



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0004542
(43) 공개일자 2012년01월12일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7028530</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년04월30일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년11월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2010/050725</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/125402
국제공개일자 2010년11월04일</p> <p>(30) 우선권주장
61/174,293 2009년04월30일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436
캠브리지 싸이언스 파크</p> <p>(72) 발명자
하워드, 스티븐
영국 씨엔4 0큐에이 캠브리지셔 캠브리지 밀턴 로
드 캠브리지 싸이언스 파크 436
모텐슨, 파울 네일
영국 씨비4 0큐에이 캠브리지셔 캠브리지 밀턴 로
드 캠브리지 싸이언스 파크 436
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 위혜숙</p> |
|--|---|

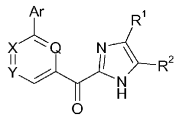
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 이미다졸 유도체 및 시클린 의존성 키나제의 조절제로서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 및 N-옥시드를 제공한다. 또한, 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법 및 상기 화합물의 의학적 용도를 제공한다. 화학식 I의 화합물은 CDK 키나제의 억제제로서의 활성을 가지며, 특히 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

<화학식 I>



상기 식에서,

Q는 CH 또는 N이고;

X는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR³이고;

Y는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR^{3a}이고;

R¹ 및 R²는 수소 및 청구항에 정의된 바와 같은 다양한 치환기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 4 내지 7개의 구성원의 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고;

R³은 수소 및 다양한 치환기로부터 선택되고;

R^{3a}는 수소 및 청구항에 정의된 바와 같은 다양한 치환기로부터 선택된다.

(72) 발명자

히스록, 스티븐 더글라스

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지셔 캠프리지 밀톤 로드 캠프리지 사이언스 파크 436

울포드, 엘리슨 조-앤

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지셔 캠프리지 밀톤 로드 캠프리지 사이언스 파크 436

우드헤드, 앤드류 제임스

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지셔 캠프리지 밀톤 로드 캠프리지 사이언스 파크 436

케사리, 잔니

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지셔 캠프리지 밀톤 로드 캠프리지 사이언스 파크 436

오'렐리, 마크

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지셔 캠프리지 밀톤 로드 캠프리지 사이언스 파크 436

콩그리브, 마일스 스튜어트

영국 에스지8 6에이치엘 허트포드셔 로이스톤 멜버른 오차드 로드 11에이

다고스틴, 클라우디오

영국 씨비1 9와이와이 캠프리지셔 캠프리지 로 디어 클로즈 4

조, 영신

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

양, 판

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

첸, 크리스틴 휴-통

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

브레인, 크리스토퍼 토마스

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

라구, 바라트

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

왕, 야평

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

김, 선규

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

그리알데스, 존

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

루지오, 미하엘 요셉

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

페레즈, 로렌스 블라스

미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 메사추세츠 애비뉴 250

루, 이핀

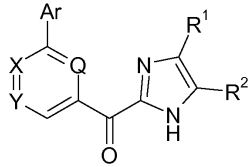
미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 호튼 스트리트 4560 노바티스 백신스 앤드 디아그노스틱스, 인크.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 또는 N-옥시드.

<화학식 I>



상기 식에서,

Q는 CH 또는 N이고;

X는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR³이고;

Y는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR^{3a}이고;

R¹ 및 R²는 수소; 할로젠; 시아노; 히드록실; C₁₋₈ 알킬; C₁₋₈ 알콕실; C₂₋₈ 알케닐; C₂₋₈ 알키닐; C₃₋₈ 시클로알킬; C₂₋₈ 시클로알케닐; 아릴; 헤테로시클릴; 헤테로아릴; OR⁵; C=OR⁵; C(=O)OR⁵; OC=OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7,8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7,8}; SO₂NR^{9,10}으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕실, C₂₋₈ 알케닐 및 C₂₋₈ 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 4 내지 7개의 구성원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 또는 비-방향족 고리는 O, N 및 S로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 여기서 방향족 또는 비-방향족 고리는 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환되고;

R³은 수소; 히드록시; 할로젠; 시아노; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7,8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7,8}; SO₂NR^{9,10}; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{3a}는 수소; 할로젠; 시아노; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7,8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7,8}; SO₂NR^{9,10}; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서

R³ 및 R^{3a}에서의, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₆ 시클로알킬, 5 또는 6원 아릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

R⁵는 C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸은 동일하거나 상이하고, 수소; C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독

립적으로 선택되거나; 또는 NR^7R^8 은 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 수소; C_{1-8} 알킬; C_{3-8} 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^9R^{10} 은 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고; 여기서

R^5 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 에서의, C_{1-8} 알킬 잔기는 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환되고; C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;

R^{11} 은 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; C_{3-6} 시클로알킬; C_{3-6} 시클로알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; $-(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{12} 는 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; $-O-P(O)(OH)_2$; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕실; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; C_{3-6} 시클로알킬; C_{3-6} 시클로알케닐; $-(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서

R^{11} 및 R^{12} 에서의, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R^{14} 에 의해 임의로 치환되고; C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R^{15} 에 의해 임의로 치환되고;

R^{13} 은 할로겐; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R^{13} 이 N 또는 S에 부착되는 경우); 디옥시드 (R^{13} 이 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕실; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 또는 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

Ar은 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 6원 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 비시클릭 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{14} 는 히드록시; 할로젠; 시아노; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알콕시; 히드록시- C_{2-4} 알콕시; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}$; 및 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ 로부터 선택되고;

R^{15} 는 히드록시; 할로젠; 시아노; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알콕시; 히드록시- C_{2-4} 알콕시; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; 및 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ 로부터 선택되고;

R^{5a} 는 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{7a} 및 R^{8a} 는 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 $NR^{7a}R^{8a}$ 는 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 히드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 아실, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-4} 알킬 술폰으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

R^{9a} 및 R^{10a} 는 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X가 N , N^+-O^- 또는 CR^3 이고;

Y가 N , N^+-O^- 또는 CR^{3a} 이고;

R^1 및 R^2 가 수소; 할로젠; 시아노; 히드록실; C_{1-8} 알킬; C_{1-8} 알콕실; C_{2-8} 알케닐; C_{2-8} 알키닐; C_{3-8} 시클로알킬; C_{2-8} 시클로알케닐; 아릴; 헤테로시클릴; 헤테로아릴; OR^5 ; $C=OR^5$; $C=OOR^5$; $OC=OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $NR^7C=OR^8$; $C=ONR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$ 으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕실, C_{2-8} 알케닐 및 C_{2-8} 알키닐 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환되고; C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-6} 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시

클릴 및 헤테로아릴이 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

n이 0, 1 또는 2이고;

m이 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 4 내지 7개의 구성원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 또는 비-방향족 고리가 O, N 및 S로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 여기서 방향족 또는 비-방향족 고리가 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환되고;

R³이 수소; 할로젠; 시아노; OR⁵; C=OR⁵; OC=OR⁵; C=OOR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; NR⁷C=OR⁸; C=ONR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{3a}가 수소; 할로젠; 시아노; OR⁵; C=OR⁵; OC=OR⁵; C=OOR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; NR⁷C=OR⁸; C=ONR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서

R³ 및 R^{3a}에서의, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알킬닐 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₆ 시클로알킬, 5 또는 6원 아릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

R⁵가 C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸이 동일하거나 상이하고, 수소; C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR⁷R⁸이 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

R⁹ 및 R¹⁰이 동일하거나 상이하고, 수소; C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR⁹R¹⁰이 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고; 여기서

R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰에서의, C₁₋₈ 알킬 잔기가 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

R¹¹이 할로젠; 시아노; =O; 히드록실; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕시; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; C₃₋₆ 시클로알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; -(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-COOR^{5a}; -(CH₂)_m-OC=OR^{5a}; -(CH₂)_m-C=OR^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR⁵; -(CH₂)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}; -(CH₂)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a}; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹²가 할로젠; 시아노; =O; 히드록실; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕실; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; C₃₋₆ 시클로알케닐; -(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-COOR^{5a}; -(CH₂)_m-OC=OR^{5a}; -(CH₂)_m-C=OR^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-NR⁷C=OR^{8a}; -(CH₂)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a}; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서

R¹¹ 및 R¹²에서의, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁴에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁵에 의해 임의로 치환되고;

R¹³이 할로젠; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R¹³이 N 또는 S에 부착되는 경우); 디옥시드 (R¹³이 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알케닐; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-NR⁷R⁸; -(CH₂)_m-COOR⁵; -(CH₂)_m-OC=OR⁵; -(CH₂)_m-C=OR⁵; -(CH₂)_m-S(O)_nR⁵; -(CH₂)_m-NR⁷C=OR⁸; -(CH₂)_m-C=ONR⁷R⁸; -(CH₂)_m-SO₂NR⁹R¹⁰; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 또는 헤테로시클릴이 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환될 수 있고;

Ar이 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 6원 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고;

R¹⁴가 히드록시; 할로젠; 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 알콕시-C₂₋₄ 알콕시; 히드록시-C₂₋₄ 알콕시; (CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-COOR^{5a}; -(CH₂)_m-OC=OR^{5a}; -(CH₂)_m-C=OR^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}; -(CH₂)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}; 및 -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a}로부터 선택되고;

R¹⁵가 히드록시; 할로젠; 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 알콕시-C₂₋₄ 알콕시; 히드록시-C₂₋₄ 알콕시; (CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-COOR^{5a}; -(CH₂)_m-OC=OR^{5a}; -(CH₂)_m-C=OR^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}; -(CH₂)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}; 및 -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a}로부터 선택되고;

R^{5a}가 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{7a} 및 R^{8a}가 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^{7a}R^{8a}가 O, N 및 S로부

터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 히드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 아실, C₁₋₄ 알콕시카르보닐 및 C₁₋₄ 알킬 술폰닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

R^{9a} 및 R^{10a}가 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 또는 N-옥시드.

청구항 3

제1항에 있어서, Q가 CH인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Q가 N인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 CR³인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, Y가 CH인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N 또는 C-CN인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, X가 N인 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, X가 C-CN인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 페닐; 나프틸; 질소 고리원을 함유하고 O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5원 헤테로아릴 고리; 1 또는 2개의 질소 고리원을 함유하는 6원 헤테로아릴 고리 고리; 9 또는 10개의 고리원을 함유하며 이 중 1 또는 2개가 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로원자인 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택되고; 각각의 잔기 Ar이 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, Ar이 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피리미디닐, 나프틸, 이소퀴놀리닐, 벤조이미다졸릴, 아조벤조이미다졸릴, 피리도피라졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 2,3-디히드로벤즈푸라닐 (각각 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, Ar이 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 이소퀴놀리닐 고리인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 이소퀴놀리닐 고리가 4-이소퀴놀리닐 고리인 화합물.

청구항 14

제11항에 있어서, Ar이 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 고리인 화합물.

청구항 15

제11항에 있어서, Ar이 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 아자인돌릴 고리인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 비치환되거나, 또는 할로젠, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노-C₁₋₂ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되는 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, Ar이 비치환되는 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 4 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 질소 고리원을 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 6원 방향족 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 벤젠 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 피리딘 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 1 또는 2개의 치환기가 존재하고,

히드록실;

불소;

염소;

시아노;

1개의 질소 고리원을 함유하고 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5 내지 9원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 기 (상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₆ 알킬, 히드록실, OP(=O)(OH)₂, OC(O)R^{5a} 또는 NR^{7a}R^{8a}에 의해 임의로 치환됨);

C₁₋₄ 알킬에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴;

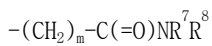
이미다졸 고리에 융합된 0, 1 또는 2개의 질소 고리원을 갖는 6원 비-방향족 고리를 함유하는 9원 헤테로아릴 기;

-O-(CH₂)_m-헤테로시클릴 (여기서, m은 0, 1 또는 2이고, 헤테로시클릴은 1개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하고 0, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 4 내지 7원 포화 고리이고, 여기서 상기 포화 고리는 1개 이상의 C₁₋₆ 알킬 기에 의해 임의로 치환됨);

히드록실 및 NR^{7a}R^{8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실;

1개 이상의 치환기 NR^{7a}R^{8a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

(CH₂)_m-NR⁷R⁸ (여기서, m은 1, 2 또는 3이고, NR⁷R⁸은 0, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, C₁₋₆ 알킬 및 NR^{7a}R^{8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성함); 및



로부터 선택되며, 여기서

m이 0이고, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 정의된 바와 같은

것인 화합물.

청구항 23

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 1 또는 2개의 치환기 R¹³이 존재하고, 할로겐; 시아노; 히드록실; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-NR⁷R⁸; -(CH₂)_m-C=ONR⁷R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 NR⁷R⁸, R¹¹, R¹² 및 m이 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 1 또는 2개의 치환기 R¹³이

히드록실;

불소;

염소;

시아노;

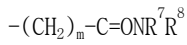
1개의 질소 고리원을 함유하고 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5 내지 7원 헤테로시클릭 기 (상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₆ 알킬 또는 NR^{7a}R^{8a}에 의해 임의로 치환됨);

C₁₋₄ 알킬에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴;

히드록실 및 NR^{7a}R^{8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실;

1개 이상의 치환기 NR^{7a}R^{8a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

$(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^8$ (여기서, m 은 1, 2 또는 3이고, NR^7R^8 은 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, C_{1-6} 알킬 및 $\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{12a} 에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성함); 및



로부터 선택된 기 R^{13a} 로부터 선택되며, 여기서

m 이 0이고, R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 가 본원에 정의된 바와 같은

것인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 1 또는 2개의 치환기 R^{13a} 가

히드록시;

불소;

질소 고리원을 함유하고 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5 내지 7원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (상기 헤테로시클릭 기는 C_{1-4} 알킬 및 $\text{NR}^{7b}\text{R}^{8b}$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

히드록시 및 $\text{NR}^{7b}\text{R}^{8b}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시;

$\text{NR}^{7b}\text{R}^{8b}$ 에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬;

질소 고리원, 및 N, S 및 O로부터 선택된 2개 이하의 추가 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 헤테로아릴 기 (단, 2개의 추가 헤테로원자 고리원 중 1개 이하가 O 또는 S일 수 있으며; 여기서 헤테로아릴 기는 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환됨); 및



로 이루어진 기 R^{13b} 로부터 선택되며, 여기서

R^{7b} 및 R^{8b} 가 각각 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되거나, 또는

$\text{NR}^{7b}\text{R}^{8b}$ 가 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 아제핀, 디아제핀, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택된 포화 헤테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 포화 헤테로시클릭 기가 C_{1-4} 알킬, 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬 또는 디- C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환되는

것인 화합물.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{13} 이 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴; $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^8$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-C=OR}^5$ (여기서, m 은 0임); $-(\text{CH}_2)_m\text{-C=ONR}^7\text{R}^8$ (여기서, m 은 0임); $(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴 및 $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 헤테로시클릴이 질소-함유 헤테로시클릭 기이고, 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 1개의 치환기 R¹³이 존재하는 화합물.

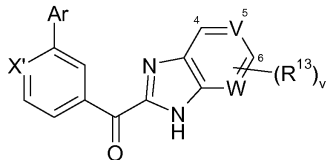
청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 치환기 R¹³이 존재하는 화합물.

청구항 29

제2항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드.

<화학식 II>



상기 식에서,

X'는 N 또는 C-CN이고;

V 및 W는 N, CH 및 C-R¹³으로부터 선택되고;

v는 0, 1 또는 2이고;

Ar 및 R¹³은 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

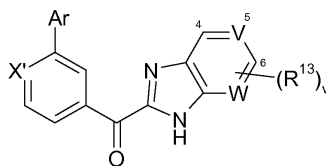
청구항 30

제29항에 있어서, V가 C-R¹³이고, W가 CH 또는 N인 화합물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 하기 화학식 IIa를 갖는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드.

<화학식 IIa>



상기 식에서,

X'는 N 또는 C-CN이고;

V 및 W는 N, CH 및 C-R¹³으로부터 선택되고;

v는 0, 1 또는 2이고;

R¹³은 할로겐; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R¹³이 N 또는 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R^{11a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 기 R^{13a}로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의

로 치환될 수 있고;

Ar은 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

R^{11a}는 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕시; 헤테로시클릴; -(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{12a}는 히드록실; OP(=O)(OH)₂; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b}; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕실; -(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5b}는 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 아미노-C₁₋₄알킬이고;

R^{7b} 및 R^{8b}는 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록실 및 C₁₋₄ 알콕시 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 시아노에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^{7b}R^{8b}는 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 히드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 아실, C₁₋₄ 알콕시카르보닐 및 C₁₋₄ 알킬술폰닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성한다.

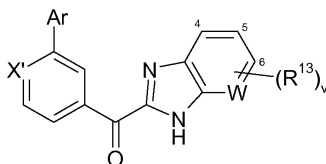
청구항 32

제31항에 있어서, R¹³이 할로겐; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R¹³이 N 또는 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R^{11a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 기 R^{13a}로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴이 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 33

제29항 또는 제30항에 있어서, 하기 화학식 IIb를 갖는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드.

<화학식 IIb>



상기 식에서,

X'는 N 또는 C-CN이고;

W는 N, CH 및 C-R¹³으로부터 선택되고;

v는 0, 1 또는 2이고;

Ar 및 R¹³은 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

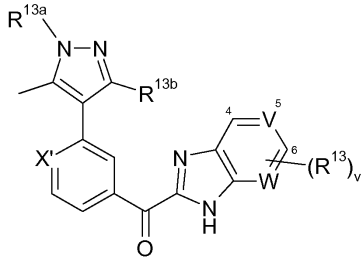
청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 잔기 Ar이 비치환 또는 치환된 이소퀴놀린, 피라졸 및 아자인돌 (특히, 6-아자-인돌-4-일) 기로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 하기 화학식 III을 갖는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드.

<화학식 III>



상기 식에서,

X'는 N 또는 C-CN이고;

W는 CH 또는 N이고;

V는 CH, N 또는 C-R¹³이고;

R^{13a} 및 R^{13b}는 각각 R¹³으로부터 선택되고;

v 및 R¹³은 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

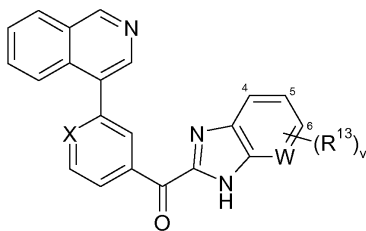
청구항 36

제35항에 있어서, R^{13a}가 수소 또는 메틸이고, R^{13b}가 메틸인 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드.

