

[1147] 전체적으로, 1.56 g (52%)의 화합물 31을 수득하였다. MP: 190℃ (코플러)

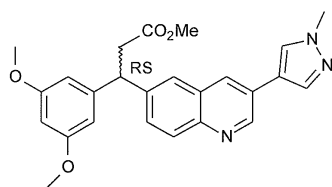
[1148] 실시예 B15

[1149] 화합물 32



[1150]

[1151] 및 화합물 33



[1152]

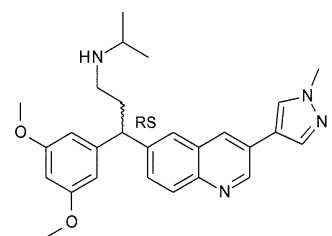
[1153] 의 혼합물의 제조

[1154] 마그네슘 (433 mg; 17.8 mmol)을 MeOH (15 mL) 및 THF (2 mL)의 혼합물 중 중간체 23 (660 mg; 1.62 mmol)의 용액에 실온에서 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 마그네슘 (433 mg; 17.8 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수용액 NH_4Cl (100 mL)로 킨칭하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (3x50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다.

[1155] 잔류물 (713 mg; 주황색 겔)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/EtOAc: 3/7)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 화합물 32 및 33의 혼합물 385 mg을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1156] 실시예 B16

[1157] 화합물 41의 제조

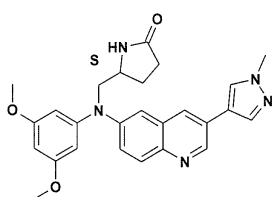


[1158] .1.41 HCl

[1159] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 중간체 24 (0.145 g; 0.302 mmol) 및 이소프로필아민 (3 mL; 35.2 mmol)의 혼합물을 밀 봉된 튜브 내 아르곤 분위기 하에서 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류 물 (293 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH , 15-40 μm ; 이동상: 0.5% NH_4OH , 5% MeOH, 95% DCM)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켰다. 유리 염기 (0.108 g; 80%)를 MeOH 중에 용해시키고, iPrOH (1 mL) 중 HCl 1.25M의 용액에 이어서 Et_2O (10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 진공 하에 건조시켜 0.084 g (56%)의 화합물 41을 히드로클로라이드로서 수득하였다. M.P.: >300°C (DSC)

[1160] 실시예 B17

[1161] 화합물 44의 제조



[1162]

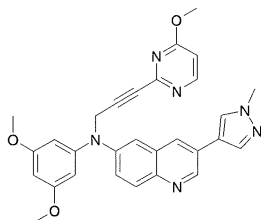
[1163] N_2 하에, NaH (55.5 mg; 1.39 mmol)를 0°C에서 DMF (10 mL) 중 중간체 7(250 mg; 0.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, (S)-(+)-5-(히드록시메틸)-2-피롤리딘은 p-톨루엔술포네이트 (CAS 51693-17-5) (187 mg; 0.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 (S)-(+)-5-(히드록시메틸)-2-피롤리딘은 p-톨루엔술포네이트 (CAS 51693-17-5) (94 mg; 0.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용액을 냉각된 물에 붓고, 생성물을 EtOAc로 추출하

였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (부정형 $SiOH$, 20-45 μm , 30 g; 이동상: 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 용매를 증발 건조시켰다. 잔류물 (130 mg)을 Et_2O 로 녹였다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켰다. 생성된 고체 (35 mg)를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μm , 150x30.0mm; 이동상: 50% 헵탄, 3% MeOH, 27% EtOAc에서 0% 헵탄, 25% MeOH, 75% EtOAc의 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 증발시켜 24 mg (8%)의 화합물 44를 수득하였다. MP: 102°C에서 검 (코플러).

[1164] C. 화합물의 전환

[1165] 전환 C1

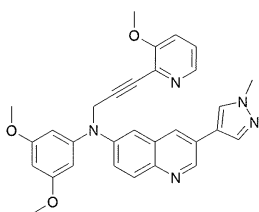
[1166] 화합물 16의 제조



[1167]

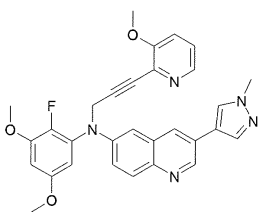
[1168] DMSO (18 ml) 중 화합물 6 (0.85 g; 2.2 mmol), 2-클로로-4-메톡시피리미딘 (0.22 g; 1.5 mmol) 및 Et_3N (2.5 mL; 18.3 mmol)의 현탁액을 N_2 흐름 하에 탈기시켰다. 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (0.2 g; 0.3 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (29 mg; 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트® 패드 상에서 여과하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물 (1.4 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20-40 μm , 300g; 이동상, 98% DCM, 2% MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 증발 건조시켰다. 잔류물 (0.4 g)을 $CH_3CN/MeOH/Et_2O$ 로부터 결정화하고, 침전물을 여과하고, 건조시켜 0.24 g (31%)의 화합물 16 (MP: 203°C (DSC))을 수득하였다.

[1169] 2-브로모-3-메톡시피리딘을 사용하는 화합물 6으로부터 출발하는 하기 화합물 17의 유사한 제조



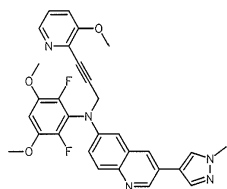
[1170]

[1171] 2-브로모-3-메톡시피리딘을 사용하는 화합물 15로부터 출발하는 하기 화합물 26의 유사한 제조



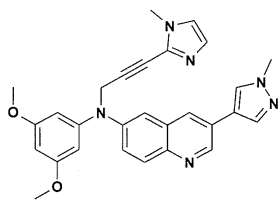
[1172]

[1173] 2-브로모-3-메톡시피리딘을 사용하는 화합물 20으로부터 출발하는 하기 화합물 27의 유사한 제조



[1174]

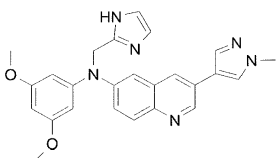
[1175] 2-아이오도-1-메틸-1H-이미다졸을 사용하는 화합물 6으로부터 출발하는 하기 화합물 48의 유사한 제조



[1176]

[1177] 전환 C2

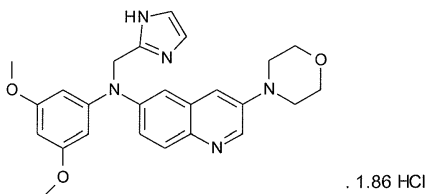
[1178] 화합물 18의 제조



[1179]

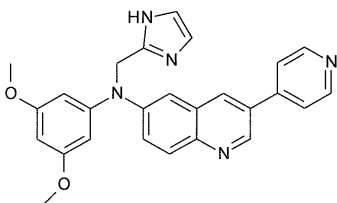
[1180] HCl (디옥산 중 4M; 2.2 ml; 8.7 mmol)을 ACN (20 ml) 중 화합물 9 (480 mg; 0.87 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, K₂CO₃으로 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5 μm; 이동상, 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH에서 1% NH₄OH, 89% DCM, 10% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (160 mg)을 Et₂O에 녹이고, 여과하고, 건조시켜 103 mg의 화합물 18 (27 %; MP: 196℃)을 수득하였다.

[1181] 화합물 56으로부터 출발하는 하기 화합물 55의 유사한 제조



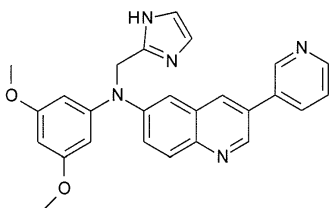
[1182]

[1183] 화합물 58로부터 출발하는 하기 화합물 57의 유사한 제조



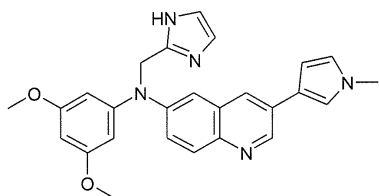
[1184]

[1185] 화합물 60으로부터 출발하는 하기 화합물 59의 유사한 제조



[1186]

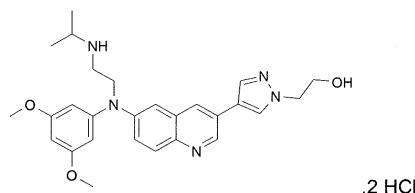
[1187] 화합물 63으로부터 출발하는 하기 화합물 62의 유사한 제조



[1188]

[1189] 전환 C3

[1190] 화합물 13의 제조

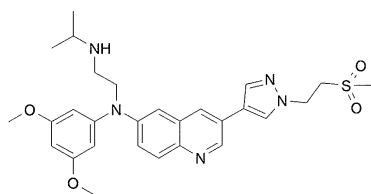


[1191]

[1192] DMF (8.3mL) 중 화합물 21 (0.46g; 1.07mmol), 에틸렌 카르보네이트 (104 mg; 0.18 mmol) 및 수산화나트륨 (4mg; 0.107mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징하고, 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 완전 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 염화암모늄의 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 유기 층을 따라버리고, 중탄산나트륨의 포화 용액 (20 mL), 염수 (50 mL)로 연속적으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈황색 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상; 95%DCM, 5%MeOH에서 90%DCM, 10%MeOH의 상 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 황색 발포체 (370 mg, 73%)를 수득하였다. 생성물을 아세토니트릴 중에 연화처리하고, 현탁액을 여과하여 62 mg (12%)의 화합물 13을 수득하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 308 mg의 황색 발포체를 수득하였다. (0.308 g, 0.648 mmol)을 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, HCl (2.2 mL, 2M/ Et_2O , 6.476 mmol)을 실온에서 적가하였다. 주황색 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 Et_2O 로 연화처리하고, 유리-프릿 상에서 여과하여 250 mg의 화합물 13 (75%)을 클로로하이드레이트로서 수득하였다 (MP: 86-115°C).

[1193] 전환 C4

[1194] 화합물 14의 제조



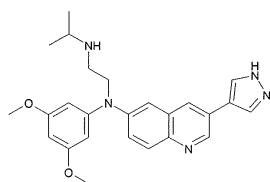
[1195]

[1196] 반응은 무수 조건에서 아르곤 하에 수행하였다.

[1197] DMF (6.4mL) 중 화합물 21 (0.618 g, 1.4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.396 g, 2.9 mmol)의 용액에 메틸술포닐에텐 (0.14 mL, 1.6 mmol)을 실온에서 적가하였다. 황색 용액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 염화암모늄의 포화 용액 (10 mL)을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상; 95%DCM, 5%MeOH에서 90%DCM, 10%MeOH의 상 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸에테르로 연화처리하고, 현탁액을 여과하여 616 mg의 화합물 14 (80%)를 수득하였다 (MP: 129°C (DSC)).

[1198] 전환 C5

[1199] 화합물 21의 제조

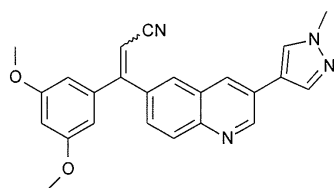


[1200]

[1201] MeOH (282 ml) 중 화합물 22 (1.56 g, 3.0 mmol)의 용액에 HCl (37%; 9.3 ml)을 실온에서 적가하였다. 주황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 목적 화합물로의 완전 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 탄산나트륨의 포화 용액을 pH = 12까지 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 겔 (1.7 g)을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상, 95%DCM, 5%MeOH에서 85%DCM, 15%MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 1.068g의 화합물 21 (82%)을 수득하였다.

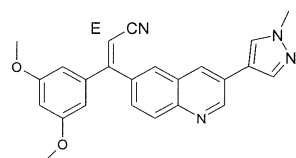
[1202] 전환 C6

[1203] 화합물 28,



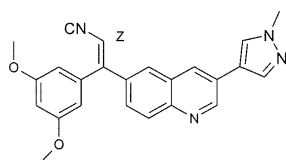
[1204]

[1205] 화합물 29 및



[1206]

[1207] 화합물 30



[1208]

[1209] 의 제조

[1210] 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (0.249 mL; 1.53 mmol)를 무수 조건에서 Ar 분위기 하에 THF (1.5 mL) 중 수소화나트륨 (61.4 mg; 1.53 mmol; 오일 중 60%)의 현탁액에 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, THF (5.1 mL) 중 화합물 31 (191 mg; 0.51 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 30분 동안 환류로 가열하였다. 이어서, 이것을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (3x10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[1211] 잔류물 (368 mg; 적색 오일)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (SiOH, 15-40 μm, 용리액: EtOAc/MeOH: 99/1)에 의해 정제하였다. 용매를 증발시킨 후, 3개의 상이한 분획을 수득하였다:

[1212] - 분획 A: 187 mg의 화합물 28 (무색 오일; 화합물 29 및 화합물 30의 혼합물: 6/4)

[1213] - 분획 B: 9 mg의 화합물 29 (무색 오일)

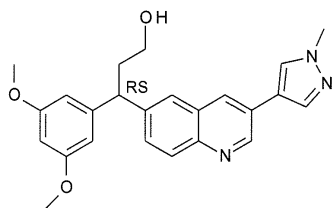
[1214] - 분획 C: 8 mg의 화합물 30 (무색 오일)

[1215] 분획 A를 비키랄 SFC (고정상: 디에틸아미노프로필 5 μ m 150x21.2mm; 이동상: 90% CO₂, 10% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 추가 53 mg의 화합물 29 (M.P.: 86°C (검, 코플러)) 및 추가 31 mg의 화합물 30 (MP: 166°C (코플러))을 수득하였다.