<화학식 IV>



상기 식에서,

X, W, R¹³ 및 v는 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 1개의 치환기 R¹³이

(a) -O_m-(C₁₋₄-알킬렌)_n-[Sol] (여기서, m은 0 또는 1이고, n은 0 또는 1이고, 알킬렌은 직쇄 또는 분지형이며, 단 m 및 n이 둘 다 1이고 Sol이 질소 원자에 의해 C₁₋₄-알킬렌에 연결되는 경우에 0 및 [Sol] 사이에 C₁₋₄-알킬렌

내의 2개 이상의 탄소 원자가 일렬로 존재해야 함);

(b) $-(C=O)-[So1]$;

(c) $(SO_2)-[So1]$;

(d) 모노- 또는 디히드록시- C_{2-4} -알콕시 (단, 2개의 히드록실 기가 존재하는 경우, 이들은 동일한 탄소 원자에 부착되지 않음)

로부터 선택되고, 여기서

[So1]이

(i) $NR^{18}R^{19}$ (여기서, R^{18} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 히드록실, 아미노 또는 모노- 또는 디-메틸아미노에 의해 임의로 치환되고; R^{19} 는 R^{18} , 및 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고; 여기서 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C_{1-4} 알킬, 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-2} -알킬아미노 및 모노- C_{1-2} -알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 임의로 치환된 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨); 및

(ii) 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리 (여기서, 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C_{1-4} 알킬, 히드록시, $-OP(=O)(OH)_2$, 아미노, 아미노- C_{1-4} 알카노일옥시, 모노- C_{1-2} -알킬아미노 및 모노- C_{1-2} -알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 임의로 치환된 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨)

로부터 선택되는

것인 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, [So1]이

(i) $NR^{18}R^{19}$ (여기서, R^{18} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 히드록실, 아미노 또는 모노- 또는 디-메틸아미노에 의해 임의로 치환되고; R^{19} 는 R^{18} , 및 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고; 여기서 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C_{1-4} 알킬, 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-2} -알킬아미노 및 모노- C_{1-2} -알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨); 및

(ii) 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리 (여기서, 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C_{1-4} 알킬, 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-2} -알킬아미노 및 모노- C_{1-2} -알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨)

인 화합물.

청구항 40

제1항에 있어서,

- [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- (6'-플루오로-2'-메톡시-비페닐-3-일)-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- 1H-이미다졸-2-일]-[3-(2-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-메타논;
- (1H-이미다졸-2-일)-(2-페닐-피리딘-4-일)-메타논;
- (1H-이미다졸-2-일)-[3-(2H-피라졸-3-일)-페닐]-메타논;
- (1H-이미다졸-2-일)-(3-티오펜-3-일-페닐)-메타논;
- [2-(4-히드록시메틸-페닐)-피리딘-4-일]-[1H-이미다졸-2-일]-메타논;
- (1H-이미다졸-2-일)-[2-(3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- (3-클로로-5-티오펜-3-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- (3'-아미노-비페닐-3-일)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- (3-클로로-5-티아졸-4-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- (3,5-디-티오펜-3-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- (1H-이미다졸-2-일)-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-티오펜-3-일-페닐]-메타논;
- [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[1H-이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-피리딘-4-일]-[5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- (5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-페닐-피리딘-4-일)-메타논;
- [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[1H-이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(4-히드록시메틸-페닐)-피리딘-4-일]-[5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [2-(2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-[2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- (6-클로로-2'-메톡시-비페닐-3-일)-(5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-1-옥시-피리딘-4-일]-[5-(4-옥시-모르폴린-4-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- (4-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (포르메이트 염);
- [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[4-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (히드로클로라이드 염);
- (4-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (메탄술포네이트 염);

- (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[4-(1-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (트리플루오로아세테이트 염);
- (5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (포르메이트 염);
- [5-(2-디메틸아미노-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- (6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 (포르메이트 염);
- (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염);
- (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염);
- 5-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2'-메톡시-비페닐-2-카르보닐트릴 (트리플루오로아세테이트 염);
- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (히드로클로라이드 염);
- (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-(5-피페라진-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- (5-[1,4]디아제판-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- (5,7-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (히드로클로라이드 염);
- (5,7-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (히드로클로라이드 염);
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (포르메이트 염);
- (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [5-(2,3-디히드록시-프로폭시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드;
- 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드;
- 4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐)-2-(5-에틸아미노메틸-피리딘-3-일)-벤조니트릴;
- [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-메틸-피리딘-4-일)-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4'-메틸-6'-피페라진-1-일-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-메타논;

- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-인돌-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메타논 (메탄술포네이트 염);
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-퀴놀린-3-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-나프탈렌-1-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [2,4']비피리디닐-4-일-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [2,3']비피리디닐-4-일-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[4'-메톡시-[2,3']비피리디닐-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[6'-플루오로-4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일]-메타논;
- 2-{4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-카르보닐}-피리딘-2-일}-N-메틸-벤젠술포나미드;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-이소프로필-피리미딘-5-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-피페리딘-1-일-페닐)-피리딘-4-일]-메타논 (트리플루오로아세테이트 염);
- [2-(2,3-디히드로-벤조푸란-7-일)-피리딘-4-일]-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (히드로클로라이드 염);
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논 (포르메이트 염);
- (5'-아미노-[2,3']비피리디닐-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염);
- [2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-피리딘-4-일]-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논 (트리플루오로아세테이트 염);
- [2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-9H-퓨린-8-일]-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논;
- (2-[1,4]-디아제판-1-일-9H-퓨린-8-일)-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논;

- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴;
- 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-피리딘-3-일-벤조니트릴;
- 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴;
- 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴;
- 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논 (히드로클로라이드 염);
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논 (히드로클로라이드 염);
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,5-디메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일-피리딘-4-일]-메타논;
- (2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [5-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-[5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리

딘-4-일]-메타논;

(5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;

(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-메타논;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴;

2-이소퀴놀린-4-일-4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-벤조니트릴;

[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴];

[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-[5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-메타논;

(5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]-피리딘-2-일)-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;

(5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]-피리딘-2-일)-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;

[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

2-(3-메틸-이소퀴놀린-4-일)-4-[5-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;

5-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-메톡시-비페닐-2-카르복실산 아미드;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤조니트릴;

2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;

(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(피페라진-1-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-메타논;

4-(5-[1,4']비피페리디닐-1'-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

2-이소퀴놀린-4-일-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;

4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐)-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴;

(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-술포닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;

[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;

4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

2-(3,5-디메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;

2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-벤조이미다졸-5-술포산 (2-아미노-에틸)-메틸-아미드;

2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;

6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-플루오로-페닐]-메타논;

4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

(5-[1,4']비피페리디닐-1'-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;

4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산

tert-부틸 에스테르;

(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;

4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르; 및

4-[2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

로부터 선택되는 화합물; 및 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 N-옥시드.

청구항 41

제1항에 있어서,

4-[5-(피롤리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드;

[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-페닐)-메타논;

[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(4-히드록시-3-이소퀴놀린-4-일-페닐)-메타논;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)-벤조니트릴;

4-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;

(S)-2-아미노-3-메틸-부티르산-1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페리딘-4-일 에스테르;

인산-모노-(1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페리딘-4-일) 에스테르;

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(5-메톡시-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(피롤리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;

4-{5-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(3,6-디아자-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(3,3-디메틸-2-옥소-피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(피롤리딘-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;

4-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴; 및

4-[5-(6-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

로부터 선택되는 화합물; 및 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 N-옥시드.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 의약에 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나, 또는 이로부터 유발되는 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, 질환 또는 병태가 암종, 예를 들어 방광 암종, 유방 암종, 결장 암종 (예를 들어, 결장직장 암종, 예컨대 결장 선암종 및 결장 선종), 신장 암종, 표피 암종, 간 암종, 폐 암종, 예를 들어 선암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종, 식도 암종, 담낭 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 예를 들어 외분비 췌장 암종, 위 암종, 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 갑상선 암종, 비 암종, 두경부 암종, 전립선 암종, 위장계 암종, 예를 들어 위장 기질 종양 또는 피부, 예를 들어 편평 세포 암종; 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 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 또는 전골수구성 백혈병; 다발성 골수종; 갑상선 여포성 암; 중간엽 기원의 종양, 예를 들어 섬유육종, 유잉 육종 또는 횡문근육종; 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 또는 슈반세포종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피종; 각화극세포종; 갑상선 여포성 암; 또는 카포시 육종인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포 폐 암종, 육종, 지방육종, 신경교종, 췌장암, 전립선암, 위암, 유방암, 식도암, 다발성 골수종 및 외투 세포 림프종으로부터 선택된 암의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

청구항 48

포유동물에게 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 비정상적 세포 성장의 억제에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나, 또는 이로부터 유발되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 질환 또는 병태가 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 방법.

명세서

기술분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본원은 2009년 4월 30일자로 출원된 미국 가출원 특허 번호 61/174,293 (그 내용 전문이 본원에 포함됨)에 관한 것이다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 시클린 의존성 키나제 (CDK) 키나제를 억제 또는 조절하는 화합물, 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방에 있어서의 상기 화합물의 용도, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 그의 제조법 및 신규 화학적 중간체에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] 단백질 키나제는 세포 내부에서 매우 다양한 신호 전달 과정을 제어하는 역할을 하는, 구조적으로 관련된 효소의 거대 패밀리를 구성한다 (문헌 [Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA]). 키나제는 이들이 인산화시키는 기질 (예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 여러 패밀리로 분류될 수 있다. 각각의 이들 키나제 패밀리에 일반적으로 상응하는 서열 모티프들이 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995)]; [Knighton, *et al.*, *Science*, 253:407-414 (1991)]; [Hiles, *et al.*, *Cell*, 70:419-429 (1992)]; [Kunz, *et al.*, *Cell*, 73:585-596 (1993)]; [Garcia-Bustos, *et al.*, *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)]).
- [0006] 단백질 키나제는 그의 조절 메카니즘을 특징으로 할 수 있다. 이들 메카니즘은, 예를 들어 자가인산화, 다른 키나제에 의한 인산기전이, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용 및 단백질-폴리뉴클레오티드 상호작용을 포함한다. 개별적 단백질 키나제는 하나 초과의 메커니즘에 의해 조절될 수 있다.
- [0007] 키나제는 표적 단백질에 포스페이트 기를 부가함으로써 증식, 분화, 아포토시스, 운동성, 전사, 번역 및 다른 신호전달 과정을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 여러가지 다양한 세포 과정을 조절한다. 이들 인산화 사건은 표적 단백질의 생물학적 기능을 조정하거나 또는 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포외 신호 (호르몬, 신경전달물질, 성장 및 분화 인자 등), 세포 주기 사건, 환경적 또는 영양적 스트레스 등에 반응하여 발생한다. 이러한 자극의 예에는 환경적 및 화학적 스트레스 신호 (예를 들어, 삼투성 쇼크, 열 쇼크, 자외선 조사, 박테리아 내독소 및 H₂O₂), 시토카인 (예를 들어, 인터류킨-1 (IL-1) 및 종양 괴사 인자-α (TNF-α)), 및 성장 인자 (예를 들어, 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF))가 포함된다. 세포외 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬 분비, 전사 인자의 활성화, 근육 수축, 글루코스 대사, 단백질 합성 제어, 및 세포 주기의 조절에 관련된 하나 이상의 세포 반응에 영향을 줄 수 있다.
- [0008] 많은 질환들이 상기 기재된 바와 같은 단백질 키나제-매개 사건에 의해 촉발되는 비정상적 세포 반응과 관련이 있다. 이러한 질환들은 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경학상 및 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병 및 호르몬 관련 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0009] 따라서, 의학 화학에서는 치료제로서 효과적인 단백질 키나제 억제제를 발견하기 위해서 실질적으로 노력하고 있다.
- [0010] 시클린 의존성 키나제
- [0011] 포유동물 세포 주기의 개시, 진행 및 완료는 세포 성장에 결정적인 다양한 시클린-의존성 키나제 (CDK) 복합체에 의해 조절된다. 이들 복합체는 적어도 촉매 (CDK 그 자체) 및 조절 (시클린) 서브유닛을 포함한다. 세포 주기 조절을 위해 보다 중요한 일부 복합체에는 시클린 A (CDK1 (cdc2로도 공지됨) 및 CDK2), 시클린 B1-B3 (CDK1) 및 시클린 D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), 시클린 E (CDK2)가 포함된다. 이들 각각의 복합체는 세포

주기의 특정 단계에 관여한다.

- [0012] 진핵 세포 분열 과정은 G1, S, G2 및 M으로 칭해지는 일련의 순차적인 단계로 크게 나누어질 수 있다. 다양한 세포 주기 단계를 통한 정확한 진행은 CDK, 및 시클린으로 칭해지는 그의 동족 단백질 파트너의 다양한 집합의 시간 및 공간적 조절에 결정적으로 의존적인 것으로 나타났다. CDK는 서열 의존적 상황에서 다양한 폴리펩티드의 인산화 중 기질로서 ATP를 사용할 수 있는 동족 세린-트레오닌 키나제 단백질이다. 시클린은 특정 CDK 파트너 단백질과의 결합 및 그에 대한 선택성 정의에 사용되며 "시클린 박스"로 칭해지는, 대략 100개의 아미노산을 함유하는 상동성 영역을 특징으로 하는 단백질의 패밀리이다.
- [0013] 세포 주기 전반에 걸친 발현 수준, 분해 속도, 및 다양한 CDK 및 시클린의 활성 수준의 조절은 일련의 CDK/시클린 복합체의 주기적 형성을 유발하고, 여기서 CDK는 효소적으로 활성이다. 이들 복합체의 형성은 불연속 세포 주기 체크포인트를 통한 통과를 제어하여 세포 분열 과정을 지속시킬 수 있다. 주어진 세포 주기 체크포인트에서 필수적인 생화학적 선행 기준이 충족되지 못한 경우, 즉 요구되는 CDK/시클린 복합체가 형성되지 않은 경우 세포 주기 정지 및/또는 세포 아포토시스가 유발될 수 있다. 암에서 나타나는 바와 같이 비정상적 세포 증식은 종종 정확한 세포 주기 제어의 실패 때문일 수 있다. 따라서, CDK 효소적 활성의 억제는 비정상적으로 분열하는 세포를 분열 정지 및/또는 사멸시켜 얻을 수 있다. 다양한 CDK 및 CDK 복합체, 및 세포 주기를 조절하는 그의 결정적 역할은 정의된 생화학적 원리를 기초로 선택되는 광범위한 잠재적인 치료 표적을 제공한다.
- [0014] 세포 주기 중 G1 단계에서 S 단계로의 진행은 CDK2, CDK3, CDK4 및 CDK6에 의해 D 및 E 유형 시클린의 구성원과의 회합을 통해 주로 조절된다. CDK4 및 CDK6과의 복합체로서의 D-유형 시클린은 G1 단계에서 S 단계로 이동하는 데 있어 핵심이 되는 것으로 나타나며, 여기서 CDK2/시클린 E가 또한 중요한 역할을 한다. S 단계를 거쳐 G2 단계로 진입하는 순차적인 진행은 CDK2/시클린A 복합체를 필요로 하는 것으로 생각된다. 유사분열 및 이를 유발하는 G2 단계에서 M 단계로의 이동은 모두 CDK1 (또한 cdc2로도 공지됨), 및 A 및 B 유형 시클린의 복합체에 의해 조절된다.
- [0015] G1 단계 동안, 망막모세포종 단백질 (Rb) 및 관련 포켓 단백질, 예컨대 p130은 CDK(2, 4 및 6)/시클린 복합체에 대한 기질이다. G1을 통한 진행은 CDK(4/6)/시클린-D 및 CDK2/시클린 E 복합체에 의한 Rb 및 p130의 과인산화 및 이에 따른 불활성화에 의해 부분적으로 촉진된다. Rb 및 p130의 과인산화는 E2F와 같은 전사 인자를 방출시켜 G1 단계를 거친 S 단계로의 진입을 진행하는 데 필수적인 유전자, 예컨대 시클린 E에 대한 유전자를 발현시킨다. 시클린 E의 발현은 Rb의 추가 인산화를 통해 E2F 수준을 증폭 또는 유지시키는 CDK2/시클린 E 복합체의 형성을 촉진한다.
- [0016] 세포 주기에서 CDK3의 정확한 역할은 명확하지 않다. 아직까지는 동족 시클린 파트너가 없는 것으로 확인되었지만, CDK3의 주요 음성형은 G1 단계에서 세포를 지연시키며, 이에 따라 CDK3이 G1/S 이동을 조절하는 데 역할을 하는 것으로 제안된다.
- [0017] 세포 주기 중 G1에서 S 단계로의 진행은, 활성화 서브유닛인 D-유형 시클린, D1, D2 및 D3과의 복합체로서의 CDK4 또는 고도로 상동성인 CDK6에 의한 망막모세포종 (Rb) 단백질의 인산화를 필요로 한다. Rb의 과인산화는 전사 인자의 E2F 패밀리를 통하여 유전자 전사를 억제하는 그의 능력을 감소시키고, 그 결과 몇몇 유전자가 합성된다 (그의 단백질 생성물이 DNA 복제를 위해 필요함). CDK4 및 6 특이적 부위에서의 Rb 인산화가 또한 CDK2 효소 복합체에 의한 후속의 인산화에 필요하다. 따라서, CDK4 또는 CDK6에 대한 촉매 활성은 세포 분열 수행 및 G1-S 이행을 위한 결정적 체크포인트를 조절한다. 더욱이, D-시클린은 또한 CDK2 복합체의 세포 억제제인 p21 및 p27에 결합하여, 그의 표적으로부터 떨어진 단백질을 적정하고, CDK2의 키나제 활성을 추가로 활성화시킨다.
- [0018] 그러나, CDK 패밀리의 모든 구성원이 독립적으로 세포 주기 제어에 관여하는 것은 아니다. 대부분의 CDK가 세포 주기 조절에 관여하지만, CDK 패밀리의 특정 구성원이 기타 생화학적 과정에 관여한다는 증거가 있다. 이는, 정확한 뉴런 발생에 필수적이며 또한 몇몇 뉴런 단백질, 예컨대 Tau, NUDE-1, 시냅신 1, DARPP32 및 Munc18/신택신1A 복합체의 인산화에 관여하는 CDK5에 의해 설명된다. 뉴런 CDK5는 통상적으로 p35/p39 단백질과의 결합에 의해 활성화된다. 그러나, CDK5 활성은 p35의 말단절단 버전인 p25의 결합에 의해 탈조절될 수 있다. p35에서 p25로의 전환, 및 후속적인 CDK5 활성의 탈조절은 허혈, 흥분독성 및 β -아밀로이드 펩티드에 의해 유도될 수 있다. 따라서, p25는 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머의 발병기전과 관련되고, 이에 따라 상기 질환에 대한 지정 요법제에 있어서의 표적으로서 관심의 대상이 된다.
- [0019] CDK7은 cdc2 CAK 활성을 갖고, 시클린 H에 결합하는 핵 단백질이다. CDK7은 RNA 폴리머라제 II C-말단 도메인

(CTD) 활성을 갖는 TFIIH 전사 복합체의 성분으로 확인되었다. 이는 Tat-매개된 생화학적 경로를 통한 HIV-1 전사의 조절과 관련된다. CDK8은 시클린 C와 결합하고, RNA 폴리머라제 II의 CTD의 인산화에 관련된다. 이와 유사하게, CDK9/시클린-T1 복합체 (P-TEFb 복합체)는 RNA 폴리머라제 II의 연장 제어에 관련된다. PTEF-b는 또한 시클린 T1과의 상호작용을 통해 바이러스 교차활성화제 Tat에 의한 HIV-1 게놈의 전사 활성화에 요구된다. 따라서, CDK7, 8 및 9는 전사의 조절에 관련되고, 이에 따라 CDK7, CDK8, CDK9 및 P-TEFb 복합체는 항-바이러스 요법에 대해 잠재적인 표적이 된다.