[1216] 분획 A, B 및 C를 기준으로, 총 수율은 73%이다.

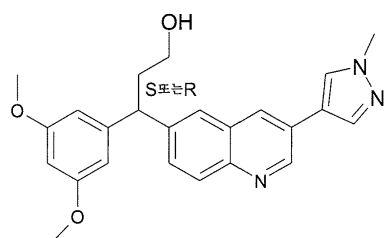
[1217] 전환 C7

[1218] 화합물 34,



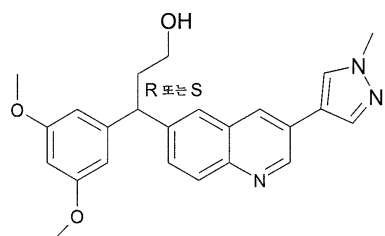
[1219]

[1220] 화합물 35 및



[1221]

[1222] 화합물 36



[1223]

[1224] 의 제조

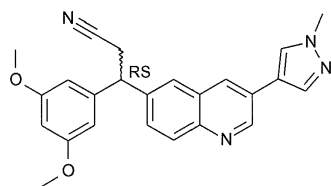
[1225] 수산화알루미늄리튬 (67.7 mg; 1.78 mmol)을 THF (10 mL) 중 화합물 32 및 화합물 33의 혼합물 (385 mg; 0.892 mmol)의 용액에 0°C에서 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 20분 동안 교반하였다. EtOAc (20 mL)를 천천히 첨가한 다음, 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (2x80 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[1226] 잔류물 (385 mg; 연황색 검)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15-40 μ m, 용리액: DCM/MeOH: 98/2)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켜 247 mg의 연황색 검을 수득하였으며, 이를 ACN (5 mL) 중에서 음파처리하였다. 생성된 고체를 유리 프리트 상에서 여과하고, ACN (2x5 mL)으로 행구고, 진공 하에 건조시켜 (80°C, 16시간) 117 mg (32%)의 화합물 34를 백색 고체로서 수득하였다. MP = 131°C (DSC).

[1227] 80 mg의 이 분획을 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250x20mm; 이동상: 65% CO₂, 35% iPrOH)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 37 mg의 화합물 35 (M.P.: 56°C에서 검 (코플러)) 및 38 mg의 화합물 36 (M.P.: 56°C에서 검 (코플러))을 수득하였다.

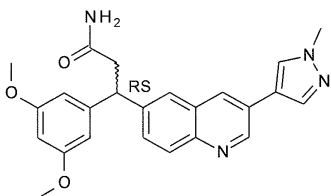
[1228] 전환 C8

[1229] 화합물 39 및



[1230]

[1231] 화합물 40



[1232]

[1233] 의 제조

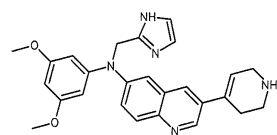
[1234] 수소화붕소나트륨 (0.064 g; 1.69 mmol)을 피리딘 (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 화합물 28 (0.096 g; 0.242 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시켰다. 추가의 수소화붕소나트륨 (0.018 g; 0.484 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5시간 동안 환류하고, 빙수 (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물 (100 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 15-40 μm; 이동상: 2% MeOH, 98% DCM에서 10% MeOH, 90% DCM의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 2개의 분획을 수득하였다:

[1235] - 분획 A: 0.045 g, 이를 Et₂O 중 연화처리하여 0.032 g (33%)의 화합물 39를 수득함. M.P.: 172°C (DSC)

[1236] - 분획 B: 0.011 g (11%)의 화합물 40.

[1237] 전환 C9

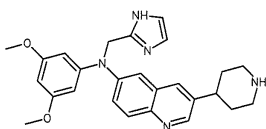
[1238] 화합물 46의 제조



[1239]

[1240] 디옥산 (5.14 mL) 중 화합물 45 (0.25 g; 0.385 mmol) 및 6N HCl (5.14 mL)의 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 고체 K₂CO₃에 의해 염기성화시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH/NH₄OH (90/10/1)로 녹이고, 여과하였다. 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 24 g; 15-40 μm, 이동상 (90% DCM, 10% MeOH, 1% NH₄OH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 혼합하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 Et₂O로 녹이고, 여과하고, 건조시켜 36 mg (21%)의 화합물 46을 수득하였다. MP: 110°C에서 검 (코플러)

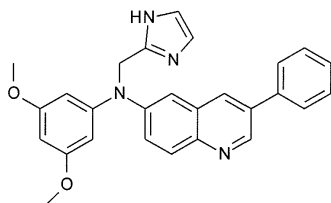
[1241] 화합물 49로부터 출발하는 하기 화합물 48a의 유사한 제조



[1242]

[1243] 전환 C9a

[1244] 화합물 52의 제조



[1245]

[1246] ACN (29.5 mL) 중 화합물 53 (490 mg; 0.77 mmol)에 디옥산 중 HCl 4M의 용액 (1.92 ml; 7.66 mmol)을 5℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DCM으로 녹이고, 10% 수성 K₂CO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물 (360 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (부정형 SiOH, 15-40 μm 30 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH, 유량 20 ml/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 혼합하고, 감압 하에 농축시켜 90 mg의 중간체 화합물을 수득하였으며, 이를 Et₂O에 녹였다. 침전물을 여과하여 59 mg의 화합물 52 (18%)를 수득하였다. MP: 133℃ (DSC)

[1247] 하기 화합물은 상기 실시예 중 하나의 반응 프로토콜에 따라 적절한 경우에 대안적인 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

[1248] 표에서 =CX (또는 =BX)는 이 화합물의 제조가 전환 X (또는 방법 BX)에 기재되어 있다.

[1249] 표에서 ~CX (또는 ~BX)는 이 화합물이 전환 X (또는 방법 BX)에 따라 제조되었음을 나타낸다.