[0020] 분자 수준에서 CDK/시클린 복합체 활성의 조절은 일련의 자극 및 억제 인산화 또는 탈인산화 사건을 필요로 한다. CDK 인산화는 CDK 활성화 키나제 (CAK) 및/또는 wee1, Myt1 및 Mik1과 같은 키나제의 군에 의해 수행된다. 탈인산화는 포스포타제, 예컨대 cdc25 (a 및 c), pp2a 또는 KAP에 의해 수행된다.

[0021] CDK/시클린 복합체 활성은 내인성 세포 단백질성 억제제인 Kip/Cip 패밀리 또는 INK 패밀리의 2 가지 패밀리에 의해 추가로 조절될 수 있다. INK 단백질은 CDK4 및 CDK6에 특이적으로 결합한다. p16ink4 (MTS1로도 공지됨)는 다수의 원발성 암에서 돌연변이되거나 결실된 잠재적인 종양 억제 유전자이다. Kip/Cip 패밀리는 단백질, 예컨대 p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} 및 p57^{Kip2}를 함유한다. p21은 p53에 의해 유도되고, CDK2/시클린(E/A) 복합체를 불활성화시킬 수 있다. 비전형적으로, 낮은 수준의 p27 발현이 유방암, 결장암 및 전립선 암에서 관찰된다. 이와 반대로, 고형 종양에서 시클린 E의 과다발현은 불량한 환자 예후와 관련되는 것으로 나타난다. 시클린 D1의 과발현은 식도 암증, 유방 암증, 편평세포 암증 및 비소세포 폐 암증과 관련된다.

[0022] 증식 세포에서의 세포 주기의 조정 및 유도에 있어서, CDK 및 그의 관련 단백질의 중추적 역할이 상기에 요약되어 있다. CDK가 핵심 역할을 하는 생화학적 경로의 일부 또한 기재되어 있다. 따라서, 일반적으로 CDK 또는 특정 CDK를 표적으로 하는 치료제를 사용하는 증식성 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 단일 요법의 개발이 잠재적으로 매우 바람직하다. CDK 억제제는 또한 가능하게는 기타 질환, 예컨대 무엇보다도 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경변성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. CDK 표적 치료제는 또한 기존의 또는 신규 치료제와 함께 병용 요법으로 사용되는 경우에 상기에 기재된 질환의 치료에 임상적 이점을 제공할 수 있다. CDK 표적 항암 요법은, DNA와 직접 상호작용하지 않으며 이에 따라 속발성 종양 진행의 위험을 감소시키기 때문에 현재의 여러 항종양제에 비해 잠재적으로 유리할 수 있다.

[0023] CDK4/시클린 D-INK4 단백질-Rb 패밀리 조절 기구의 특정 성분 (돌연변이가 빈번히 발생함 (>90%))이 종양 억제자 또는 원종양유전자의 역할을 한다는 증거가 있으며, 이는 "RB 경로"를 교란시키는 것이 암 세포의 형성에 관련될 수 있음을 시사한다. p16INK4a 기능을 불활성화시키는 RB 손실 및 돌연변이는 많은 종양 유형에서 발생한다. 돌연변이, 결실 또는 후생학적 침묵화를 통한 RB 또는 p16INK4a 불활성화, 또는 시클린 D1 또는 CDK4의 과다발현, 또는 CDK4의 돌연변이를 유발하는 서로 독립적인 사건은 종양 감시에서 이러한 신호전달 경로의 작용에 대한 유전적 증거를 제공한다.

[0024] 기능의 INK4a 및 RB 손실, CDK4 및 시클린 D1의 돌연변이, 또는 CDK4 활성화 또는 과다 발현을 겪는 암에는 망막모세포종, 소세포 폐 암증, 비소세포 폐 암증, 육종, 신경교종, 췌장암, 두경부암 및 유방암, 및 외투 세포 림프종, 특히 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종이 포함된다.

[0025] 따라서, 암의 한 하위세트는 망막모세포종, 소세포 폐 암증, 비소세포 폐 암증, 육종, 신경교종, 췌장암, 두경부암 및 유방암, 및 외투 세포 림프종이다.

[0026] 암의 또 다른 하위세트는 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종이다.

[0027] CDK4 활성화는 ras 또는 raf 돌연변이 또는 성장 인자 활성화를 갖는 종양에서 발생할 수 있다. 따라서, ras, raf 및 EGFR, IGFR, FGFR, cKit, PDGFR 활성화를 갖는 종양이 또한 CDK4 억제 화합물로 치료될 수 있다.

[0028] CDK4 또는 CDK6의 증폭 또는 전위가 여러 육종 및 백혈병에서 입증된 바 있다 (문헌 [Am J Pathol. 2002 August; 161(2): 405-411]). 또한 CDK4 증폭 및 과다발현은 이러한 경우에 신경교종 발병과 관련되었고, p16INK4a 또는 CDK4의 서로 독립적인 돌연변이가 관찰되었다. 또한, CDK4의 돌연변이가 가족성 흑색종을 갖는 환자에서 설명되었고, 최근에는 점 돌연변이 (R24C)를 보유하는 CDK4 녹아웃 마우스에서 화학 치료 후에 흑색종 발병 가능성이 높다는 것이 보고되었다.

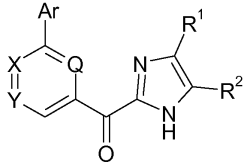
발명의 내용

[0029] 본 발명은 시클린 의존성 키나제 억제 또는 조절 활성을 갖는 화합물을 제공하며, 이는 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0030] 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물은 암을 완화시키거나 또는 그의 발병률을 감소시키는 데 유용할 것이다.

[0031] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 또는 N-옥시드를 제공한다.

[0032] <화학식 I>



[0033]

[0034] 상기 식에서,

[0035] Q는 CH 또는 N이고;

[0036] X는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR³이고;

[0037] Y는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR^{3a}이고;

[0038] R¹ 및 R²는 수소; 할로젠; 시아노; 히드록실; C₁₋₈ 알킬; C₁₋₈ 알콕실; C₂₋₈ 알케닐; C₂₋₈ 알키닐; C₃₋₈ 시클로알킬; C₂₋₈ 시클로알케닐; 아릴; 헤테로시클릴; 헤테로아릴; OR⁵; C=OR⁵; C(=O)OR⁵; OC=OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7,8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7,8}; SO₂NR^{9,10}으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕실, C₂₋₈ 알케닐 및 C₂₋₈ 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

[0039] n은 0, 1 또는 2이고;

[0040] m은 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

[0041] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 4 내지 7개의 구성원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 또는 비-방향족 고리는 0, N 및 S로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 여기서 방향족 또는 비-방향족 고리는 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환되고;

[0042] R³은 수소; 히드록시; 할로젠; 시아노; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7,8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7,8}; SO₂NR^{9,10}; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0043] R^{3a}는 수소; 할로젠; 시아노; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7,8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7,8}; SO₂NR^{9,10}; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서

[0044] R³ 및 R^{3a}에서의, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₆ 시클로알킬, 5 또는 6원 아릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

[0045] R⁵는 C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

- [0046] R^7 및 R^8 은 동일하거나 상이하고, 수소; C_{1-8} 알킬; C_{3-8} 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^7R^8 은 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0047] R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 수소; C_{1-8} 알킬; C_{3-8} 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^9R^{10} 은 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고; 여기서
- [0048] R^5 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 에서의, C_{1-8} 알킬 잔기는 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환되고; C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0049] R^{11} 은 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; C_{3-6} 시클로알킬; C_{3-6} 시클로알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0050] R^{12} 는 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; $-O-P(O)(OH)_2$; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕실; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; C_{3-6} 시클로알킬; C_{3-6} 시클로알케닐; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서
- [0051] R^{11} 및 R^{12} 에서의, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R^{14} 에 의해 임의로 치환되고; C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R^{15} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0052] R^{13} 은 할로겐; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R^{13} 이 N 또는 S에 부착되는 경우); 디옥시드 (R^{13} 이 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕실; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 또는 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- [0053] Ar은 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 6원 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 5

또는 6원 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0054] R¹⁴는 히드록시; 할로젠; 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 알콕시-C₂₋₄ 알콕시; 히드록시-C₂₋₄ 알콕시; (CH₂)_m-NR^{7a, 8a}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5a}; -(CH₂)_m-OC(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-C(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}; -(CH₂)_m-C=ONR^{7a, 8a}; 및 -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a, 10a}로부터 선택되고;

[0055] R¹⁵는 히드록시; 할로젠; 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 알콕시-C₂₋₄ 알콕시; 히드록시-C₂₋₄ 알콕시; (CH₂)_m-NR^{7a, 8a}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5a}; -(CH₂)_m-OC(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-C(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7a, 8a}; 및 -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a, 10a}로부터 선택되고;

[0056] R^{5a}는 아미노, 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0057] R^{7a} 및 R^{8a}는 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^{7a, 8a}는 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 히드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 아실, C₁₋₄ 알콕시카르보닐 및 C₁₋₄ 알킬 술폰으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

[0058] R^{9a} 및 R^{10a}는 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0059] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0060] X가 N, N⁺-O⁻ 또는 CR³이고;

[0061] Y가 N, N⁺-O⁻ 또는 CR^{3a}이고;

[0062] R¹ 및 R²가 수소; 할로젠; 시아노; 히드록실; C₁₋₈ 알킬; C₁₋₈ 알콕실; C₂₋₈ 알케닐; C₂₋₈ 알키닐; C₃₋₈ 시클로알킬; C₂₋₈ 시클로알케닐; 아릴; 헤테로시클릴; 헤테로아릴; OR⁵; C=OR⁵; C(=O)OR⁵; OC=OR⁵; S(O)_nR⁵; NR^{7, 8}; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR^{7, 8}; SO₂NR^{9, 10} 으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕실, C₂₋₈ 알케닐 및

C₂₋₈ 알킬닐 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

[0063] n이 0, 1 또는 2이고;

[0064] m이 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

[0065] R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 4 내지 7개의 구성원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 또는 비-방향족 고리가 0, N 및 S로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 여기서 방향족 또는 비-방향족 고리가 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환되고;

[0066] R³이 수소; 할로젠; 시아노; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0067] R^{3a}가 수소; 할로젠; 시아노; OR⁵; C(=O)R⁵; OC(=O)R⁵; C(=O)OR⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; 5 또는 6원 아릴; 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서

[0068] R³ 및 R^{3a}에서의, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알킬닐 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₆ 시클로알킬, 5 또는 6원 아릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

[0069] R⁵가 C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0070] R⁷ 및 R⁸이 동일하거나 상이하고, 수소; C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR⁷R⁸이 0, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

[0071] R⁹ 및 R¹⁰이 동일하거나 상이하고, 수소; C₁₋₈ 알킬; C₃₋₈ 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR⁹R¹⁰이 0, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고; 여기서

[0072] R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰에서의, C₁₋₈ 알킬 잔기가 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

[0073] R¹¹이 할로젠; 시아노; =O; 히드록실; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕시; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; C₃₋₆ 시클로알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; -(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5a}; -(CH₂)_m-OC(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-C(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR⁵; -(CH₂)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a}; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0074] R¹²가 할로젠; 시아노; =O; 히드록실; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕실; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알킬닐; C₃₋₆ 시클로알킬; C₃₋₆ 시클로알케닐; -(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5a}; -(CH₂)_m-OC(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-C(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-

$N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서

[0075] R^{11} 및 R^{12} 에서의, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R^{14} 에 의해 임의로 치환되고; C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 잔기가 각각 1개 이상의 치환기 R^{15} 에 의해 임의로 치환되고;

[0076] R^{13} 이 할로젠; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R^{13} 이 N 또는 S에 부착되는 경우); 디옥시드 (R^{13} 이 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕실; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; $(CH_2)_m-NR^{7}R^{8}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7}R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9}R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -O-아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m$ -O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 또는 헤테로시클릴이 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0077] Ar이 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 6원 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 비시클릭 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0078] R^{14} 가 히드록시; 할로젠; 시아노; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알콕시; 히드록시- C_{2-4} 알콕시; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; 및 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ 로부터 선택되고;

[0079] R^{15} 가 히드록시; 할로젠; 시아노; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알콕시; 히드록시- C_{2-4} 알콕시; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; 및 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ 로부터 선택되고;

[0080] R^{5a} 가 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0081] R^{7a} 및 R^{8a} 가 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠 및 시아노에

의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 NR^{7a, 8a}가 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, 히드록실, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 아실, C₁₋₄ 알콕시카르보닐 및 C₁₋₄ 알킬 술폰닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성하고;

- [0082] R^{9a} 및 R^{10a}가 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴; 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 및 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는
- [0083] 것인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 또는 N-옥시드를 제공한다.
- [0084] 본 발명은 또한, 특히 하기의 것들을 제공한다.
- [0085] · 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예.
- [0086] · 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 투여하는 것을 포함하는, 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료 방법.
- [0087] · 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 완화 또는 그의 발병률 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 투여하는 것을 포함하는, 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태를 완화시키거나 또는 그의 발병률을 감소시키는 방법.
- [0088] · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 비정상적 세포 성장의 억제에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나, 또는 이로부터 유발되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법.
- [0089] · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 비정상적 세포 성장의 억제에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나, 또는 이로부터 유발되는 질환 또는 병태를 완화시키거나 또는 그의 발병률을 감소시키는 방법.
- [0090] · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 CDK 키나제 (예컨대, CDK4 또는 CDK6)의 억제에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나, 또는 이로부터 유발되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법.
- [0091] · 포유동물에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 CDK 키나제 (예컨대, CDK4 또는 CDK6)의 억제에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나, 또는 이로부터 유발되는 질환 또는 병태를 완화시키거나 또는 그의 발병률을 감소시키는 방법.
- [0092] · 키나제를 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 키나제-억제 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예와 접촉시키는 것을 포함하는, 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)를 억제하는 방법.
- [0093] · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 사용하여 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)의 활성을 억제함으로써 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열)을 조절하는

방법.

- [0094] · 본원에 기재된 바와 같은 질환 상태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예.
- [0095] · 본원에 정의된 임의의 하나 이상의 용도를 위한 의약의 제조에 있어서의, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예의 용도.
- [0096] · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0097] · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 경구 투여에 적합한 형태의 제약 조성물.
- [0098] · 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 25 mg/ml 초과, 전형적으로는 50 mg/ml 초과, 바람직하게는 100 mg/ml 초과,의 수용해도를 갖는 염의 형태로 포함하는, 수용액 형태로 투여하기 위한 제약 조성물.
- [0099] · 의약으로 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예.
- [0100] · (i) 환자를 스크리닝하여, 환자가 앓고 있거나 앓고 있을 수 있는 질환 또는 병태가 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 대한 활성을 갖는 화합물로 치료가능한지의 여부를 결정하는 것; 및 (ii) 이에 따라 환자의 질환 또는 병태가 치료가능한 것으로 나타난 경우에, 후속으로 환자에게 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 투여하는 것을 포함하는, 시클린 의존성 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 진단 및 치료 방법.
- [0101] · 스크리닝에 의해 시클린 의존성 키나제 (특히, CDK-4 및/또는 CDK-6)에 대한 활성을 갖는 화합물로 치료가능한 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 이를 앓을 위험이 있는 것으로 결정된 환자에서의 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예의 용도.
- [0102] · 포유동물에서 종양 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예.
- [0103] · 종양 세포의 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 (예를 들어, 포유동물에서) 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예.
- [0104] · 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 종양 성장-억제 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 종양 성장을 억제하는 방법.
- [0105] · 종양 세포 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간에 존재하는 종양 세포)를 종양 세포 성장-억제 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 임의의 하위군 또는 실시예와 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포의 성장을 억제하는 방법.
- [0106] · 상기 제시된, 그리고 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 임의의 용도 및 방법을 위한 본원에 정의된 바와 같은 화합물.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0107] 일반적 선호예 및 정의
- [0108] 본 섹션에서는, 본원의 다른 모든 섹션에와 같이, 문맥상 달리 지시되지 않는 한, 화학식 I에 대한 언급은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 모든 하위군을 포함하며, 용어 용어 '하위군'은 본원에 정의된 모든 선호예, 실시양태, 실시예 및 특정 화합물을 포함한다.
- [0109] 더욱이, 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군에 대한 언급은 하기 논의되는 바와 같이 그의 이온 형태, 염, 용매 화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태, 바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물을 포함한다.

- [0110] 하기 일반적 선호에 및 정의는 문맥상 달리 지시되지 않는 한 각각의 Ar , R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^7 , R^8 , R^{7a} , R^{8a} , R^9 , R^{10} , R^{9a} , R^{10a} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , X , Y , m 및 n , 및 그의 다양한 하위군, 하위-정의, 실시예 및 실시양태에 적용될 것이다.
- [0111] 화학식 I에 대한 모든 언급은 또한 본원에서 문맥상 달리 필요하지 않는 한 화학식 I에 속하는 화합물의 임의의 하위군 및 그의 임의의 선호에 및 실시예에 대한 언급도 포함할 것이다.
- [0112] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 및 관련 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은 병태 (예를 들어, 암)의 예방적 또는 방지적 치료, 뿐만 아니라 치유적 또는 고식적 치료를 모두 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 대상체 또는 환자가 병태 (예를 들어, 암)를 이미 겪은 상황, 뿐만 아니라 병태 (예를 들어, 암)를 현재는 앓고 있지 않지만 발생이 예상되는 상황을 포함한다. 용어 "치료", "치료하다", "치료하는" 및 관련 용어는 또한 병태의 완전한 및 부분적인 감소 또는 예방을 모두 포함한다. 따라서, 예를 들어 통증과 관련하여, 본 발명의 화합물은 현재의 병태가 악화되는 것을 막거나, 병태의 관리를 보조하거나, 또는 병태를 감소시키거나 심지어 제거할 수 있다. 예방적 측면으로 사용되는 경우, 화합물은 임의의 병태의 발병을 막을 수 있거나, 또는 발병할 수 있는 병태의 범위를 감소시킬 수 있다.
- [0113] 본원에 사용된 바와 같이, 키나제의 활성화에 대해 적용되는 용어 "조절"은 단백질 키나제의 생물학적 활성의 수준의 변화로서 정의되도록 의도된다. 따라서, 조절은 관련 단백질 키나제 활성화에 있어서 증가 또는 감소를 일으키는 생리학적 변화를 포함한다. 후자의 경우, 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 생리학적 수준에서 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 단백질 키나제(들)의 고- (또는 저-) 활성화 및 (탈)활성화 (돌연변이(들)에 의한 (탈)활성화 포함)를 포함할 수 있다. 용어 "조절된", "조절하는" 및 "조절하다"는 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0114] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 키나제와 함께 사용되는 (또한 예를 들어 다양한 생리학적 과정, 질환, 상태, 병태, 요법, 치료 또는 중재에 대해 적용되는) 용어 "매개되는"은, 상기 용어가 적용된 다양한 과정, 질환, 상태, 병태, 치료 및 중재가 해당 키나제가 생물학적 역할을 하는 것들이도록, 제한적으로 사용되는 것을 의도한다. 상기 용어가 질환, 상태 또는 병태에 적용되는 경우, 키나제가 하는 생물학적 역할은 직접적이거나 또는 간접적일 수 있고, 질환, 상태 또는 병태의 증상 (또는 그의 병인 또는 진행)의 발현에 필수적이고/거나 충분한 것일 수 있다. 따라서, 키나제 활성화 (및 특히 비정상적 수준의 키나제 활성화, 예를 들면 키나제 과다-발현)이 반드시 질환, 상태 또는 병태의 가까운 원인일 필요는 없으며: 오히려, 키나제 매개 질환, 상태 또는 병태에는 문제의 키나제가 단지 부분적으로만 관여하는 다인성 병인 및 복잡한 진행을 갖는 질환, 상태 또는 병태가 포함된다는 것이 고려된다. 상기 용어가 치료, 예방 또는 중재에 적용되는 경우, 키나제가 하는 역할은 직접적이거나 또는 간접적일 수 있고, 치료, 예방 작용 또는 중재의 결과에 필수적이고/거나 충분한 것일 수 있다. 따라서, 키나제에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태에는 임의의 특정 암 약물 또는 치료에 대한 내성의 발생이 포함된다.
- [0115] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "키나제의 상향조절"은 유전자 증폭 (즉 다중 유전자 복제) 및 전사 효과에 의한 증가된 발현을 비롯한 키나제의 상승된 발현 또는 과다발현, 및 안정화 및 돌연변이에 의한 활성화를 비롯한 키나제의 고활성 및 활성화를 포함하는 것으로 정의된다.
- [0116] 용어 "과다발현"은 정상 수준과 비교하여 세포 내 키나제의 상승된 수준을 의미한다. 이는 유전자 증폭 또는 유전자를 포함하는 경로의 상향조절 때문일 수 있거나, 또는 단백질의 안정화 또는 단백질 파괴 비율의 감소로 인한 세포 내 단백질의 상승된 수준 때문일 수 있다.
- [0117] 질환 상태 또는 병태, 예컨대 암의 예방 또는 치료에 대한 언급의 범위에는 암을 완화하거나 그의 발병률을 감소시키는 것이 포함된다.
- [0118] 용어 "중재"는 본원에서 임의의 수준에서 생리학적 변화를 일으키는 임의의 작용을 정의하는데 사용되는 당업계의 용어이다. 따라서 중재는 임의의 생리학적 과정, 사건, 생화학적 경로 또는 세포/생화학적 사건의 유도 또는 억제를 포함할 수 있다. 본 발명의 중재는 전형적으로 질환 또는 병태의 치유, 치료 또는 예방을 초래한다

(또는 이에 기여한다).

- [0119] 본원에 사용된 바와 같이, 2종 이상의 화합물 및/또는 작용제 (또한 본원에서 성분으로 지칭되기도 함)에 적용되는 용어 "조합물"은 2종 이상의 화합물/작용제가 회합된 물질을 정의하는 것으로 의도된다. 이와 관련된 용어 "조합된" 및 "조합되는"은 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0120] 조합물 중 2종 이상의 화합물/작용제의 회합은 물리적 또는 비-물리적일 수 있다. 물리적으로 회합된 조합 화합물/작용제의 예에는
 - [0121] · 2종 이상의 화합물/작용제를 (예를 들어, 동일한 단위 용량 내에) 혼합물로 포함하는 조성물 (예를 들어, 단일 제제);
 - [0122] · 2종 이상의 화합물/작용제가 (예를 들어, 가교, 분자 응집 또는 통상적인 비히클 잔기에 대한 결합에 의해) 화학적으로/물리화학적으로 연결되어 있는 물질을 포함하는 조성물;
 - [0123] · 2종 이상의 화합물/작용제가 화학적으로/물리화학적으로 공동-포장되어 있는 (예를 들어, 지질 소포, 입자 (예를 들어, 마이크로- 또는 나노입자) 또는 에멀전 액적 상에 또는 그 내부에 위치함) 물질을 포함하는 조성물;
 - [0124] · 2종 이상의 화합물/작용제가 공동-포장되거나 또는 공동-제공되는 (예를 들어, 단위 용량의 어레이의 일부로서) 제약 키트, 제약 팩 또는 환자 팩
- [0125] 이 포함된다.
- [0126] 비-물리적으로 회합된 조합 화합물/작용제의 예에는
 - [0127] · 2종 이상의 화합물/작용제 중 1종 이상을, 1종 이상의 화합물의 증식 회합으로 2종 이상의 화합물/작용제의 물리적 회합을 형성하기 위한 지침서와 함께 포함하는 물질 (예를 들어, 비-단일 제제);
 - [0128] · 2종 이상의 화합물/작용제 중 1종 이상을, 2종 이상의 화합물/작용제를 사용하는 조합 요법에 대한 지침서와 함께 포함하는 물질 (예를 들어, 비-단일 제제);
 - [0129] · 2종 이상의 화합물/작용제 중 1종 이상을, 환자 집단에 대한 투여를 위한 지침서와 함께 포함하는 물질 (여기서, 2종 이상의 화합물/작용제 중 나머지 것(들)은 투여되었음 (또는 투여 중임));
 - [0130] · 2종 이상의 화합물/작용제 중 1종 이상을, 2종 이상의 화합물/작용제 중 나머지 것(들)과 조합하여 사용하기 위해 특이적으로 적용된 양 또는 형태로 포함하는 물질
- [0131] 이 포함된다.
- [0132] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합하여"는 전체적으로 동일한 치료 요법의 일부로서 투여되는 화합물/작용제를 지칭할 수 있다. 이에 따라, 2종 이상의 화합물/작용제 각각의 약량학은 상이할 수 있으며: 각각은 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다. 따라서, 조합물의 화합물/작용제는 연속적으로 (예를 들어, 전 또는 후) 또는 동시에 동일한 제약 제제 (즉, 병용형) 또는 상이한 제약 제제 (즉, 분리형)로 투여될 수 있음을 인지할 것이다. 상이한 제약 제제로 동시에 투여되는 것은 비-단일 제제인 반면, 동일한 제제로 동시에 투여되는 것은 단일 제제이다. 또한, 조합 요법에 있어서 2종 이상의 화합물/작용제 각각의 약량학은 투여 경로와 관련하여 상이할 수 있다.
- [0133] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약 키트"는 투여 수단 (예를 들어, 측정 장치) 및/또는 전달 수단 (예를 들어, 흡입기 또는 주사기), 임의로 통상적 겔포장 내에 포함되는 모든 것을 함께 포함하는 제약 조성물의 하나 이상의 단일 용량의 어레이로 정의된다. 2종 이상의 화합물/작용제의 조합물을 포함하는 제약 키트에서, 개별 화합물/작용제는 단일 또는 비-단일 제제일 수 있다. 단일 용량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 제약 키트는 임의로 사용 지침서를 추가 포함할 수 있다.
- [0134] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약 팩"은 임의로 통상적 겔포장 내에 포함되는 제약 조성물의 하나 이상의 단일 용량의 어레이로 정의된다. 2종 이상의 화합물/작용제의 조합물을 포함하는 제약 팩에서, 개별 화합물/작용제는 단일 또는 비-단일 제제일 수 있다. 단일 용량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 제약 팩은 임의로 사용 지침서를 추가 포함할 수 있다.
- [0135] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자 팩"은 환자에게 처방된, 치료 전 과정을 위한 제약 조성물을 함유하는 패키지로 정의된다. 환자 팩은 통상적으로 하나 이상의 블리스터 팩(들)을 포함한다. 환자 팩은 환자가 환자 팩

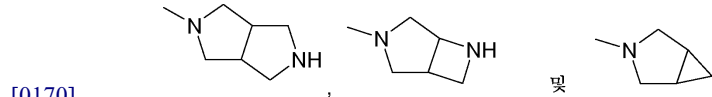
에 함유된 패키지 첨부문서 (보통 환자 처방약에서는 빠져 있음)에 대해 항상 이용 권리를 갖는다는 점에서, 약사가 대량 공급물로부터 환자 공급 약제를 나누는 관례적인 처방에 비해 이점을 갖는다. 패키지 첨부문서를 포함시키는 것은 전문의의 지시에 대한 환자 순응도를 향상시키는 것으로 나타났다.

- [0136] 문맥상 달리 지시되지 않는 한, 하기 일반적인 선호에 및 정의가 본원에 기재된 기에 적용될 것이다.
- [0137] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 방향족 특징을 갖는 카르보시클릭 기를 지칭한다. "아릴" 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다. 바람직한 아릴 기는 6 내지 12개의 고리원, 더욱 통상적으로는 6 내지 10개의 고리원을 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 아릴 기이다. 아릴 기가 폴리시클릭인 경우, 1개 이상의 고리가 방향족이라는 조건하에 1개 이상의 고리가 비-방향족일 수 있다. 이러한 폴리시클릭계에서, 기는 방향족 고리에 의해, 또는 비-방향족 고리에 의해 부착될 수 있다. 특정 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸 기를 포함한다.
- [0138] 용어 "헤테로아릴"은 본원에서 방향족 특징을 갖는 헤테로시클릭 기를 나타내기 위해 사용된다. "헤테로아릴" 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다. 바람직한 헤테로아릴 기는 5 내지 12개의 고리원, 더욱 통상적으로는 5 내지 10개의 고리원을 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 아릴 기이다. 헤테로아릴 기가 폴리시클릭인 경우, 1개 이상의 고리가 방향족이라는 조건하에 1개 이상의 고리가 비-방향족일 수 있다. 이러한 폴리시클릭계에서, 기는 방향족 고리에 의해, 또는 비-방향족 고리에 의해 부착될 수 있다.
- [0139] 헤테로아릴 기의 예는 5 내지 12개의 고리원, 더욱 일반적으로는 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 융합된 2개의 6원 고리, 또는 추가 예로서 융합된 2개의 5원 고리로부터 형성된 비시클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는, 전형적으로는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로는 헤테로아릴 고리는 4개 이하의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 3개 이하의 헤테로원자, 더욱 일반적으로는 2개 이하의, 예를 들어 단 1개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 1개 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 중의 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 중에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 고리의 임의의 아미노 기 치환기를 포함하여, 5개 미만일 것이다.
- [0140] 5원 헤테로아릴 기의 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 푸라잔, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸 기가 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0141] 6원 헤테로아릴 기의 예로는 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진이 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0142] 비시클릭 헤테로아릴 기는, 예를 들어
- [0143] a) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 벤젠 고리;
- [0144] b) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 피리딘 고리;
- [0145] c) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 피리미딘 고리;
- [0146] d) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 피롤 고리;
- [0147] e) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 피라졸 고리;
- [0148] f) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 피라진 고리;
- [0149] g) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0150] h) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0151] i) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0152] j) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0153] k) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0154] l) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 티오펜 고리;

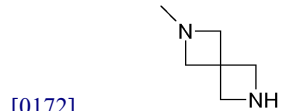
- [0155] m) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 푸란 고리;
- [0156] n) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 시클로헥실 고리; 및
- [0157] o) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리에 융합된 시클로펜틸 고리
- [0158]로부터 선택된 기일 수 있다.
- [0159] 또 다른 5원 고리에 융합된 5원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정 예는 이미다조티아졸 (예를 들어, 이미다조[2,1-b]티아졸) 및 이미다조이미다졸 (예를 들어, 이미다조[1,2-a]이미다졸)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0160] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 이소벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 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, 이미다조피리딘과 피라졸로피리딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘) 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0161] 융합된 2개의 6원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정 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.
- [0162] 헤테로아릴 기의 한 하위군은 피리딜, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈푸라닐, 벤즈티에닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸릴 및 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸릴, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 이소크로메닐, 이소크로마닐, 벤조디옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤족사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐 기를 포함한다.
- [0163] 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, 인돌린 및 인단 기를 포함한다.
- [0164] 1개의 방향족 고리 및 1개의 비-방향족 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 추가의 예는 5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라지닐 고리, 예를 들어 5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일 고리이다.
- [0165] 용어 "질소-함유 헤테로아릴 고리"는 1개 이상의 고리 질소 원자를 갖는 헤테로아릴 기를 나타낸다. 또한, 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 3개 이하의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로는 이 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 1, 2 또는 3개의, 더욱 일반적으로는 2개 이하의 질소, 예를 들어 단 1개의 질소를 함유할 것이다. 헤테로아릴 고리 중의 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 중에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 고리의 임의의 아미노 기 치환기를 포함하여, 5개 미만일 것이다.
- [0166] 질소-함유 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라자닐, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴), 테트라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸릴 및 벤즈이소티아졸, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데닌 [6-아미노퓨린], 구아닌 [2-아미노-6-히드록시퓨린]), 인다졸릴, 퀴놀리지닐, 벤족사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0167] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 질소-함유 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐 및 인돌리닐을 포함한다.
- [0168] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릭"은 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 이러한 비-방향족

헤테로시클릭 고리는 3 내지 12개의 고리원, 전형적으로는 4 내지 12개의 고리원, 더욱 통상적으로는 5 내지 10개의 고리원을 가질 수 있다. 헤테로시클릭 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있고, 바람직하게는 모노시클릭 또는 비시클릭이다. 헤테로시클릭 고리는 전형적으로, 통상적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (더욱 통상적으로는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 갖는다. 폴리시클릭 기, 예컨대 비시클릭 기는 고리계, 가교된 고리계 또는 스피로 고리계에 융합될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "융합된 고리계"는 2개의 고리가 2개의 원자를 공유하는 고리계를 의미하는 반면, 용어 "가교 고리계"는 2개의 고리가 2개 초과 원자를 공유하는 고리계를 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992] 참조). 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "스피로 고리계"는 2개의 고리가 단일 원자를 공유하는 고리계를 지칭한다.

[0169] 융합된 헤테로시클릭 고리계의 예는 하기 구조를 포함한다.



[0171] 스피로 헤테로시클릭 고리계의 예는 하기 구조를 포함한다.



[0173] 용어 "비-방향족 기"는 방향족 특성을 갖지 않은 불포화 고리계, 부분 포화 및 완전 포화 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리계를 포함한다. 용어 "불포화" 및 "부분 포화"는 고리 구조(들)가 1개 초과 원자가 결합을 공유하는 원자를 함유하는 고리를 지칭하는데, 즉 상기 고리는 1개 이상의 다중 결합 예를 들어 C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 함유한다. 용어 "완전 포화" 및 "포화"는 고리 원자 사이에 다중 결합이 존재하지 않는 고리를 지칭한다. 포화 카르보시클릭 기에는 하기 정의한 바와 같은 시클로알킬 기가 포함된다. 부분 포화 카르보시클릭 기에는, 하기 정의한 바와 같은 시클로알케닐 기, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐이 포함된다. 포화 헤테로시클릭 기에는 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린이 포함된다. 부분 포화 헤테로시클릭 기에는 피라졸린, 예를 들어 2-피라졸린 및 3-피라졸린이 포함된다.

[0174] 헤테로시클릭 기는, 예를 들어 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산에서와 같이), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안에서와 같이), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘에서와 같이), 시클릭 아마이드 잔기 (예를 들어, 피롤리돈에서와 같이), 시클릭 티오아מיד, 시클릭 티오에스테르, 시클릭 에스테르 잔기 (예를 들어, 부티로락톤에서와 같이), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폰란 및 술폰렌에서와 같이), 시클릭 술폰사이드, 시클릭 술폰아מיד 및 그의 조합 (예를 들어, 모르폴린 및 티오모르폴린, 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드)를 함유할 수 있다. 헤테로시클릭 기의 추가의 예는 (예를 들어, 이미다졸리딘-2-온에서와 같이) 시클릭 우레아 잔기를 함유하는 것이다.

[0175] 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예는 5, 6 및 7원 모노시클릭 헤테로시클릭 기를 포함한다. 특정한 예는 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), N-알킬 피페리딘, 예컨대 N-메틸 피페리딘, 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란 (예를 들어, 4-테트라히드로피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진, 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드 (특히, 티오모르폴린), 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0176] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포화 헤테로시클릭 고리"는 인접한 고리원 사이에 다중 결합 (예를 들어, 이중 결합)을 함유하지 않고 1개 이상의 헤테로원자 고리원을 나머지 고리원 (탄소 원자임)과 함께 함유하는 시클릭 기를 지칭한다. 달리 언급되지 않는 한, 포화 헤테로시클릭 고리는 0, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원, 및 N 및 S의 산화 형태를 함유한다. 바람직한 포화 헤테로시클릭 기는 5 또는 6개의 고리원을 갖는 것이다. 포화 헤테로시클릭 기의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제핀, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S-옥시드 및 S,S-디옥시드, 피페라진 및 N-메틸 피페라진을 포함한다. 특정한 포화 헤테로시클릭

기는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진 및 N-메틸 피페라진이다.