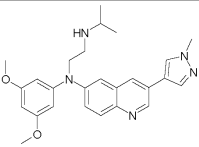
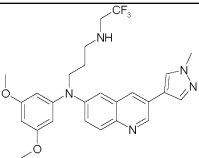
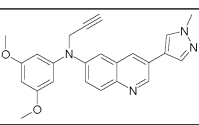
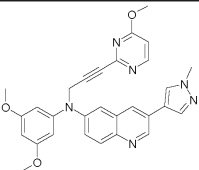
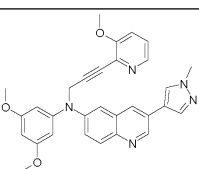
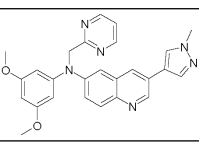
[1250] 당업자가 이해하는 바와 같이, 명시된 바와 같은 프로토콜을 이용하여 합성된 화합물은 용매화물, 예를 들어 수 화물로 존재할 수 있고/거나 잔류 용매 또는 소량의 불순물을 함유할 수 있다. 염 형태로 단리된 화합물은 정수 화학량론적, 즉 모노- 또는 디-염이거나, 또는 중간 화학량론일 수 있다.

[1251] 표 A1: 물리-화학적 데이터

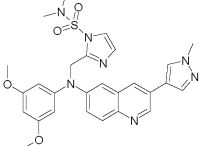
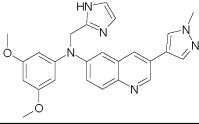
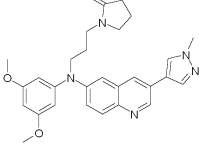
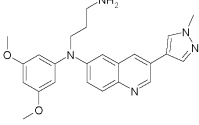
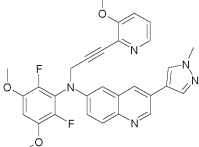
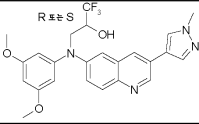
[1252] 물리-화학적 데이터가 한 화합물에 대해 다수회 생성되는 경우에, 모든 데이터를 목록화하였다.

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/MS 방법
3		=B2	195	K	2.46	405	1
4		=B3	184 (검)	K	2.52	419	1

[1253]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
1	 HCl 염으로서	=B1	227	K	2.31	446	1
5	 HCl 염으로서	=B4	186 (검)	K	3.05	500	1
6		=B5	142	K	2.86	399	1
16		=C1	203	DSC	2.9	507	1
17		~C1	155	DSC	2.81	506	1
8		=B7	151	DSC	2.63	453	1

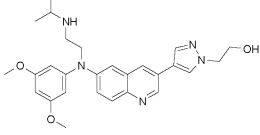
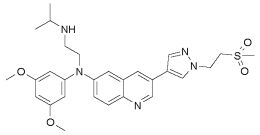
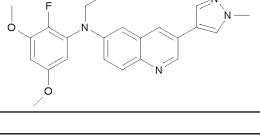
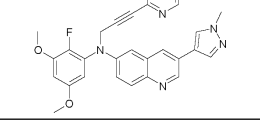
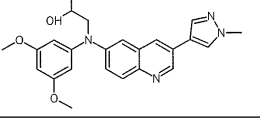
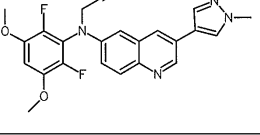
[1254]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
9		~B7	110 (겉)		2.83	548	1
18		=C2	198	DSC	2.35	441	1
10	 HCl 염으로서	=B8	142	K	2.59	486	1
11		=B9			2.13	4.18	1
27		~C1	184	DSC	2.72	548	1
24	 R ≠ S CF ₃ OH	=B13 R 또는 S	116	K	2.88	473	1

[1255]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
25		=B13 S 또는 R	119	K	2.88	473	1
19		~B4	103	DSC	2.82	474	1
22		=B12			10.11	516	3
7		=B6	132	DSC	3.19	552	1
2		~B1	70 (검)		2.28	464	1
12		=B10	183-192		12.31	336	2

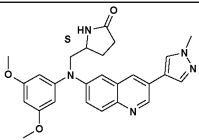
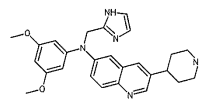
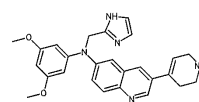
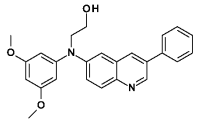
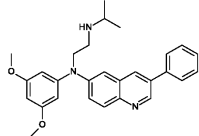
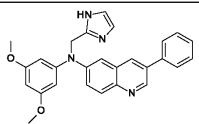
[1256]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
13	 HCl 염으로서	=C3	86- 115°C	부치 M-560	9.16	476	3
14		=C4	129	DSC	11.58	538	2
15		=B11	120	K			
26		~C1	142	K	2.74	524	1
23		=B13					
20		~B11					

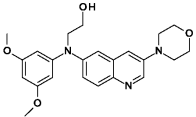
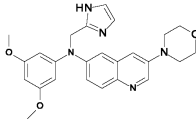
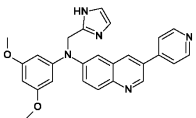
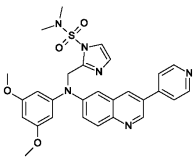
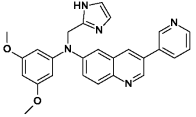
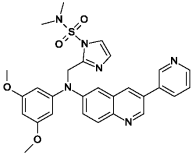
[1257]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
21		=C5			11.49	432	1
47		~B8	115	DSC	2.66	633	1
42		=B1a	75	K	2.29	482	1
48		~C1	160	K	2.63	479	1
43		=B1b	180 (검)	K	2.11	454	1
	HCl 염으로서						

[1258]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
44		B17	108 (검)	K	2.39	458	1
48a		~C9	84에서 검	K	1.97	444	1
46		=C9	110에서 검	K	1.98	442	1
50		=B3a	111	DSC	3.03	401	1
51	 HCl 염으로서	B1	180°C (검)	K	2.87	442	1
52		B9a	133	DSC	2.82	437	1

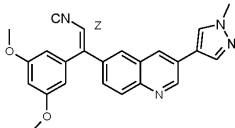
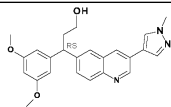
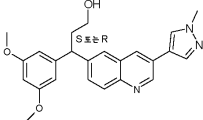
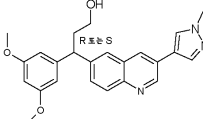
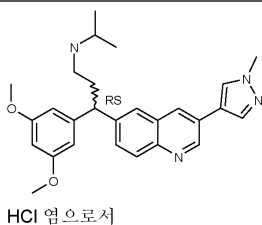
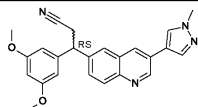
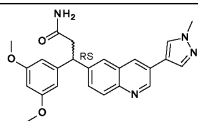
[1259]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
54		~B3a	118	DSC	2.48	410	1
55	 HCl 염으로서		220	K	2.35	446	1
57			113-126	부치 M-560	8.79	438	3
58			161	DSC	10.51	545	3
59			110-123	부치 M-560	8.7	438	3
60			82-86	부치 M-560	10.64	545	3

[1260]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
61			158	DSC	2.75	404	1
62			197	DSC	2.60	440	1
38			174	K	2.32	376	1
37			174	K	2.32	376	1
31			190	K	2.76	374	1
29			86에서 검	K	2.78	397	1

[1261]

화합물 번호	화합물 구조	방법	용점 (°C)	(코플러 (K) 또는 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS 방법
30			166	K	2.73	397	1
34			131	DSC	9.81	404	3
35			56에서 검	K	2.34	404	1
36			56에서 검	K	2.34	404	1
41			>300	DSC	9.26	445	3
39			172	DSC	10.53	399	3
40			-	-	9.35	417	3

[1262]

[1263] 분석 부분

[1264] LC/GC/NMR

[1265] 표 A1에 보고된 LC/GC 데이터는 하기와 같이 결정하였다.

[1266] 일반적 절차 A

[1267] LC 측정은 탈기기를 갖는 이원 펌프, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기 (DAD) 및 하기 각각의 방법에 명시된 바와 같은 칼럼을 포함하는 UPLC (초고성능 액체 크로마토그래피) 액퀴티(Acquity) (워터스(Waters)) 시스템을 이용하여 수행하였으며, 칼럼을 40°C의 온도에서 유지하였다. 칼럼으로부터의 흐름을 MS 검출기에 제공하였다. MS 검출기는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 모세관 바늘 전압은 3 kV이고, 소스 온도는 쿼트로 (Quattro) (워터스로부터의 삼중 사중극자 질량 분광계) 상에서 130°C에서 유지하였다. 질소를 네블라이저 기체로서 사용하였다. 데이터 획득은 워터스-마이크로매스 매스링스-오픈링스(Waters-Micromass MassLynx-Openlynx) 데이터 시스템으로 수행하였다.

[1268] 방법 1

- [1269] 일반 절차 A 이외에: 역상 UPLC를 워터스 액유티 BEH (가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드) C18 칼럼 (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm) 상에서 0.343 ml/분의 유량으로 수행하였다. 2개의 이동상 (이동상 A: 95% 7 mM 아세트산암모늄 / 5% 아세토니트릴; 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 사용하여 구배 조건 84.2% A 및 15.8% B (0.49분 동안 유지)에서 10.5% A 및 89.5% B 2.18분을 구동하고, 1.94분 동안 유지하고, 0.73분 내에 초기 조건으로 복귀시키고, 0.73분 동안 유지하였다. 2 μ l의 주입 부피를 사용하였다. 콘 전압은 양성 및 음성 이온화 모드에 대해 20V였다. 질량 스펙트럼은 0.1초의 스캔간 지연을 이용하여 0.2초 내에 100 내지 1000을 스캔함으로써 획득하였다.
- [1270] 일반적 절차 B
- [1271] HPLC 측정을 탈기기를 갖는 사원 펌프, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기 (DAD) 및 각각의 하기 방법에 명시된 바와 같은 칼럼을 포함하는 HPLC 1100/1200 (애질런트(Agilent)) 시스템을 이용하여 수행하였으며, 칼럼을 실온에서 유지하였다. MS 검출기 (MS-애질런트 단순 사중극자)는 전기분무-APCI 이온화 공급원으로 구성되었다. 질소를 네블라이저 기체로서 사용하였다. 데이터 획득은 캄스테이션(Chemstation) 데이터 시스템을 이용하여 수행하였다.
- [1272] 방법 2
- [1273] 일반적 절차 B 이외에: 역상 HPLC를 뉴클레오실(Nucleosil) C18 칼럼 (3 μ m, 3 x 150 mm) 상에서 0.42 ml/분의 유량으로 수행하였다. 2개의 이동상 (이동상 A: 물 TFA 0.1%; 이동상 B: 100 % 아세토니트릴)을 사용하여 구배 조건 98% A 3분에서 12분 내에 100% B로, 100% B 5분을 구동하고, 이어서 2분 내에 98% A로 복귀시키고, 6분 동안 98% A와 재평형화시켰다. 2 μ l의 주입 부피를 사용하였다. 모세관 전압은 2 kV였고, 코로나 방전은 1 μ A에서 유지하고, 소스 온도는 250°C에서 유지하였다. 가변성 전압이 단편화기에 이용되었다. 질량 스펙트럼은 양성 모드의 전기분무 이온화 및 APCI에서 100 내지 1100 amu를 스캔함으로써 획득하였다.
- [1274] 방법 3
- [1275] 일반적 절차 B 이외에: 역상 HPLC를 애질런트 이클립스(Agilent Eclipse) C18 칼럼 (5 μ m, 4.6 x 150 mm) 상에서 1 ml/분의 유량으로 수행하였다. 2개의 이동상 (이동상 A: 물 TFA 0.1%; 이동상 B: 100 % 아세토니트릴)을 사용하여 구배 조건 98% A 3분에서 12분 내에 100% B로, 100% B 5분을 구동하고, 이어서 2분 내에 98% A로 복귀시키고, 6분 동안 98% A와 재평형화시켰다. 2 μ l의 주입 부피를 사용하였다. 모세관 전압은 2 kV였고, 코로나 방전은 1 μ A에서 유지하고, 소스 온도는 250°C에서 유지하였다. 가변성 전압이 단편화기에 이용되었다. 질량 스펙트럼은 양성 모드의 전기분무 이온화 및 APCI에서 80 내지 1000 amu를 스캔함으로써 획득하였다.
- [1276] DSC:
- [1277] 융점 (M.P.)은 코플러 고온 바 또는 부치 융점 M-560을 이용하여 취하였지만, 다수의 화합물에 대해, 융점 (m.p.)은 DSC1 스타(Star)[®] 시스템 (메틀러-톨레도)을 이용하여 결정하였다. 융점은 10°C/분의 온도 구배로 측정하였다. 최대 온도는 350°C였다. 값은 최대 값이다.
- [1278] OR:
- [1279] 광학 회전은 편광계 341 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로 측정하였다.
- [1280] 편광은 1 데시미터의 경로 길이 및 100 밀리리터당 0.250 내지 0.500 그램의 샘플 농도를 갖는 샘플을 통하여 통과하였다.
- [1281] $[\alpha]_d^T$: (적색광 회전 x 100) / (1.000 dm x 농도).
- [1282] d 는 나트륨 D 선 (589 나노미터)이다.
- [1283] T는 온도 (°C)이다.
- [1284] OR:
- [1285] - 화합물 47: $[\alpha]_d$: - 28.16° (589 nm, c 0.245 w/v%, DMF, 20°C)
- [1286] 하기 NMR 실험은 주위 온도에서, 내부 중수소 락을 사용하고 500MHz의 경우에 역 삼중-공명 (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI)