- [0177] 헤테로시클릭 고리의 한 특정 하위세트는 포화 기, 예컨대 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진, N-알킬 피페라진 및 N-알킬 피페리딘으로 구성된다.
- [0178] 용어 "질소-함유 헤테로시클릭 고리"는 1개 이상의 고리 질소 원자를 함유해야 하는 헤테로시클릭 고리를 나타낸다. 헤테로시클릭 기는, 예를 들어 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘에서와 같이), 시클릭 아미드 (예컨대, 피롤리디논, 피페리돈 또는 카프로락탐), 시클릭 술폰아미드 (예컨대, 이소티아졸리딘 1,1-디옥시드, [1,2]티아지딘 1,1-디옥시드 또는 [1,2]티아제판 1,1-디옥시드) 및 그의 조합물을 함유할 수 있다.
- [0179] 질소-함유 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, 이미다졸리디논, 옥사졸린, 티아졸린, 6H-1,2,5-티아디아진, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 포함한다.
- [0180] 황이 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리에 존재하는 경우, 인접 원자 및 기의 특성상 허용된다면 이는 -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로서 존재할 수 있다.
- [0181] 질소가 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리에 존재하는 경우, 인접 원자 및 기의 특성상 허용된다면 이는 N 또는 N⁺-O⁻로서 존재할 수 있다.
- [0182] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 실험식 C_nH_{2n-1}의 시클릭 알킬 기 (여기서, n은 정수임)를 나타내기 위해 그의 종래 의미로 사용된다.
- [0183] 전형적인 예는 3, 4, 5, 6 및 7원 포화 카르보시클릭 고리이다. 시클로알킬 기의 특정한 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다.
- [0184] 시클로알킬 기의 추가의 예는, 가교된 고리계가 일반적으로 덜 바람직할지라도 가교된 고리계 예컨대 비시클로알칸을 포함한다. 가교된 고리계의 예는 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄 및 비시클로[3.2.1]옥탄을 포함한다.
- [0185] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 보다 바람직하게는 단일 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 시클릭 탄화수소 기를 의미하기 위해 그의 종래 의미로 사용된다. 시클로알케닐 기의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헵타디에닐 및 시클로헥세닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 시클로알케닐 기의 하위세트 내에서, 시클로알케닐 기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 특정한 예는 C₃₋₆ 시클로알케닐 기이다.
- [0186] 본원에서 사용된 접두어 "C_{x-y}" (여기서 x 및 y는 정수임)는 주어진 기에서의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 따라서, C₁₋₈ 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하고, C₃₋₆ 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, C₁₋₄ 알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 등이다.
- [0187] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 실험식 C_nH_{2n+1}의 기 (여기서, n은 정수 (예를 들어, 1에서 6)임)를 의미하기 위해 그의 종래 의미로 사용된다. 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 둘 다 포함한다. 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기의 하위세트 내에서, 특정한 예는 C₁₋₆ 알킬 기, 예컨대 C₁₋₄ 알킬 기 (예를 들어, C₁₋₃ 알킬 기 또는 C₁₋₂ 알킬 기 또는 C₂₋₃ 알킬 기 또는 C₂₋₄ 알킬 기)이다. 알킬 기의 특정한 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸 및 n-헥실, 및 그의 이성질체를 포함한다.
- [0188] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 보다 바람직하게는 단일 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 비-시클릭 탄화수소 기를 의미하기 위해 그의 종래 의미로 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기를 둘 다 포함한다. 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기의 하위세트 내에서, 특정한 예는 C₂₋₆ 알케닐 기, 예컨대 C₂₋₄ 알케닐 기 (예를 들어, C₂₋₃ 알케닐 기)이다. 알케닐 기의 특정한 예는 에테닐 (비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소프로페닐, 부테닐, 부타-1,4-디에닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0189] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 탄화수소 기를 의미하기 위해 그의 종래 의미로 사용된다. 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐 기의 하위세트 내에서, 특정한 예는 C₂₋₆ 알킬닐 기, 예컨대 C₂₋₄ 알킬닐 기이다. 알킬닐 기의 특정한 예는 에틸닐 및 2-프로피닐 (프로파르길) 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 알킬닐 기는 프로파르길 기이다.
- [0190] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시"는 실험식 OC_nH_{2n+1}의 기 (여기서, n은 정수임 (예를 들어, 1 내지 8개의 탄소 원자, 특정한 예는 C₁₋₆임))를 의미하기 위해 그의 종래 의미로 사용된다. 알콕시 알킬 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 1-메틸프로톡시, 2-메틸프로톡시 및 tert-부톡시이다.
- [0191] 본원에 사용된 바와 같이, 접두어 "아자"는 (예를 들어, "아자인돌릴" 또는 "아조벤조이미다졸릴"에서와 같이) 탄소 고리원 중 1개가 질소 원자로 대체된 기 (예를 들어, 인돌 또는 벤조이미다졸 기)를 지칭한다.
- [0192] 용어 "임의로 치환된"은 특정 기가 문맥상 달리 지시되지 않는 한 나타낸 바와 같은 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환될 수 있음을 나타낸다. 특정 기는 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0193] X, Y, Ar, R¹ 내지 R⁵ 및 R⁷ 내지 R¹⁵, m 및 n의 구체적 실시양태 및 그에 대한 선호예
- [0194] Q
- [0195] 화학식 I에서, Q는 CH 또는 N일 수 있다.
- [0196] 한 일반적 실시양태에서, Q는 CH이다.
- [0197] 또 다른 일반적 실시양태에서, Q는 N이다.
- [0198] X 및 Y
- [0199] 화학식 I에서, X는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR³이고; Y는 N, N⁺-O⁻ 또는 CR^{3a}이다.
- [0200] 한 실시양태에서, Y는 N 또는 CR^{3a}이다.
- [0201] 한 실시양태에서, Y는 CR^{3a}이다.
- [0202] 한 실시양태에서, R^{3a}는 수소; 할로겐 (예를 들어, 염소); 및 N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는, C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 비치환된 티오펜 또는 C₁₋₈ 알킬 (예를 들어, -CH₃)로 치환된 피라조일)로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0203] 한 실시양태에서, R^{3a}는 수소; 및 할로겐 (예를 들어, 염소)으로부터 선택된다.
- [0204] 한 실시양태에서, Y는 CH이다.
- [0205] 한 실시양태에서, X는 CR³이다.
- [0206] 한 실시양태에서, R³은 수소; 히드록시; 할로겐 (예를 들어, 불소 또는 염소); 시아노; OR⁵ (예를 들어, OMe); 및 C(=O)NR⁷R⁸ (예를 들어, C(=O)NH₂ 또는 C(=O)N(Me)₂)로부터 선택된다.
- [0207] 한 실시양태에서, R³은 할로겐 (예를 들어, 염소 또는 불소); 시아노; 및 OR⁵ (여기서, R⁵는 C₁₋₄ 알킬 (예를 들어, 메틸)임)로부터 선택된다.
- [0208] 한 실시양태에서, R³은 할로겐 (예를 들어, 염소 또는 불소) 및 시아노로부터 선택된다.
- [0209] 한 실시양태에서, X는 N 또는 C-CN이다.
- [0210] 한 실시양태에서, X는 C-CN이다.
- [0211] 또 다른 실시양태에서, X는 N (즉, 비치환된 질소)이다.

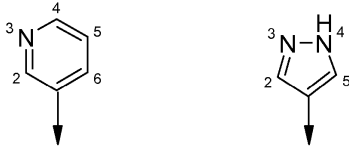
- [0212] 한 실시양태에서, X는 C-CN이고, Y는 CH이다.
- [0213] 한 실시양태에서, X는 N이고, Y는 CH이다.
- [0214] Ar
- [0215] 화학식 I에서, Ar은 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 6원 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0216] 한 실시양태에서, Ar은 질소 함유 헤테로아릴이다. 한 실시양태에서, Ar은 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자가 부착 지점에 대해 베타인 질소 함유 헤테로아릴이다. 추가 실시양태에서, Ar은 질소 원자가 비치환된 것인 질소 함유 헤테로아릴이다.
- [0217] 또 다른 실시양태에서, Ar은 페닐; 나프틸; 질소 고리원을 함유하고 O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5원 헤테로아릴 고리; 1 또는 2개의 질소 고리원을 함유하는 6원 헤테로아릴 고리; 9 또는 10개의 고리원을 함유하며 이 중 1 또는 2개가 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로원자인 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택되며; 각각의 잔기 Ar은 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된다.
- [0218] 한 실시양태에서, Ar은 페닐, 피리딜, 티오펜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 나프틸, 인돌릴, 아자인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 피리도피리딜, 피라졸로피리디닐, 피롤로피리딘, 벤조이미다졸릴, 아조벤조이미다졸릴, 2,3-디히드로벤즈푸라닐, 디히드로-벤조디옥신, 나프티리딘 및 디히드로 피롤로피라졸릴 (1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된다.
- [0219] 추가 실시양태에서, Ar은 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피리미디닐, 나프틸, 이소퀴놀리닐, 벤조이미다졸릴, 아조벤조이미다졸릴, 피리도피라졸릴, 퀴놀리닐, 피리도피리딜, 인돌릴, 아자인돌릴, 이소퀴놀리닐 및 2,3-디히드로벤즈푸라닐 (각각 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된다.
- [0220] 한 실시양태에서, Ar은 비시클릭 고리이다. 또 다른 실시양태에서, Ar은 비시클릭 헤테로아릴 고리이다. 한 실시양태에서, Ar은 5,6 비시클릭 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 실시양태에서, Ar은 6,6 비시클릭 헤테로아릴 고리이다.
- [0221] 한 실시양태에서, Ar은 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 이소퀴놀리닐 고리 (예를 들어, 4-이소퀴놀리닐 고리)이다.
- [0222] 한 실시양태에서, Ar은 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 고리 (예를 들어, 3-피라졸릴 고리)이다. 한 실시양태에서, Ar은 2 또는 3개의 치환기 R¹³ (예를 들어, C₁₋₄ 알킬)에 의해 치환된 피라졸릴 고리 (예를 들어, 3-피라졸릴 고리)이다.
- [0223] 한 실시양태에서, Ar은 2 또는 3개의 메틸 기에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 고리 (예를 들어, 3-피라졸릴 고리)이다.
- [0224] 한 실시양태에서, Ar은 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 아자인돌 고리 (예를 들어, 6-아자-인돌-4-일 고리)이다.
- [0225] Ar은 1개 이상의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0226] 한 실시양태에서, Ar은 비치환되거나, 또는 할로겐, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노-C₁₋₂ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된다.
- [0227] 한 실시양태에서, Ar은 비치환된다.
- [0228] 또 다른 실시양태에서, Ar은 1개 이상의 치환기에 의해 치환된다.
- [0229] 한 실시양태에서, Ar이, 헤테로아릴 고리의 질소 원자가 부착 지점에 대해 베타인 질소 함유 헤테로아릴인 경우, Ar은 부착 지점에 대해 α' (알파-프라임) 위치 (즉, 부착 지점 인접 부위 및 베타 질소 원자에 대한 고

리의 반대 부위)에서 1개 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0230] 본원에서, 기 Ar과 관련된 알파, 알파 프라임 및 베타 위치에 대한 언급은 기 Ar의 부착 지점과 관련된 치환기의 위치를 지칭한다.

[0231] 예를 들어, Ar이 하기 나타낸 바와 같은 피리딘 기인 경우, 화살표는 잔기 X-Y를 함유하는 고리에 대한 기 Ar의 부착 지점을 나타낸다. 알파 위치는 부착 지점에 인접한 위치 2번이다. 베타 위치는 위치 3번이다. 베타-프라임 위치는 위치 5번이고, 알파-프라임 위치는 위치 6번이다.

[0232]



[0233] 피라졸 고리에 대해, 알파 및 알파 프라임 위치는 각각 2번 및 5번이고 베타 위치는 3 번이다. 대안적으로, 알파 및 알파 프라임 위치는 각각 위치 5번 및 2 번일 수 있으며, 이러한 경우 베타 위치는 4번이다.

[0234] R^1 및 R^2

[0235] 화학식 I에서,

[0236] R^1 및 R^2 는 수소; 할로젠; 시아노; 히드록실; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-8} 알케닐; 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{2-8} 알키닐; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 아릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $OC(=O)R^5$; $(SO)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R)C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$ 으로부터 독립적으로 선택되고;

[0237] n은 0, 1 또는 2이고;

[0238] m은 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

[0239] R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 O, N 및 S, 및 N 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4 내지 7개의 구성원의 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 또는 비-방향족 고리는 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된다.

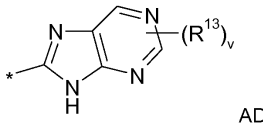
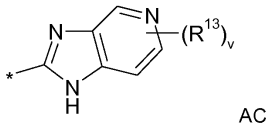
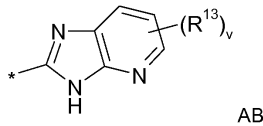
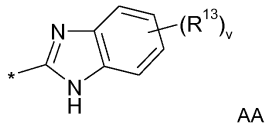
[0240] 한 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 4 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성한다.

[0241] 예를 들어, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 질소 고리원을 임의로 함유하는, 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 6원 방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0242] 한 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 6개의 구성원의 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 고리는 0, 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하며 (예를 들어, 연결되어 페닐, 피리딘 또는 피리미딘을 형성함), 여기서 상기 방향족 고리는 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된다.

[0243] 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1개 이상의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 벤젠 고리를 형성한다.

[0244] 또 다른 실시양태에서, 이미다졸 고리 및 R^1 및 R^2 는 함께 하기 기 AA, AB, AC 및 AD로부터 선택된 기를 형성한다.



[0245]

[0246] 각 경우에, v는 0, 1 또는 2이다.

[0247] 한 특정한 실시양태에서, 이미다졸 고리 및 R¹ 및 R²는 함께 기 AA를 형성한다.

[0248] 또 다른 특정한 실시양태에서, 이미다졸 고리 및 R¹ 및 R²는 함께 AB 기를 형성한다.

[0249] 한 실시양태에서, v는 0이다.

[0250] 또 다른 실시양태에서, v는 1이다.

[0251] 또 다른 실시양태에서, v는 2이다.

[0252] R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 4 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하는 경우, 전형적으로 1 또는 2개의 치환기 R¹³이 존재하고, 이들은 할로겐; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R¹³이 N 또는 S에 부착되는 경우); 디옥시드 (R¹³이 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알케닐; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 아릴; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-NR⁷R⁸; -(CH₂)_m-C(=O)OR⁵; -(CH₂)_m-OC(=O)R⁵; -(CH₂)_m-C(=O)R⁵; -(CH₂)_m-S(O)_nR⁵; -(CH₂)_m-N(R⁷)C(=O)R⁸; -(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R⁸; -(CH₂)_m-SO₂NR⁹R¹⁰; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 여기서 아릴 또는 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0253] 한 실시양태에서, R¹³은 할로겐; 시아노; 히드록실; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴; 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-NR⁷R⁸; -(CH₂)_m-C=ONR⁷R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 NR⁷R⁸, R¹¹, R¹² 및 m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0254] 잔기 R¹²는 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; -O-P(O)(OH)₂; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕실; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; C₃₋₆ 시클로알킬; C₃₋₆ 시클로알케닐; -(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5a}; -(CH₂)_m-OC(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-C(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-N(R⁷)C(=O)R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}; -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a}; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서

[0255] C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁴에 의해 임의로 치환되고;

C₃₋₈ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁵에 의해 임의로 치환되고; R^{5a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R¹⁴, R¹⁵ 및 m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0256] 한 실시양태에서, R¹²는 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕실; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; C₃₋₆ 시클로알킬; C₃₋₆ 시클로알케닐; -(CH₂)_m-NR^{7a,8a}R^{8a}; -(CH₂)_m-COOR^{5a}; -(CH₂)_m-OC=OR^{5a}; -(CH₂)_m-C=OR^{5a}; -(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-NR⁷C=OR^{8a}; -(CH₂)_m-C=ONR^{7a,8a}R^{8a}; -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a,10a}R^{10a}; -(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-O-아릴; -O-(CH₂)_m-아릴; -(CH₂)_m-헤테로시클릴; -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴; 및 -(CH₂)_m-O-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서

[0257] C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁴에 의해 임의로 치환되고; C₃₋₈ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 잔기는 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁵에 의해 임의로 치환된다.

[0258] 한 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께

[0259] 히드록실;

[0260] 불소;

[0261] 염소;

[0262] 시아노;

[0263] 1개의 질소 고리원을 함유하고 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5 내지 9원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 기 (상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₆ 알킬, 히드록실, OP(=O)(OH)₂, OC(O)R^{5a} 또는 NR^{7a,8a}에 의해 임의로 치환됨);

[0264] C₁₋₄ 알킬에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴;

[0265] 이미다졸 고리에 융합된 0, 1 또는 2개의 질소 고리원을 갖는 6원 비-방향족 고리를 함유하는 9원 헤테로아릴 기;

[0266] -O-(CH₂)_m-헤테로시클릴 (여기서, m은 0, 1 또는 2이고, 헤테로시클릴은 1개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하고 0, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 4 내지 7원 포화 고리이고, 여기서 상기 포화 고리는 1개 이상의 C₁₋₆ 알킬 기에 의해 임의로 치환됨);

[0267] 히드록실 및 NR^{7a,8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실;

[0268] 1개 이상의 치환기 NR^{7a,8a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

[0269] (CH₂)_m-NR⁷R⁸ (여기서, m은 1, 2 또는 3이고, NR⁷R⁸은 0, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, C₁₋₆ 알킬 및 NR^{7a,8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성함); 및

[0270] -(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R⁸

[0271] 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R¹³ (여기서, m은 0이고, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 본원에 정의된 바와 같음)에 의해 치환된 4 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성할 수 있다.

[0272] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께

- [0273] 히드록실;
- [0274] 불소;
- [0275] 염소;
- [0276] 시아노;
- [0277] 1개의 질소 고리원을 함유하고 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5 내지 7원 헤테로시클릭 기 (상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₆ 알킬 또는 NR^{7a}R^{8a}에 의해 임의로 치환됨);
- [0278] C₁₋₄ 알킬에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴;
- [0279] 히드록실 및 NR^{7a}R^{8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실;
- [0280] 1개 이상의 치환기 NR^{7a}R^{8a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- [0281] (CH₂)_m-NR⁷R⁸ (여기서, m은 1, 2 또는 3이고, NR⁷R⁸은 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자를 임의로 함유하는, C₁₋₆ 알킬 및 NR^{7a}R^{8a}로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성함); 및
- [0282] -(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R⁸
- [0283] 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R¹³ (여기서, m은 0이고, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 본원에 정의된 바와 같음)에 의해 치환된 4 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성할 수 있다.
- [0284] 추가 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께
- [0285] 히드록시;
- [0286] 불소;
- [0287] 질소 고리원을 함유하고 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 5 내지 7원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₄ 알킬 및 NR^{7b}R^{8b}로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환됨);
- [0288] 히드록시 및 NR^{7b}R^{8b}로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시;
- [0289] NR^{7b}R^{8b}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬;
- [0290] 질소 고리원, 및 N, S 및 O로부터 선택된 2개 이하의 추가 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 헤테로아릴 기 (단, 2개의 추가 헤테로원자 고리원 중 1개 이하가 O 또는 S일 수 있으며; 여기서 헤테로아릴 기는 C₁₋₄ 알킬에 의해 임의로 치환됨); 및
- [0291] -C(=O)NR^{7b}R^{8b}
- [0292] 로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R¹³ (여기서, R^{7b} 및 R^{8b}는 각각 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되거나, 또는 NR^{7b}R^{8b}는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 아제핀, 디아제핀, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택된 포화 헤테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 포화 헤테로시클릭 기는 C₁₋₄ 알킬, 아미노, 모노-C₁₋₄ 알킬 또는 디-C₁₋₄ 알킬에 의해 임의로 치환됨)에 의해 치환된 4 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성할 수 있다.
- [0293] 한 실시양태에서, R¹³은 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴; (CH₂)_m-NR⁷R⁸;

$-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ (여기서, m 은 0임); $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ (여기서, m 은 0임); $(CH_2)_m$ -헤테로시클릴, $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 및 $-(CH_2)_m-O$ -헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 헤테로시클릴은 질소-함유 헤테로시클릭 기이고, 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0294] 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 (여기서, m 은 0 또는 1임)로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서 m 은 0이고, 또 다른 실시양태에서 m 은 1이다.