프로브 헤드 및 400MHz의 경우에 역 이중-공명 (^1H , ^{13}C , SEI) 프로브 헤드(가 장착된 브루커 아반스(Bruker Avance) 500 및 브루커 아반스 DRX 400 분광계를 이용하여 수행하였다. 화학적 이동 (δ)은 백만분율 (ppm)로 보고하였다.

[1287] 화합물 1:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.71 (br.s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.42 – 6.58 (m, 3H), 4.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.34 (spt, J = 6.4 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1288]

[1289] 화합물 16:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 6H).

[1290]

[1291] 화합물 17:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H).

[1292]

[1293] 화합물 42:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 2.78, 9.09 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.63 – 2.72 (m, 1H), 1.57 (br. s., 1H), 0.94 (d, J = 6.06 Hz, 6H)

[1294]

[1295] 화합물 43:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 9.19 (br. s., 2H), 8.83 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 – 8.15 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.17 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 4.07 – 4.14 (m, 2H), 3.89 – 3.98 (m, 9H), 3.17 (br. s., 2H), 2.62 (t, J = 5.20 Hz, 3H)

[1296]

[1297] 화합물 44:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.52, 8.83 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.21 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.21 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 – 3.86 (m, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.20 – 2.31 (m, 1H), 2.03 – 2.15 (m, 2H), 1.63 – 1.73 (m, 1H)

[1298]

[1299] 화합물 2:

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ (ppm) 8.86 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J =9.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J =9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J =2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J =6.5, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J =5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (t, J =6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (t, J =6.9 Hz, 2H), 2.69 (spt, J =6.1 Hz, 1H), 1.74 (br. s., 1H), 0.94 (d, J =6.1 Hz, 6H)

[1300]

- [1301] 화합물 46:
- ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ (ppm) 11.91 (br. s., 1H), 8.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (br. s., 1H), 6.39 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 6.21 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.40 - 3.47 (m, 2H), 2.96 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.44 (s, 2H)
- [1302]
- [1303] 화합물 29:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz), 6.56 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 6.44 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.86 (1H, s), 4.02 (3H, s), 3.76 (6H, s).
- [1304]
- [1305] 화합물 30:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.73 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.0 Hz), 6.60 (3H, s), 5.89 (1H, s), 4.01 (3H, s), 3.81 (6H, s).
- [1306]
- [1307] 약리학적 부분
- [1308] 생물학적 검정 A
- [1309] FGFR1 (효소적 검정)
- [1310] 30 μL의 최종 반응 부피에서, FGFR1 (h) (25 ng/ml)을 화합물 (1% DMSO 최종)의 존재 하에 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.01% 트리톤(Triton)-X-100, 500 nM Btn-Flt3 및 5 μM ATP와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 2.27 nM EU-항 P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 및 0.02% BSA로 중지시키고, 이를 실온에서 60분 동안 두었다. 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 신호 (ex340nm, Em 620nm, em 655nm)를 측정된 후, 결과를 RFU (상대 형광 단위)로 나타내었다. 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μM 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC₅₀ (M) 및 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 값을 계산하였다.
- [1311] FGFR2 (효소적 검정)
- [1312] 30 μL의 최종 반응 부피에서, FGFR2 (h) (150 ng/ml)를 화합물 (1% DMSO 최종)의 존재 하에 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.01% 트리톤-X-100, 500 nM Btn-Flt3 및 0.4 μM ATP와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 2.27 nM EU-항 P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 및 0.02% BSA로 중지시키고, 이를 실온에서 60분 동안 두었다. 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 신호 (ex340nm, Em 620nm, em 655nm)를 측정된 후, 결과를 (상대 형광 단위)로 나타내었다. 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μM 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC₅₀ (M) 및 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 값을 계산하였다.
- [1313] FGFR3 (효소적 검정)
- [1314] 30 μL의 최종 반응 부피에서, FGFR3 (h) (40 ng/ml)을 화합물 (1% DMSO 최종)의 존재 하에 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.01% 트리톤-X-100, 500 nM Btn-Flt3 및 25 μM ATP와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 2.27 nM EU-항 P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 및 0.02% BSA로 중지시키고, 이를 실온에서 60분 동안 두었다. 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 신호 (ex340nm, Em 620nm, em 655nm)를 측정된 후, 결과를 RFU (상대 형광 단위)로 나타내었다. 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μM 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC₅₀ (M) 및 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 값을 계산하였다.
- [1315] FGFR4 (효소적 검정)