[0295] 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 질소-함유 헤테로시클릴임)로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 포화 질소-함유 헤테로시클릴임)로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0296] 한 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 질소-함유 헤테로시클릴임)로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 (여기서, 헤테로시클릴은 포화 질소-함유 헤테로시클릴임)로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12} 에 의해 치환된다. 한 실시양태에서, R^{12} 는 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕실; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; C_{3-6} 시클로알킬; C_{3-6} 시클로알케닐; $-(CH_2)_m-NR^7R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m-O$ -아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m-O$ -헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸) 및 $-(CH_2)_m-NR^7R^{8a}$ (예를 들어, NMe_2)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0297] 한 실시양태에서, R^{13} 은 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 또는 C_{1-6} 알콕실로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{13} 은 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕실 (예를 들어, C_{1-4} 알콕실 또는 C_{1-2} 알콕실)로부터 선택되며, 여기서 R^{11} 은 할로겐; 시아노; =O; 히드록실; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; C_{3-6} 시클로알킬; C_{3-6} 시클로알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; $-(CH_2)_m-NR^7R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m-O$ -아릴; $-O-(CH_2)_m$ -아릴; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m-O$ -헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0298] 한 실시양태에서, R^{13} 은 1개 이상의 치환기 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_2 알콕실로부터 선택되며, 여기서 R^{11} 은 $-(CH_2)_m-NR^7R^{8a}$; $-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(CH_2)_m-O$ -헤테로시클릴로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{11} 은 $-(CH_2)_m-NR^7R^{8a}$ 이고, 추가 실시양태에서, m 은 0이고, R^7 및 R^{8a} 는 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸)이다.

[0299] 한 실시양태에서, R^{13} 은 $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ 이고, 여기서 R^5 는 C_{1-8} 알킬; C_{3-8} 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^5 는 헤테로시클릴이고, 또 다른 실시양태에서 R^5 는 질소-함유 헤테

테로시클릴이다.

[0300] 한 실시양태에서, 1 또는 2개의 치환기 R¹³이 존재한다. 화합물의 상기 하위군 내의 한 실시양태에서, 1개의 치환기 R¹³이 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 2개의 치환기 R¹³이 존재한다. 2개의 치환기가 존재하는 경우, 적어도 1개는 할로젠, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택되는 것이 바람직하다.

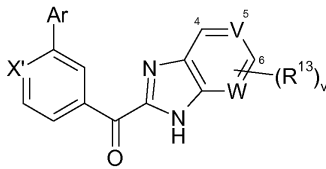
[0301] 한 실시양태에서, R¹⁴는 히드록시; 할로젠; 시아노; C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 알콕시-C₂₋₄ 알콕시; 및 히드록시-C₂₋₄ 알콕시로부터 선택된다.

[0302] 한 실시양태에서, R¹⁵는 히드록시; 할로젠; 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₁₋₂ 알콕시; C₁₋₂ 알콕시-C₂₋₄ 알콕시; 히드록시-C₂₋₄ 알콕시; (CH₂)_m-NR^{7a, 8a}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5a}; -(CH₂)_m-OC(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-C(=O)R^{5a}; -(CH₂)_m-(SO)_nR^{5a}; -(CH₂)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7a, 8a}; 및 -(CH₂)_m-SO₂NR^{9a, 10a}로부터 선택된다.

[0303] 화합물의 바람직한 하위군

[0304] 화학식 I에 포함되는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드의 한 바람직한 하위군은 하기 화학식 II로 표시될 수 있다.

[0305] <화학식 II>



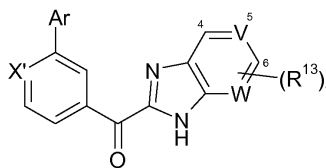
[0306] [0307] 상기 식에서, X'는 N 또는 C-CN이고; V 및 W는 N, CH 및 C-R¹³으로부터 선택되고; v는 0, 1 또는 2이고; Ar 및 R¹³은 본원에 정의된 바와 같다.

[0308] 한 실시양태에서, V는 C-R¹³이고, W는 CH 또는 N이다.

[0309] 한 실시양태에서, X'는 N이다. 한 실시양태에서, X'는 C-CN이다.

[0310] 화학식 II에 포함되는 한 실시양태에서, 하기 화학식 IIa의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드가 제공된다.

[0311] <화학식 IIa>



[0312] [0313] 상기 식에서,

[0314] X'는 N 또는 C-CN이고;

[0315] V 및 W는 N, CH 및 C-R¹³으로부터 선택되고;

[0316] v는 0, 1 또는 2이고;

[0317] R¹³은 할로젠; 시아노; 히드록실; =O; 옥시드 (R¹³이 N 또는 S에 부착되는 경우); 1개 이상의 치환기 R^{11a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 1개 이상의 치환기 R^{11a}에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실; 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬; 1개 이상의 치환기 R^{12a}에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴; (CH₂)_m-

$\text{NR}^{7b, 8b}$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5b}$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7b, 8b}$; $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(\text{CH}_2)_m$ -
 O -헤테로시클릴로 이루어진 기 R^{13a} 로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 1개 이상의 치환기 R^{12a} 에 의해 임의
 로 치환될 수 있고;

[0318] Ar은 본원에 정의된 바와 같고;

[0319] R^{11a} 는 할로젠; 시아노; =O; 히드록실; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 헤테로시클릴; $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{7b, 8b}$; $-(\text{CH}_2)_m$ -
 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7b, 8b}$; $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴; 및 $-(\text{CH}_2)_m$ - O -헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터
 선택되고;

[0320] R^{12a} 는 히드록실; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕실; $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{7b, 8b}$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7b, 8b}$; $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로시클릴; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -
 헤테로시클릴; 및 $-(\text{CH}_2)_m$ - O -헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

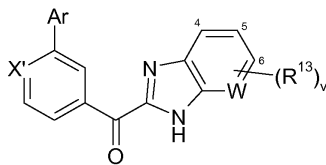
[0321] R^{5b} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0322] R^{7b} 및 R^{8b} 는 동일하거나 상이하고, 수소; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에
 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬; 1개 이상의 치환기 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 시아노에 의해 임의로 치
 환된 C_{3-8} 시클로알킬; 및 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 시아노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해
 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 $\text{NR}^{7b, 8b}$ 는 O, N 및 S로부터 선택된 제2 헤테로원
 자를 임의로 함유하는, 히드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 아실, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-4} 알킬술폰닐로부터 선택된 1
 개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 비-방향족 4 내지 7원 고리를 형성한다.

[0323] 한 실시양태에서, X'는 N이다. 한 실시양태에서, X'는 C-CN이다.

[0324] 화학식 II에 포함되는 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 IIb의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질
 체 또는 N-옥시드가 제공된다.

[0325] <화학식 IIb>



[0326]

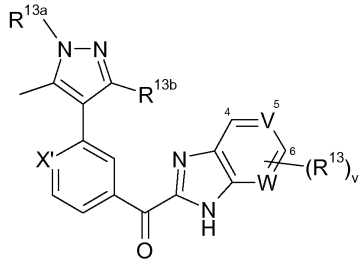
[0327] 상기 식에서, X'는 N 또는 C-CN이고; W는 N, CH 및 $\text{C}-\text{R}^{13}$ 으로부터 선택되고; v는 0, 1 또는 2이고; Ar 및 R^{13} 은
 본원에 정의된 바와 같다.

[0328] 한 실시양태에서, X'는 N이다. 한 실시양태에서, X'는 C-CN이다.

[0329] 화학식 II, IIa 및 IIb에서, 잔기 Ar은, 예를 들어 비치환 또는 (본원에 정의된 바와 같이) 치환된 이소퀴놀린,
 피라졸 및 아자인돌 (특히, 6-아자-인돌-4-일) 기로부터 선택될 수 있다.

[0330] 따라서, 화학식 II에 포함되는 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호
 변이성질체 또는 N-옥시드가 제공된다.

[0331] <화학식 III>



[0332]

[0333] 상기 식에서, X'는 N 또는 C-CN이고; W는 CH 또는 N이고; V는 CH, N 또는 C-R¹³이고; R^{13a} 및 R^{13b}는 각각 R¹³으로부터 선택되고; v 및 R¹³은 본원에 정의된 바와 같다.

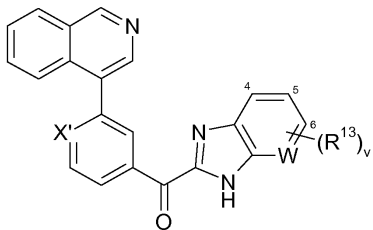
[0334] 화학식 III에 포함되는 한 실시양태에서, R^{13a}는 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고; R^{13b}는 수소 및 C₁₋₃ 알킬 (여기서, C₁₋₃ 알킬은 1개 이상의 불소 원자에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

[0335] 또 다른 실시양태에서, R^{13a}는 수소 또는 메틸 (보다 바람직하게는 메틸)이고, R^{13b}는 메틸이다.

[0336] 한 실시양태에서, X'는 N이다. 한 실시양태에서, X'는 C-CN이다.

[0337] 화학식 II에 포함되는 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드 가 제공된다.

[0338] <화학식 IV>



[0339]

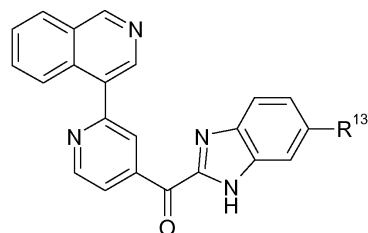
[0340] 상기 식에서, X', W, R¹³ 및 v는 본원에 정의된 바와 같다.

[0341] 한 실시양태에서, X'는 N이다. 한 실시양태에서, X'는 C-CN이다.

[0342] 화학식 II, IIa, IIb, III 및 IV에서, 치환기 R¹³이 벤즈이미다졸 (또는 아자-벤조이미다졸 또는 디아자-벤조이미다졸) 고리의 5- 또는 6- 위치에 부착되는 것이 바람직하다.

[0343] 화학식 IV에서, 화합물의 한 특정한 하위군은 하기 화학식 V를 갖는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 N-옥시드의 균이다.

[0344] <화학식 V>



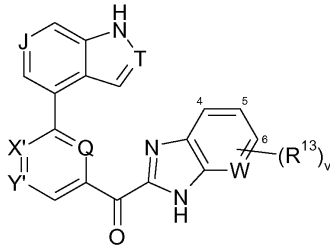
[0345]

[0346] 상기 식에서, R¹³은 본원에 정의된 바와 같다.

[0347] 화학식 II에 포함되는 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 호변이성질체

또는 N-옥시드가 제공된다.

[0348] <화학식 VI>



[0349]

[0350] 상기 식에서, J는 CH, C-R¹³ 또는 N이고, T는 CH 또는 N이고, v는 0, 1 또는 2이고, R¹³은 본원에 정의된 바와 같다.

[0351] 화학식 VI에 포함되는 한 실시양태에서, J는 CH 또는 N이고, T는 CH이다.

[0352] 화학식 VI에 포함되는 또 다른 실시양태에서, J는 N이고, T는 CH이다.

[0353] 화학식 VI에 포함되는 또 다른 실시양태에서, J는 CH이고, T는 CH이다.

[0354] 각각의 화학식 I, II, IIa, IIb, III, IV, V 및 VI (예를 들어, 각각의 화학식 I, II, IIa, IIb, III, IV 및 V)에서, 치환기 R¹³은

[0355] (a) -O_m-(C₁₋₄-알킬렌)_n-[So1] (여기서, m은 0 또는 1이고, n은 0 또는 1이고, 알킬렌은 직쇄 또는 분지형이며, 단 m 및 n이 둘 다 1이고 So1이 질소 원자에 의해 C₁₋₄-알킬렌에 연결되는 경우에 0 및 [So1] 사이에 C₁₋₄-알킬렌 내의 2개 이상의 탄소 원자가 일렬로 존재해야 함);

[0356] (b) -(C=O)-[So1];

[0357] (c) (SO₂)-[So1];

[0358] (d) 모노- 또는 디히드록시-C₂₋₄-알콕시 (단, 2개의 히드록실 기가 존재하는 경우, 이들은 동일한 탄소 원자에 부착되지 않음)

[0359] 로부터 선택될 수 있고, 여기서

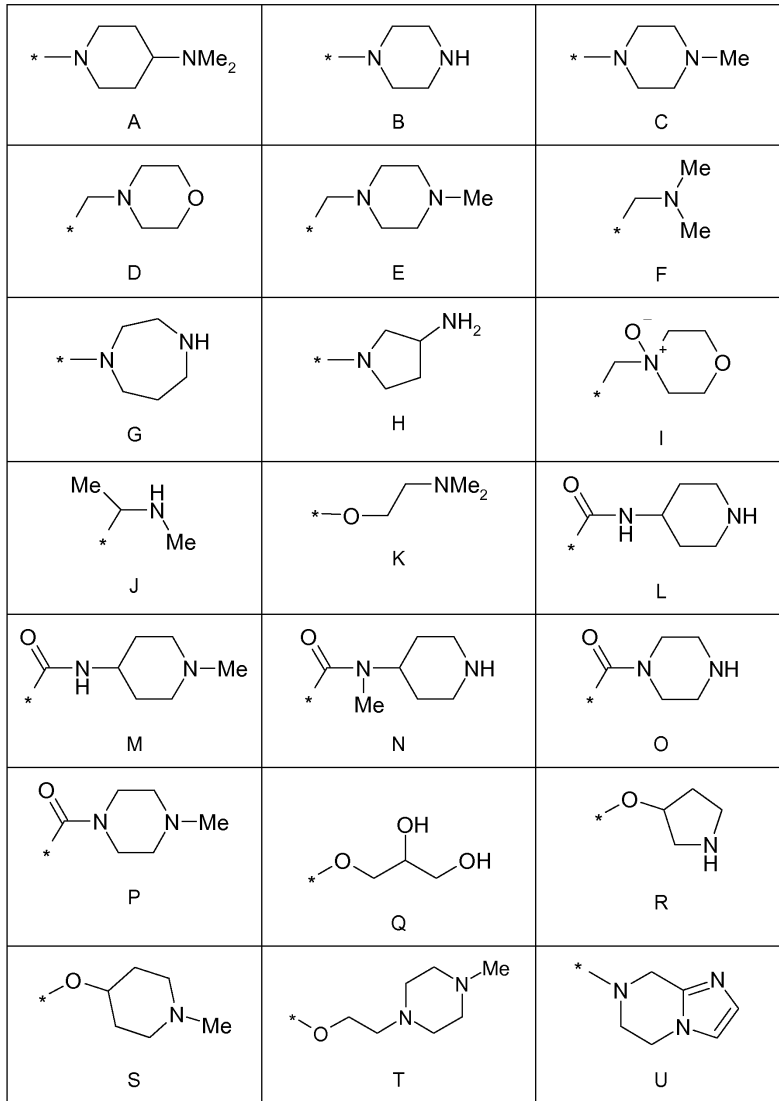
[0360] [So1]은

[0361] (i) NR¹⁸R¹⁹ (여기서, R¹⁸은 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 히드록실, 아미노 또는 모노- 또는 디-메틸아미노에 의해 임의로 치환되고; R¹⁹는 R¹⁸, 및 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고; 여기서 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C₁₋₄ 알킬, 히드록시, 아미노, 모노-C₁₋₂-알킬아미노 및 모노-C₁₋₂-알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 임의로 치환된 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨); 및

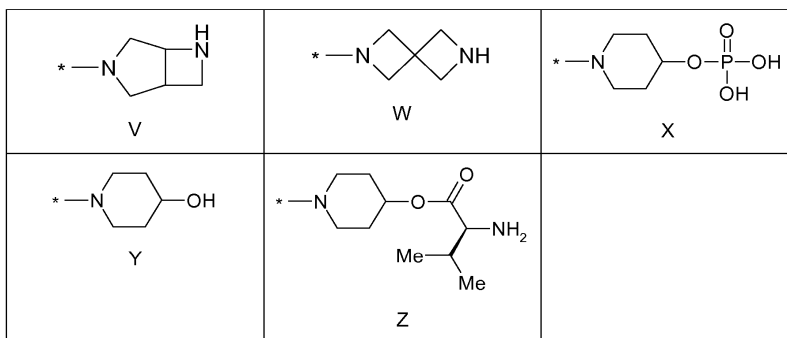
[0362] (ii) 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리 (여기서, 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C₁₋₄ 알킬, 히드록시, -OP(=O)(OH)₂, 아미노, 아미노-C₁₋₄알카노일옥시, 모노-C₁₋₂-알킬아미노 및 모노-C₁₋₂-알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 임의로 치환된 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨)

[0363] 로부터 선택된다.

- [0364] 한 실시양태에서, [So1]은
- [0365] (i) $NR^{18}R^{19}$ (여기서, R^{18} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 히드록실, 아미노 또는 모노- 또는 디-메틸아미노에 의해 임의로 치환되고; R^{19} 는 R^{18} , 및 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고; 여기서 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C_{1-4} 알킬, 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-2} -알킬아미노 및 모노- C_{1-2} -알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨); 및
- [0366] (ii) 4 내지 8개의 고리원을 함유하고 질소 고리원을 함유하고 N 및 0로부터 선택된 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리 (여기서, 모노시클릭 및 비시클릭 포화 헤테로시클릭 고리는 C_{1-4} 알킬, 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-2} -알킬아미노 및 모노- C_{1-2} -알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소 고리원을 함유하고 질소 및 산소로부터 선택된 제2 고리원을 임의로 함유하는 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리이며, 여기서 4 내지 6원 포화 헤테로시클릭 고리에 대한 임의의 치환기는 히드록실 및 메틸로부터 선택됨)
- [0367] 로부터 선택된다.
- [0368] 오직 1개의 치환기 R^{13} 이 존재하는 경우, 이는 예를 들어 상기 (a), (b) 및 (c)로부터 선택될 수 있다.
- [0369] 1개 초과 (예를 들어, 2개)의 치환기 R^{13} 이 존재하는 경우, 1개는 상기 (a), (b) 및 (c)로부터 선택될 수 있고, 다른 것(들)은 예를 들어 히드록시, 메틸, 메톡시 및 불소로부터 선택될 수 있다.
- [0370] 특정 치환기 R^{13} 은 하기 표의 기 A 내지 Z를 포함한다. 별표는 벤조이미다졸 또는 아자- 또는 디아자-벤조이미다졸 기에 대한 부착 지점을 나타낸다.



[0371]



[0372]

[0373] 한 실시양태에서, 치환기 R¹³의 하위세트는 기 A 내지 Q로 이루어진다.

[0374] 한 바람직한 기는 기 A이다.