- [1316] 30 μ L의 최종 반응 부피에서, FGFR4 (h) (60 ng/ml)를 화합물 (1% DMSO 최종)의 존재 하에 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0.1 mM Na_3VO_4 , 0.01% 트리톤-X-100, 500 nM Btn-Flt3 및 5 μ M ATP와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 2.27 nM EU-항 P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 및 0.02% BSA로 중지시키고, 이를 실온에서 60분 동안 두었다. 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 신호 (ex340nm, Em 620nm, em 655nm)를 측정된 후, 결과를 RFU (상대 형광 단위)로 나타내었다. 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μ M 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC_{50} (M) 및 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 값을 계산하였다.
- [1317] KDR (VEGFR2) (효소적 검정)
- [1318] 30 μ L의 최종 반응 부피에서, KDR (h) (150 ng/ml)을 화합물 (1% DMSO 최종)의 존재 하에 50 mM HEPES pH 7.5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0.1 mM Na_3VO_4 , 0.01% 트리톤-X-100, 500 nM Btn-Flt3 및 3 μ M ATP와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 120분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 2.27 nM EU-항 P-Tyr, 7 mM EDTA, 31.25 nM SA-XL-665 및 0.02% BSA로 중지시키고, 이를 실온에서 60분 동안 두었다. 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 신호 (ex340nm, Em 620nm, em 655nm)를 측정된 후, 결과를 RFU (상대 형광 단위)로 나타내었다. 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μ M 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC_{50} (M) 및 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 값을 계산하였다.
- [1319] Ba/F3-FGFR1 (마이너스 IL3 또는 플러스 IL3) (세포 증식 검정)
- [1320] 384 웰 플레이트에서, DMSO 중 화합물 희석물 100 nL를 분무한 후, Ba/F3-FGFR1-형질감염된 세포를 웰당 20000 개 세포로 함유하는 50 μ L 세포 배양 배지 (페놀 레드 무함유 RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-글루타민 및 50 μ g/ml 겐타마이신)를 첨가하였다. 세포를 37°C 및 5% CO_2 의 인큐베이터에 넣었다. 24시간 후, 알라마르 블루 (Alamar Blue) 용액 (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0.5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0.15 mM 레자주린 및 100 mM 포스페이트 완충제) 10 μ L를 웰에 첨가하고, 37°C 및 5% CO_2 에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, RFU (상대 형광 단위) (ex. 540nm., em. 590nm.)를 형광 플레이트 판독기에서 측정하였다.
- [1321] 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μ M 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC_{50} (M) 및 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 값을 계산하였다.
- [1322] 카운터스크린으로서 동일한 실험을 10 ng/ml 류린 IL3의 존재 하에 수행하였다.
- [1323] Ba/F3-FGFR3 (마이너스 IL3 또는 플러스 IL3) (세포 증식 검정)
- [1324] 384 웰 플레이트에서, DMSO 중 화합물 희석물 100 nL를 분무한 후, Ba/F3-FGFR3-형질감염된 세포를 웰당 20000 개 세포로 함유하는 50 μ L 세포 배양 배지 (페놀 레드 무함유 RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-글루타민 및 50 μ g/ml 겐타마이신)를 첨가하였다. 세포를 37°C 및 5% CO_2 의 인큐베이터에 넣었다. 24시간 후, 알라마르 블루 용액 (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0.5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0.15 mM 레자주린 및 100 mM 포스페이트 완충제) 10 μ L를 웰에 첨가하고, 37°C 및 5% CO_2 에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, RFU (상대 형광 단위) (ex. 540nm., em. 590nm.)를 형광 플레이트 판독기에서 측정하였다.
- [1325] 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μ M 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC_{50} (M) 및 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 값을 계산하였다.
- [1326] 카운터스크린으로서 동일한 실험을 10 ng/ml 류린 IL3의 존재 하에 수행하였다.
- [1327] Ba/F3-KDR (마이너스 IL3 또는 플러스 IL3) (세포 증식 검정)
- [1328] 384 웰 플레이트에서, DMSO 중 화합물 희석물 100 nL를 분무한 후, Ba/F3-KDR-형질감염된 세포를 웰당 20000개 세포로 함유하는 50 μ L 세포 배양 배지 (페놀 레드 무함유 RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-글루타민 및 50 μ g/ml 겐타마이신)를 첨가하였다. 세포를 37°C 및 5% CO_2 의 인큐베이터에 넣었다. 24시간 후, 알라마르 블루 용액 (0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$, 0.5 mM $K_4Fe(CN)_6$, 0.15 mM 레자주린 및 100 mM 포스페이트 완충제) 10 μ L를 웰에 첨

가하고, 37℃ 및 5% CO₂에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, RFU (상대 형광 단위) (ex. 540nm., em. 590nm.)를 형광 플레이트 판독기에서 측정하였다.

[1329] 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μM 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC₅₀ (M) 및 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 값을 계산하였다.

[1330] 카운터스크린으로서 동일한 실험을 10 ng/ml 무린 IL3의 존재 하에 수행하였다.

[1331] Ba/F3-F1t3 (마이너스 IL3 또는 플러스 IL3) (세포 증식 검정)

[1332] 384 웰 플레이트에서, DMSO 중 화합물 희석물 100 nl를 분무한 후, Ba/F3-F1t3-형질감염된 세포를 웰당 20000개 세포로 함유하는 50 μl 세포 배양 배지 (페놀 레드 무함유 RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-글루타민 및 50 μg/ml 겐타마이신)을 첨가하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂의 인큐베이터에 넣었다. 24시간 후, 알라마르 블루 용액 (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM 레자주린 및 100 mM 포스페이트 완충제) 10 μl를 웰에 첨가하고, 37℃ 및 5% CO₂에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, RFU (상대 형광 단위) (ex. 540nm., em. 590nm.)를 형광 플레이트 판독기에서 측정하였다.

[1333] 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μM 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC₅₀ (M) 및 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 값을 계산하였다.

[1334] 카운터스크린으로서 동일한 실험을 10 ng/ml 무린 IL3의 존재 하에 수행하였다.

[1335] Ba/F3-FGFR4 (세포 증식 검정)

[1336] 384 웰 플레이트에서, DMSO 중 화합물 희석물 100 nl를 분무한 후, Ba/F3-FGFR4-형질감염된 세포를 웰당 20000개 세포로 함유하는 50 μl 세포 배양 배지 (페놀 레드 무함유 RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-글루타민 및 50 μg/ml 겐타마이신)을 첨가하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂의 인큐베이터에 넣었다. 24시간 후, 알라마르 블루 용액 (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM 레자주린 및 100 mM 포스페이트 완충제) 10 μl를 웰에 첨가하고, 37℃ 및 5% CO₂에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, RFU (상대 형광 단위) (ex. 540nm., em. 590nm.)를 형광 플레이트 판독기에서 측정하였다.

[1337] 본 검정에서, 다양한 화합물 농도 (10 μM 내지 0.1 nM 범위)의 억제 효과를 결정하고, 이를 이용하여 IC₅₀ (M) 및 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 값을 계산하였다.

[1338] 상기 검정에서 본 발명의 화합물에 대한 데이터를 하기 표 A2에 제공하였다.

표 A2 (데이터가 한 화합물에 대해 다수회 생성되거나 또는 상이한 배치가 시험된 경우에, 평균값이 보고됨)

화합물 번호	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3- FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3- FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3- FGFR3 (MIN IL3 알라마르 블루- pIC50)	BAF3- FGFR3 (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- KDR (PLUS MIN IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- KDR (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- FLT3 (MIN IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- FLT3 (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3 - FGFR 4 (pIC50)
1	8.455	8.305	8.1	7.86	7.13	7.4	<5	7.555	<5	5.635	<5	~5	<5	7.19
3	7.86	7.83	8.38	7.42	7.04	6.31	5.3	6.33	<5	5.65	<5	5.52	<5	6.11
4	7.72	7.87	8.23	7.51	6.86	6.26	5.15	6.17	<5	5.45	<5	5.35	<5	5.87
5	7.59	7.5	7.64	7.04	6.61	5.79	~5.04	5.67	<5	5.18	<5	5.06	<5	5.5
6	7.82	7.52	7.87	6.82	6.37	5.7	5.13	5.79	<5	5.07	<5	5.2	<5	5.4
16	8.03	7.81	7.87	7.43	6.05	>8	5.45	>8	<5	<5	<5	5.19	5.04	8.21
17	7.08	6.92	7.23	6.56	<6	7.35	5.09	7.63	<5	<5	<5	<5	<5	6.98
7	6.08	<6	6.04	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
12	6.53	6.38	6.63	<6.03	<6	<5.03	<5	~5.075	<5	<5	<5	<5.47	<5.47	<5
8	8.11	7.7	7.49	6.93	6.09	6.27	<5	6.14	<5	<5	<5	<5.47	<5.47	5.64
9	8.25	8.11	7.96	6.84	6.78	6.14	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	<5	5.18
10	7.46	7.89	7.81	7.08	7.09	6.03	<5	6.2	<5	5.11	<5	<5	<5	5.63
11	8.44	8.64	8.47	7.7	7.35	6.67	<5	6.97	<5	5.42	<5	<5	<5	6.39
Int 8	7.02	7.43	7.43	6.31	6.5	5.29	<5	~5.53	<5	<5	<5	<5	<5	5.04
18	8.56	8.6	8.9	8.32	6.94	6.88	<5	7.22	<5	5.01	<5	<5	<5	6.57
27	8.785	8.25	8.625	8.505	7.425	8.715	5.16	8.22	<5	5.335	<5	<5	<5	8.18
19	7.96	7.94	8.25	7.22	7	6.32	<5	6.26	<5	5.1	<5	6.03	<5	5.71
24	8.73	8.31	~8.96	8.1	6.54	7.73	<5	~7.67	<5	5.05	<5	<5	<5	6.6
25	7.91	7.71	8.23	7.22	6.23	6.57	<5	6.76	<5	<5	<5	<5	<5	6.07
22	8.92	8.41	8.62	8.36	7.36	7.85	5.05	7.78	<5	5.79	<5	5.22	<5	~7.11
21	8.83	8.59	8.47	8.27	6.99	7.55	<5	7.57	<5	5.49	<5	5.09	<5	6.79
14	9.13	8.28	8.46	8.13	7.02	7.2	<5	~6.95	<5	5.45	<5	<5	<5	6.7
13	8.6	8.18	8.31	8.06	6.89	7.23	<5	7	<5	5.57	<5			6.81

화합물 번호	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3- FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3- FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3- FGFR3 (MIN IL3 알라마르 블루- pIC50)	BAF3- FGFR3 (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- KDR (MIN IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- KDR (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- FLT3 (MIN IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- FLT3 (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3 - FGFR 4 (pIC50)
2	8.88	8.49	8.41	8.4	7.59	8.3	5.09	7.86	<5	6.18	<5	5.34	<5	7.83
26	8.32	7.98	8.31	7.9	6.37	7.95	5.12	8.17	<5	5.11	<5	5.16	~5	7.77
47	8.93	8.41	8.88	8.66	7.93	~8.03	<5	8.46	<5	6.44	<5	5.14	<5	7.44
42	8.94	8.50	8.47	8.54	7.80	8.95	5.25	8.25	<5	6.95	<5	5.70	<5	8.25
48	8.08	7.84	8.10	7.50	6.54	7.24	5.13	7.62	<5	5.02	<5	5.23	<5	7.17
43	8.97	8.61	8.62	8.58	7.83	8.68	5.05	~8	<5	6.51	<5	5.24	<5	~8.02
44	8.24	8.49	8.77	~7.87	7.28	5.65	<5	6.61	<5	5.18	<5	-	-	6.00
48a	6.53	6.77	6.38	6.08	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	-	<5
46	8.20	8.44	8.61	7.77	5.99	5.89	<5	5.68	<5	<5	<5	-	-	5.28
50	7.16	7.26	7.24	6.59	<6	5.11	<5	5.19	<5	<5	<5	-	-	<5
51	8.56	8.40	8.10	7.86	6.77	6.13	<5	5.82	<5	5.15	~5.22	-	-	5.87
52	7.80	8.18	8.07	7.78	6.03	5.77	<5	6.00	<5	<5	<5	-	-	5.48
54	6.42	6.74	6.84	<6	<6	<5	<5	5.16	<5	<5	<5	-	-	<5
55	7.04	7.7	7.69	6.88	<6	5.64	<5	5.77	<5	<5	<5	-	-	5.37
57	8.55	8.64	8.98	8.35	6.34	6.75	<5	~6.77	<5	<5	<5	<5	<5	6.16
58	8.03	7.89	7.56	6.73	6.14	~5.86	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5	<5
59	8.33	8.52	8.76	8.13	6.07	6.36	<5	6.50	<5	<5	<5	<5	<5	6.02
60	7.94	7.71	7.50	6.60	<6	5.37	<5	5.22	<5	<5	<5	<5	<5	<5
31	7.66	7.51	7.73	6.59	6.8	5.65	<5	5.46	<5	<5	<5	-	-	5.12
62	8.53	8.68	8.84	8.48	6.59	6.63	<5	6.75	<5	<5	<5			6.24
61	7.85	~7.90	8.57	7.68	6.72	6.02	~5.02	5.84	<5	5.40	<5			5.66
30	7.67	7.46	7.66	6.52	6.48	6.03	5.16	5.89	5.18	5.55	<5			5.25
41	7.63	7.69	7.41	6.78	<6	6.43	<5	6.30	<5	<5	<5			5.78

화합물 번호	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	hFGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3- FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3- FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3- FGFR3 (MIN IL3 알라마르 블루- pIC50)	BAF3- FGFR3 (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- KDR (MIN IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- KDR (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- FLT3 (MIN IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3- FLT3 (PLUS IL3 알라마르 블루 pIC50)	BAF3 - FGFR 4 (pIC50)
29	7.27	~7.17	7.34		6.25	5.45	<5	5.29	<5	5.15	<5			<5
39	6.77	6.55	6.75	<6	<6	5.09	<5	<5	<5	<5	<5			<5
40	6.73	6.52	6.66		<6	<5	<5	5.08	<5	<5	<5			<5
34	6.71	6.73	7.67	6.38	<6	5.01	<5	5.16	<5	<5	<5			<5
36	<6	<6	<6	<6	<6									