[0375] 한 특정한 실시양태에서, 본 발명은

[0376] Q가 CH이고;

[0377] X가 N, N⁺-O⁻ 또는 CR³이고;

[0378] Y가 N 또는 CR^{3a}이고;

- [0379] R^3 이 수소; 히드록시; 할로젠 (예를 들어, 불소 또는 염소); 시아노; OR^5 (예를 들어, OMe); 및 $C(=O)NR^7R^8$ (예를 들어, $C(=O)NH_2$ 또는 $C(=O)N(Me)_2$)로부터 선택되고;
- [0380] R^{3a} 가 수소; 할로젠 (예를 들어, 염소); 및 N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는, C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 비치환된 티오펜 또는 C_{1-8} 알킬 (예를 들어, $-CH_3$)로 치환된 피라조일)로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리로부터 선택되고;
- [0381] R^1 및 R^2 가 수소; 1개 이상의 치환기 R^{11} [예를 들어, 헤테로시클릴 기, 예컨대 피페리디닐 (여기서, 헤테로시클릴 (예를 들어, 피페리디닐) 기는 치환기 R^{15} , 예컨대 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (예를 들어, 식 중 R^{7a} 및 R^{7b} 는 둘 다 메틸 임)로 치환됨)]에 의해 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬 (예를 들어, 메틸); 및 1개 이상의 치환기 R^{12} , 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴)로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0382] R^1 및 R^2 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 연결되어 6원의 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 방향족 고리가 0, 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하고 (예를 들어, 상기 방향족 고리가 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리임), 여기서 방향족 고리가 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 치환기 R^{13} 에 의해 임의로 치환되고, 예를 들어 여기서 R^{13} 이
- [0383] - 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소);
- [0384] - 히드록시;
- [0385] - 1개 이상의 치환기 R^{11} (예를 들어, 헤테로시클릴, 예컨대 N-메틸 피페라지닐, 모르폴리닐, N-옥시드 모르폴리닐; 및 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$, 예컨대 NHMe, $N(Me)_2$ 로부터 선택된 R^{11} 치환기)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸);
- [0386] - 1개 이상의 치환기 R^{11} , 예를 들어 히드록실, $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$, 예컨대 $N(Me)_2$ 로부터 선택된 R^{11} 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕실 (예를 들어, 메톡시, 에톡시 또는 프로톡시) (예를 들어, OMe, $-OCH_2CH_2N(Me)_2$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 형성);
- [0387] - 1개 이상의 치환기 R^{12} [예를 들어, 여기서 R^{12} 는 히드록실; =O, C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸, 이소프로필); $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (예를 들어, NH_2 , $N(Me)_2$), $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ (예를 들어, $-OC(=O)-CH(CH_2)_2NH_2$); $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ (예를 들어, $-C(=O)O^tBu$); $-O-P(O)(OH)_2$ 및 헤테로시클릴 (예를 들어, 피페리디닐)로부터 선택됨]에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 디아제피닐, 아자비시클로헥실, 디아자스피로헵탈, 디아자비시클로헵탈);
- [0388] $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (예를 들어, $-NH$ -피롤리디닐);
- [0389] $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ (예를 들어, $-C(=O)$ -피페라지닐, $-C(=O)$ -(N-메틸-피페라지닐));
- [0390] $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ (예를 들어, $-C(=O)NH$ -(N-메틸-피페리디닐), $-C(=O)NH$ -피페리디닐, $-C(=O)NMe$ -피페리디닐);
- [0391] $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$ (예를 들어, $-SO_2N(CH_3)(CH_2CH_2NH_2)$, $-SO_2$ -피페라지닐); 및
- [0392] $-O-(CH_2)_m$ -헤테로시클릴 (예를 들어, O-피롤리디닐, $-O$ -(N-메틸피페리디닐) 및 $-O-CH_2CH_2$ -(N-메틸피페라지닐)
- [0393] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0394] Ar 이
- [0395] - 1, 2 또는 3개의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 6원 아릴 (예를 들어, 페닐);
- [0396] - 1, 2 또는 3개의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딜, 티오펜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐);
- [0397] - 1, 2 또는 3개의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 아릴 (예를 들어, 나프틸); 및
- [0398] - 1, 2 또는 3개의 치환기 R¹³에 의해 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴 (예를 들어, 인돌릴, 아자인돌릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 피리도피리딜, 피라졸로피리디닐, 피롤로피리딘, 벤조이미다졸릴, 아조벤조이미다졸릴, 2,3-디히드로벤즈푸라닐, 디히드로-벤조디옥신, 나프티리딘, 디히드로피롤로피라졸릴)
- [0399] 로부터 선택되고; 여기서
- [0400] 기 Ar 상의 R¹³ 치환기가, 예를 들어
- [0401] - 할로젠 (예를 들어, 불소);
- [0402] - 1개 이상의 치환기 R¹¹ (예를 들어, 히드록실 및 -(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a}로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기; 예를 들어 CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂OH, CH₂NHCH₂CH₃ 형성)에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 이소프로필);
- [0403] - 1개 이상의 치환기 R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕실 (예를 들어, OMe);
- [0404] - 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 비치환된 페닐);
- [0405] - 1개 이상의 치환기 R¹²에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 피페라지닐, 피페라지닐-boc);
- [0406] -(CH₂)_m-NR⁷R⁸ (예를 들어, NH₂); 및
- [0407] -(CH₂)_m-SO₂NR⁹R¹⁰ (예를 들어, -SO₂NHMe)
- [0408] 로부터 선택되는
- [0409] 것인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, 용매화물 또는 N-옥시드를 제공한다.
- [0410] 화학식 I의 화합물을 구성하는 다양한 관능기 및 치환기는 전형적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 통상적으로는, 화합물의 분자량은 750 미만, 예를 들어 700 미만, 또는 650 미만, 또는 600 미만, 또는 550 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 분자량은 525 미만, 예를 들어 500 이하이다.
- [0411] 본 발명의 특정한 화합물은 하기 실시예에 설명된 바와 같으며, 다음을 포함한다.
- [0412] [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-메타논;
- [0413] [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0414] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0415] (6'-플루오로-2'-메톡시-비페닐-3-일)-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0416] 1H-이미다졸-2-일)-[3-(2-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-메타논;
- [0417] (1H-이미다졸-2-일)-(2-페닐-피리딘-4-일)-메타논;
- [0418] (1H-이미다졸-2-일)-[3-(2H-피라졸-3-일)-페닐]-메타논;
- [0419] (1H-이미다졸-2-일)-(3-티오펜-3-일-페닐)-메타논;

- [0420] [2-(4-히드록시메틸-페닐)-피리딘-4-일]-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0421] (1H-이미다졸-2-일)-[2-(3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0422] (3-클로로-5-티오펜-3-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0423] (3'-아미노-비페닐-3-일)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0424] (3-클로로-5-티아졸-4-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0425] (3,5-디-티오펜-3-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0426] (1H-이미다졸-2-일)-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-티오펜-3-일-페닐]-메타논;
- [0427] [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0428] [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0429] [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0430] (5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-페닐-피리딘-4-일)-메타논;
- [0431] [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0432] [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-(1H-이미다졸-2-일)-메타논;
- [0433] [2-(4-히드록시메틸-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0434] [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0435] [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0436] [2-(2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0437] [4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-[2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0438] (6-클로로-2'-메톡시-비페닐-3-일)-(5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0439] [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-1-옥시-피리딘-4-일]-[5-(4-옥시-모르폴린-4-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0440] (4-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (예를 들어, 포르메이트 염);
- [0441] [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(4-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논 (예를 들어, 히드로클로라이드 염);
- [0442] (4-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (예를 들어, 메탄술포네이트 염);
- [0443] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[4-(1-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염);
- [0444] (5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리딘-4-일)-메타논 (예를 들어, 포르메이트 염);
- [0445] [5-(2-디메틸아미노-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0446] (6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0447] 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 (예를 들어, 포르메이트 염);
- [0448] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (예를 들어, 포르메이트 염);
- [0449] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (예를 들어, 포르메이트 염);

이트 염);

- [0450] 5-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2'-메톡시-비페닐-2-카르보닐트릴 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염);
- [0451] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (예를 들어, 히드로클로라이드 염);
- [0452] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0453] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-(5-피페라진-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논;
- [0454] [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0455] (5-[1,4]디아제판-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0456] (5,7-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (예를 들어, 히드로클로라이드 염);
- [0457] (5,7-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (예를 들어, 히드로클로라이드 염);
- [0458] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (예를 들어, 포르메이트 염);
- [0459] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0460] [5-(2,3-디히드록시-프로폭시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0461] 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드;
- [0462] 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드;
- [0463] 4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐)-2-(5-에틸아미노메틸-피리딘-3-일)-벤조니트릴;
- [0464] [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0465] [5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0466] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-메틸-피리딘-4-일)-메타논;
- [0467] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4'-메틸-6'-피페라진-1-일-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논;
- [0468] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0469] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0470] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논;
- [0471] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0472] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-인돌-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0473] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-피리딘-4-일)-메타논 (예를 들어, 메탄술포네이트 염);
- [0474] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0475] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0476] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-퀴놀린-3-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0477] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-나프탈렌-1-일-피리딘-4-일)-메타논;

- [0478] [2,4']비피리디닐-4-일-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0479] [2,3']비피리디닐-4-일-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0480] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4'-메톡시-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논;
- [0481] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(6'-플루오로-4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논;
- [0482] 2-{4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-피리딘-2-일}-N-메틸-벤젠술폰아미드;
- [0483] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0484] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-이소프로필-피리미딘-5-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0485] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0486] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0487] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0488] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0489] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-피페리딘-1-일-페닐)-피리딘-4-일]-메타논 (트리플루오로아세테이트 염);
- [0490] [2-(2,3-디히드로-벤조푸란-7-일)-피리딘-4-일]-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (히드로클로라이드 염);
- [0491] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논 (포르메이트 염);
- [0492] (5'-아미노-[2,3']비피리디닐-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염);
- [0493] [2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-피리딘-4-일]-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0494] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염);
- [0495] [2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-9H-퓨린-8-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0496] (2-[1,4]-디아제판-1-일-9H-퓨린-8-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0497] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0498] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0499] 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴;
- [0500] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0501] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-피리딘-3-일-벤조니트릴;
- [0502] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- [0503] 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;

트릴;

- [0504] 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴;
- [0505] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴;
- [0506] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0507] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0508] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논 (예를 들어, 히드로클로라이드 염);
- [0509] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논 (예를 들어, 히드로클로라이드 염);
- [0510] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0511] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,5-디메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0512] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0513] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [0514] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [0515] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [0516] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [0517] (2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0518] [5-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-[5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0519] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [0520] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0521] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0522] (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타논;
- [0523] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-메타논;
- [0524] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴;
- [0525] 2-이소퀴놀린-4-일-4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-벤조니트릴;
- [0526] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0527] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-

-벤조니트릴;

- [0528] [2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-메타논;
- [0529] (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]-피리딘-2-일)-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0530] (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]-피리딘-2-일)-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0531] [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0532] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0533] 2-(3-메틸-이소퀴놀린-4-일)-4-[5-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;
- [0534] 5-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-메톡시-비페닐-2-카르복실산 아미드;
- [0535] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤조니트릴;
- [0536] 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;
- [0537] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(피페라진-1-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-메타논;
- [0538] 4-(5-[1,4']비피페리디닐-1'-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0539] 2-이소퀴놀린-4-일-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;
- [0540] 4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐)-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴;
- [0541] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-술포닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0542] [6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논;
- [0543] 4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0544] 2-(3,5-디메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;
- [0545] 2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-벤조이미다졸-5-술포산 (2-아미노-에틸)-메틸-아미드;
- [0546] 2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴;
- [0547] 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-플루오로-페닐]-메타논;
- [0548] 4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0549] (5-[1,4']비피페리디닐-1'-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논;
- [0550] 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- [0551] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논;
- [0552] 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르; 및
- [0553] 4-[2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- [0554] 및 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 N-옥시드.
- [0555] 본 발명의 구체적인 화합물의 추가 균은 하기 화합물로 이루어진다.
- [0556] 4-[5-(피롤리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니

트릴;

- [0557] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드;
- [0558] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드;
- [0559] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-페닐)-메타논;
- [0560] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(4-히드록시-3-이소퀴놀린-4-일-페닐)-메타논;
- [0561] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)-벤조니트릴;
- [0562] 4-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- [0563] (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산-1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-피페리딘-4-일 에스테르;
- [0564] 인산-모노-(1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-피페리딘-4-일) 에스테르;
- [0565] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(5-메톡시-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- [0566] 4-[5-(피롤리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- [0567] 4-{5-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0568] 4-[5-(5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0569] 4-[5-(5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0570] 4-[5-(3,6-디아자-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0571] 4-[5-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0572] 4-[5-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴;
- [0573] 4-[5-(3,3-디메틸-2-옥소-피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0574] 4-[5-(피롤리딘-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0575] 4-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴; 및
- [0576] 4-[5-(6-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴;
- [0577] 및 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 N-옥시드.
- [0578] 본 발명의 화합물의 이점

- [0579] 화학식 I의 화합물은 수많은 이점을 갖는다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 유리한 ADMET 및 물리화학적 특성을 갖는다.
- [0580] 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물 및 동위원소
- [0581] 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군에 대한 언급은 또한, 예를 들어 하기 논의되는 바와 같은 그의 이온성 형태, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태; 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물; 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물을 포함한다.
- [0582] 염
- [0583] 다수의 화학식 I의 화합물은 염, 예를 들어 산 부가염 또는, 특정 경우 유기 및 무기 염기의 염, 예컨대 카르복실레이트, 술포네이트 및 포스페이트 염의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 모든 염은 본 발명의 범주 내에 속하며, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 화합물의 염 형태를 포함한다.
- [0584] 본 발명의 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 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 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있으며; 일반적으로는, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 사용된다.
- [0585] 산 부가염은 매우 다양한 산 (무기산 및 유기산 둘 다)과 함께 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술포산, (+)-(1S)-캄포르-10-술포산, 카프로산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술포산, 에탄술포산, 2-히드록시에탄술포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티신산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α -옥소글루타르산, 글리콜산, 히프루산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, (+)-L-락트산, (\pm)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (\pm)-DL-만델산, 메탄술포산, 나프탈렌-2-술포산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술포산, 운데실렌산 및 발레르산, 뿐만 아니라 아실화 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 균으로부터 선택된 산과 함께 형성된 염을 포함한다.
- [0586] 염의 한 특정 군은 아세트산, 염산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠술포산, 톨루엔술포산, 메탄술포산 (메실레이트), 에탄술포산, 나프탈렌술포산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성된 염으로 이루어진다.
- [0587] 염의 한 하위군은 염산, 아세트산, 메탄술포산, 아디프산, L-아스파르트산 및 DL-락트산으로부터 형성된 염으로 이루어진다.
- [0588] 염의 또 다른 하위군은 아세테이트, 메실레이트, 에탄술포네이트, DL-락테이트, 아디페이트, D-글루쿠로네이트, D-글루쿠네이트 및 히드로클로라이드 염으로 이루어진다.
- [0589] 화합물이 음이온성이거나, 또는 음이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어, $-\text{COOH}$ 는 $-\text{COO}^-$ 일 수 있음)를 갖는 경우, 염은 적합한 양이온과 함께 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 Na^+ 및 K^+ 와 같은 알칼리 금속 이온, Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 와 같은 알칼리 토금속 양이온, 및 Al^{3+} 와 같은 다른 양이온을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온 (즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 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

유래한 이온이다. 통상의 4급 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$ 이다.

[0590] 화학식 I의 화합물이 아민 관능기를 함유하는 경우, 이는 예를 들어 당업자에 널리 공지된 방법에 따른 알킬화제와의 반응에 의해, 4급 암모늄 염을 형성할 수 있다. 이러한 4급 암모늄 화합물은 화학식 I의 범주 내에 속한다.

[0591] 본 발명의 화합물은 염을 형성하는 산의 pKa에 따라 단일(mono)- 또는 이(di)-염으로 존재할 수 있다.

[0592] 본 발명의 화합물의 염 형태는 전형적으로는 제약상 허용되는 염이며, 제약상 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19]에 개시되어 있다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 염도 또한 중간체 형태로서 제조될 수 있으며, 후속으로 이를 제약상 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 유용할 수 있는 (예를 들어, 본 발명의 화합물의 정제 또는 분리에서) 이러한 제약상 허용되지 않는 염 형태는 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0593] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군 및 실시예의 액체 (예를 들어, 수성) 조성물의 제조에 사용하기에 바람직한 염은 액체 담체 (예를 들어, 물)의 10 mg/ml 초과, 보다 전형적으로는 15 mg/ml 초과, 바람직하게는 20 mg/ml 초과, 주어진 액체 담체 (예를 들어, 물) 중 용해도를 갖는 염이다.

[0594] 본 발명의 한 실시양태에서, 염 형태의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군 및 실시예를 10 mg/ml 초과, 전형적으로는 15 mg/ml 초과, 바람직하게는 20 mg/ml 초과, 농도로 함유하는 수용액을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0595] N-옥시드

[0596] 아민 관능기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수도 있다. 본원에서 아민 관능기를 함유하는 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 또한 N-옥시드도 포함한다.

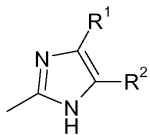
[0597] 화합물이 여러 개의 아민 관능기를 함유하는 경우, 1개 이상의 질소 원자를 산화시켜 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예는 3급 아민의 N-옥시드 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드이다.

[0598] N-옥시드는 상응하는 아민을 과산화수소 또는 과산 (예를 들어, 퍼옥시카르복실산)과 같은 산화제로 처리하여 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 보다 특히, 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 제조할 수 있다.

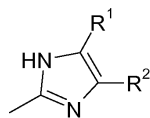
[0599] 기하 이성질체 및 호변이성질체

[0600] 화학식 I의 화합물은 수많은 상이한 기하이성질 형태, 및 호변이성질 형태로 존재할 수 있으며, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 의문점을 피하기 위해, 화합물이 여러 기하이성질 형태 또는 호변이성질 형태 중 하나로 존재할 수 있고 단 하나만이 구체적으로 기재되거나 또는 나타나더라도, 다른 모든 것은 화학식 I에 포함된다.

[0601] 예를 들어, 화학식 I의 화합물에서, 이미다졸 고리는 하기 2개의 호변이성질체 형태 A 및 B로 존재할 수 있다. 단순성을 위해, 화학식 I은 형태 A로 예시되지만, 화학식은 두 호변이성질체 형태 모두를 포함하는 것으로 받아들여져야 한다.



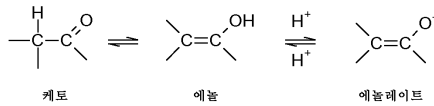
A



B

[0602]

[0603] 호변이성질 형태는 다른 예는, 예를 들어 케토/엔올 (하기에 도시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알콜, 아마딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올, 및 니트로/아시-니트로의 호변이성질 쌍에서와 같은 케토-, 엔올- 및 에놀레이트-형태를 포함한다.



[0604]

[0605]

[0606]

[0607]

[0608]

[0609]

[0610]

[0611]

[0612]

[0613]

[0614]

[0615]

[0616]

광학 이성질체

화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고, 2개 이상의 광학 이성질체의 형태로 존재할 수 있는 경우, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은, 문맥에서 다르게 요구되지 않는 한, 개별 광학 이성질체, 또는 혼합물 (예를 들어, 라세미 혼합물) 또는 2개 이상의 광학 이성질체로서의 그의 모든 광학 이성질체 형태 (예를 들어, 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체)를 포함한다.

광학 이성질체는 그의 광학 활성에 의해 특성화 및 식별될 수 있거나 (즉 + 및 - 이성질체로서, 또는 d 및 l 이성질체로서), 또는 칸(Cahn), 인골드(Ingold) 및 프렐로그(Preglog)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 문헌 [Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415] 참조).

광학 이성질체는 키랄 크로마토그래피 (키랄 지지체 상에서의 크로마토그래피)를 비롯한 수많은 기술로 분리가능하며, 이러한 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

키랄 크로마토그래피에 대한 별법으로서, (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산 및 (-)-감포솔폰산과 같은 키랄 산을 사용하여 부분입체이성질체 염을 형성시키고, 이 부분입체이성질체를 선택적 결정화에 의해 분리시킨 후, 염을 분리시켜 유리 염기의 개별 거울상이성질체를 생성함으로써 광학 이성질체를 분리할 수 있다.

화학식 I의 화합물이 2개 이상의 광학 이성질체 형태로 존재하는 경우, 거울상이성질체 쌍 중의 하나의 거울상이성질체는 다른 거울상이성질체보다, 예를 들어, 생물학적 활성의 면에서 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 상황에서는, 거울상이성질체 쌍 중 단 하나, 또는 다수의 부분입체이성질체 중 단 하나만을 치료제로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은, 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물의 55% 이상 (예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상)이 단일 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로 존재한다. 한 일반적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 총량의 99% 이상 (예를 들어, 실질적으로 전부)이 단일 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로 존재할 수 있다.

동위원소 변형

본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 원자량 또는 질량수가 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자로 대체된, 모든 제약상 허용되는 동위원소-표지된 본 발명의 화합물, 즉, 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ²H 및 ³H, 탄소의 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소의 동위원소, 예컨대 ³⁶Cl, 불소의 동위원소, 예컨대 ¹⁸F, 요오드의 동위원소, 예컨대 ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소의 동위원소, 예컨대 ¹³N 및 ¹⁵N, 산소의 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O, 인의 동위원소, 예컨대 ³²P, 및 황의 동위원소, 예컨대 ³⁵S를 포함한다.

화학식 I의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 도입한 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C가 도입의 용이성 및 바로 이용가능한 검출 수단의 면에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H로의 치환은 더욱 양호한 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소로 인해 특성의 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서는 바람직할 수 있다.

양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은 기질 수용체 점유의 검사를 위한 양전자 방출

단층촬영 (PET) 연구에서 유용할 수 있다.

- [0617] 일반적으로, 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.
- [0618] 에스테르
- [0619] 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 에스테르, 예컨대 카르복실산 에스테르 및 아실옥시 에스테르도 또한 화학식 I에 포함된다. 에스테르의 예에는 기 -C(=O)OR을 함유하는 화합물이 있으며, 여기서 R은 에스테르 치환기, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬 기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬 기이다. 에스테르 기의 특정 예는 -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ 및 -C(=O)OPh를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아실옥시 (역(reverse) 에스테르) 기의 예는 -OC(=O)R이 대표적이며, 여기서 R은 아실옥시 치환기, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬 기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬 기이다. 아실옥시 기의 특정 예는 -OC(=O)CH₃ (아세트산), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph 및 -OC(=O)CH₂Ph를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0620] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 범주에는 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 에스테르가 포함된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 범주에는 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 에스테르가 포함되지 않는다.
- [0621] 용매화물
- [0622] 또한 상기 화합물의 임의의 다형체 형태, 및 수화물과 같은 용매화물도 화학식 I에 포함된다.
- [0623] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 물과 함께 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와 함께 용매화물을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에 용매화물은 단리가능한데, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에 그러하다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 용매화물의 비제한적인 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민 등과 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 용액 중에 있는 동안에 그의 생물학적 효과를 발휘하는 것일 수 있다.
- [0624] 용매화물은 제약 화학 분야에 널리 공지되어 있다. 이는 물질의 제조 방법에 중요한 것일 수 있으며 (예를 들어, 물질의 정제, 물질의 저장 (예를 들어, 그의 안정성) 및 물질의 취급 용이성과 관련하여), 흔히 화학적 합성의 단리 또는 정제 단계의 일부로서 형성된다. 당업자는 표준 기술 및 오랫동안 사용되어 온 기술을 이용하여, 주어진 화합물을 제조하기 위해 이용된 단리 조건 또는 정제 조건에 의해 수화물 또는 다른 용매화물이 형성되었는지를 결정할 수 있다. 그러한 기술의 예는 열중량 분석 (TGA), 시차 주사 열량법 (DSC), X-선 결정학 (예를 들어, 단결정 X-선 결정학 또는 X-선 분말 회절) 및 고체 상태 NMR (SS-NMR, 또한 매직 앵글 스피닝 (Magic Angle Spinning) NMR 또는 MAS-NMR로도 알려져 있음)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 기술은 숙련된 화학자에 있어 NMR, IR, HPLC 및 MS와 마찬가지로 정교한 표준 분석 도구 키트의 일부이다.
- [0625] 대안적으로, 당업자는 특정 용매화물에 필요한 양의 용매를 포함하는 결정화 조건을 이용하여 의도적으로 용매화물을 형성시킬 수 있다. 그 후, 상기 기재된 표준 방법을 이용하여 용매화물이 형성되었는지를 확인할 수 있다.
- [0626] 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다형체 또는 무정형 결정질 형태를 가질 수 있으며, 따라서 그러한 것도 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0627] 복합체
- [0628] 화학식 I은 또한 그의 범주 내에 화합물의 복합체 (예를 들어, 포접 복합체, 또는 시클로텍스트린과 같은 화합물과의 클라트레이트, 또는 금속과의 착체)를 포함한다. 포접 복합체, 클라트레이트 및 금속 착체는 당업자에게 널리 공지된 방법에 의하여 형성될 수 있다.
- [0629] 전구약물

- [0630] 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 I의 화합물의 임의의 전구약물을 포함한다. "전구약물"은, 예를 들어 생체내에서 생물학적으로 활성인 화학식 I의 화합물로 전환되는 임의의 화합물을 의미한다.
- [0631] 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 생리학상 허용되는 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 대사 동안, 에스테르 기 (-C(=O)OR)는 절단되어 활성 약물을 산출한다. 이러한 에스테르는, 에스테르화, 예를 들어 모 화합물 중 임의의 카르복실산 기 (-C(=O)OH)의 에스테르화에 의해, 적절한 경우, 모 화합물 중에 존재하는 임의의 다른 반응기를 사전 보호함으로써 형성될 수 있고, 이어서 필요한 경우 탈보호된다.
- [0632] 이러한 대사적으로 불안정한 에스테르의 예는 화학식 -C(=O)OR의 화합물의 에스테르를 포함하며, 여기서 R은
- [0633] C₁₋₇알킬 (예를 들어, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
- [0634] C₁₋₇아미노알킬 (예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸); 및
- [0635] 아실옥시-C₁₋₇알킬 (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-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시에틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸 및 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시에틸)
- [0636] 이다.
- [0637] 또한, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물, 또는 추가적인 화학적 반응시에 활성 화합물을 생성하는 화합물 (예를 들어, 항원-유도성 효소 전구약물 요법 (ADEPT), 유전자-유도성 효소 전구약물 요법 (GDEPT) 및 리간드-유도성 효소 전구약물 요법 (LIDEPT) 등에서와 같이)을 생성한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 글리코시드 접합체이거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.
- [0638] 또한, 화학식 I 및 그의 하위군은 화합물의 임의의 다형체 형태, 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물) 및 복합체 (예를 들어, 포접 화합물, 또는 시클로텍스트린과 같은 화합물과의 클라트레이트, 또는 금속과의 착체)를 포함된다.
- [0639] 생물학적 활성
- [0640] 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군은 시클린 의존성 키나제의 억제제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 시클린 의존성 키나제의 억제제, 특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택된, 보다 상세하게는 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK9로부터 선택된 시클린 의존성 키나제의 억제제이다.
- [0641] 바람직한 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6 키나제를 억제하는 화합물이다.
- [0642] 화합물의 한 특정한 군은 CDK4 및/또는 CDK6의 선택적 억제제인 화합물로 이루어지며, 특히 CDK1 및 CDK2 키나제와 비교하여 이들 키나제에 대해 선택적이다.
- [0643] CDK는 조절 또는 억제에 있어서의 그의 활성화로 인해 세포 주기, 아포토시스, 전사, 분화 및 CNS 기능을 조절하는 역할을 한다. 따라서, CDK 억제제는 증식, 아포토시스 또는 분화의 장애, 예컨대 암이 있는 질환의 치료에 유용할 수 있다. 이들은 성장 인자 수용체의 과다 발현 또는 ras, Raf, 성장 인자 수용체에서의 돌연변이를 갖는 종양을 포함한다. 또한, CDK 억제제의 과메틸화 프로모터 영역을 갖는 종양 뿐만 아니라, 시클린 의존성 키나제의 종양 과다 발현 시클린 파트너 또한 감수성을 나타낼 수 있다. 특히, RB+ve 종양은 CDK 억제제에 특히 감수성일 수 있다. RB-ve 종양 또한 CDK 억제제에 감수성일 수 있다.
- [0644] 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, 표피 암종, 간 암종, 폐 암종, 예를 들어 선암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종, 식도 암종, 담낭 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 예를 들어 외분비 췌장 암종, 위 암종, 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 갑상선 암종, 비 암종, 두경부 암종, 전립선 암종, 위장계 암종, 예를 들어 위장 기질 종양 또는 피부, 예를 들어 편평 세포 암종; 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 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 또는 전골수구성 백혈병; 다발성 골수종; 갑상

선 여포성 암; 중간엽 기원의 종양, 예를 들어 섬유육종, 유잉 육종 또는 횡문근육종; 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 또는 슈반세포종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피종; 각화극세포종; 갑상선 여포성 암; 또는 카포시 육종을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

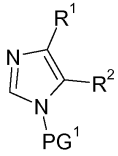
- [0645] 본 발명의 화합물이 치료에 유용할 수 있는 암의 한 하위세트는 육종, 백혈병, 신경교종, 가족성 흑색종 및 흑색종을 포함한다. 따라서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태의 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태는 한 실시양태에서 암이다.
- [0646] 암의 또 다른 하위세트는 인간 유방암 (예를 들어, 원발성 유방 종양, 림프절-음성 유방암, 유방의 침윤성 유관 선암종, 비-자궁내막양 유방암) 및 외투 세포 림프종을 포함한다. 또한, 다른 암은 결장직장암 및 자궁내막암이다.
- [0647] 암의 또 다른 하위세트는 림프계의 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 및 B-세포 림프종 (예컨대, 미만성 거대 B 세포 림프종)을 포함한다.
- [0648] 상기 하위세트 내에서, 한 특정한 암은 만성 림프구성 백혈병이다. 또 다른 특정한 암은 외투 세포 림프종이다. 추가의 특정한 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.
- [0649] 암의 또 다른 하위세트는 유방암, 난소암, 결장암, 전립선암, 식도암, 편평세포암 및 비소세포 폐 암종을 포함한다.
- [0650] 암은 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK6으로부터 선택된 임의의 하나 이상의 시클린 의존성 키나제, 특히 CDK4 및 CDK6으로부터 선택된 하나 이상의 CDK 키나제의 억제에 민감성인 암일 수 있다.
- [0651] 암의 추가의 하위세트, 즉 CDK4 억제 활성을 갖는 화합물이 특별한 치료학적 이점을 가질 수 있는 암은 망막모세포종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 육종, 신경교종, 췌장암, 두경부암, 유방암 및 외투 세포 림프종을 포함한다.
- [0652] CDK4 억제 활성을 갖는 화합물이 특별한 치료학적 이점을 가질 수 있는 암의 또 다른 하위세트는 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종을 포함한다.
- [0653] 특정한 암이 시클린 의존성 키나제, 예컨대 CDK4 또는 CDK6 억제에 대해 민감성인 것인지 아닌지의 여부는 하기 실시예에 설명된 세포 성장 검정에 의해 또는 "진단 방법" 섹션에서 설명된 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0654] CDK는 또한 아포토시스, 증식, 분화 및 전사에서 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 따라서 CDK 억제제는 또한 암 이외의 하기 질환의 치료에 유용할 수 있다: 바이러스 감염, 예를 들어 헤르페스 바이러스, 폭스 바이러스, 엡스테인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 신드비스 바이러스, 아데노바이러스, HIV, HPV, HCV 및 HCMV; HIV-감염된 개체에서 AIDS 발병의 예방; 만성 염증성 질환, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환 및 자가면역 당뇨병; 심혈관 질환, 예를 들어 심장 비대증, 재협착, 아테롬성동맥경화증; 신경변성 장애, 예를 들어 알츠하이머병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 색소성 망막염, 척추 근육 위축 및 소뇌 변성; 사구체신염; 골수이형성 증후군, 심근경색, 졸중 및 재관류 손상과 관련된 허혈성 손상, 부정맥, 아테롬성동맥경화증, 독소 유도된 또는 알콜 관련된 간 질환, 혈액 질환, 예를 들어 만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈; 근골격계의 퇴행성 질환, 예를 들어 골다공증 및 관절염, 아스피린-감수성 비부비동염, 남성 섬유종, 다발성 경화증, 신장 질환, 눈 질환, 예컨대 연령 관련 황반 변성, 포도막염, 및 암 통증.
- [0655] 따라서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태의 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 병태는 한 실시양태에서 암이다.
- [0656] 암의 한 군은 인간 유방암 (예를 들어, 원발성 유방 종양, 림프절-음성 유방암, 유방의 침윤성 유관 선암종, 비-자궁내막양 유방암), 및 외투 세포 림프종을 포함한다. 또한, 다른 암은 결장직장암 및 자궁내막암이다.
- [0657] 암의 또 다른 하위세트는 림프계의 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 및 B-세포 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종)을 포함한다.
- [0658] 한 특정한 암은 만성 림프구성 백혈병이다.
- [0659] 또 다른 특정한 암은 외투 세포 림프종이다.
- [0660] 또 다른 특정한 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.

- [0661] 암의 또 다른 하위세트는 다발성 골수종을 포함한다.
- [0662] 암의 또 다른 하위세트는 유방암, 난소암, 결장암, 전립선암, 식도암, 편평세포암 및 비소세포 폐 암종을 포함한다.
- [0663] 암의 또 다른 하위세트는 유방암, 췌장암, 결장직장암, 폐암 및 흑색종을 포함한다.
- [0664] 암의 추가의 하위세트, 즉 CDK4 억제 활성을 갖는 화합물이 특별한 치료학적 이점을 가질 수 있는 암은 망막모세포종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 육종, 신경교종, 췌장암, 두경부암, 유방암 및 외투 세포 림프종을 포함한다.
- [0665] CDK4 억제 활성을 갖는 화합물이 특별한 치료학적 이점을 가질 수 있는 암의 또 다른 하위세트는 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종을 포함한다.
- [0666] 본 발명의 화합물이 치료에 유용할 수 있는 암의 추가의 하위세트는 육종, 백혈병, 신경교종, 가족성 흑색종 및 흑색종을 포함한다.
- [0667] 본 발명의 화합물이 치료에 유용할 수 있는 암의 또 다른 세트는
- [0668] 외투 세포 림프종 (시클린 D1 전위)
- [0669] 편평 세포 식도암 (시클린 D1 증폭)
- [0670] 지방육종 (CDK4 증폭)
- [0671] 유방암 (시클린 D1 증폭)
- [0672] 흑색종 (p16 불활성화, CDK4에서의 활성화 돌연변이)
- [0673] 신경교종 (CDK6 증폭, p16 불활성화)
- [0674] 중피종 (p16 불활성화)
- [0675] T-세포 림프모구성 림프종/백혈병 (CDK6 증폭) 및
- [0676] 다발성 골수종 (시클린 D 전위)
- [0677] 을 포함한다.
- [0678] 본 발명의 화합물 치료에 유용할 수 있는 암의 추가의 하위세트는
- [0679] 췌장암
- [0680] 전립선암
- [0681] NSCLC
- [0682] 횡문근육종
- [0683] 육종, 예컨대 골육종
- [0684] 기형종
- [0685] 위암 및
- [0686] 신암
- [0687] 을 포함한다.
- [0688] 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 용도는 췌장암, NSCLC, 외투 세포 림프종, 편평 세포 식도암, 지방육종, 유방암 및 다발성 골수종으로부터 선택된 암의 치료를 포함한다.
- [0689] 본 발명의 화합물의 추가의 바람직한 용도는 시클린 D (예를 들어, D1) 전위, 시클린 D (예를 들어, D1) 증폭, CDK4 증폭, p16 불활성화 또는 CDK4에서의 활성화 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 암으로부터 선택된 암의 치료를 포함한다.
- [0690] 본 발명의 화합물이 치료에 유용할 비-암 병태의 한 하위세트는 바이러스 감염, 제II형 또는 비-인슐린 의존성

당뇨병, 자가면역 질환, 두부 외상, 졸중, 간질, 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머, 운동 뉴런 질환, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성 및 픽병, 예를 들어 자가면역 질환 및 신경변성 질환으로 이루어진다.

- [0691] 본 발명의 화합물이 유용할 질환 상태 및 병태의 추가의 하위세트는 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경변성 질환으로 이루어진다.
- [0692] 신경섬유종증 1 (NF1)을 앓는 환자는 다발성 신경섬유종 (NF)이 발병하기 쉬우며, NF의 악성 말초 신경초 종양 (MPNST)으로의 변형 위험이 있다. NF1 환자에서 NF의 악성 전환 중에 CDKN2A/p16 불활성화가 발생하며, 이는 p16 면역조직화학이 NF와 MPNST의 차이에 있어서의 부수적 정보를 제공할 수 있다는 가능성을 제시한다.
- [0693] 따라서, 본 발명의 화합물은 신경섬유종증 1 (NF1) 종양을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0694] 세포 주기 조절제는 지방전구세포 증식 및 지방세포 분화에서 결정적인 역할을 한다. 시클린-의존성 키나제 4 (CDK4)는 외부 자극에 반응하여 세포 주기 내로의 세포의 D-유형 시클린 진입을 매개한다. CDK4는 체중, 지방 형성 및 베타 세포 증식에서 역할을 한다. CDK4가 없는 마우스는 제2형 당뇨병 (T2D)이 발병한다. 또한, CDK4 변이체는 비만-연관 종양/암과 관련된다. CDK4 IVS4-nt40GG 유전자형이 T2D-연관 비만에 대한 위험 변이체이고 AA 유전자형이 T2D에서 BMI < 30과 관련되는 것으로 밝혀진 바 있다. 따라서, T2D 환자에서 CDK4 IVS4-nt40A 대립유전자는 비만으로부터 보호하고, G 대립유전자는 비만에 대한 위험을 부여한다.
- [0695] 따라서 본 발명의 화합물은 인간 비만, T2D-연관 비만 및 비만-연관 종양/암을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0696] 시클린 의존성 키나제 (예를 들어, CDK4 또는 CDK6)의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 활성은 하기 실시예에 설명된 검정을 이용하여 측정될 수 있고, 주어진 화합물에 의해 나타난 활성의 수준은 IC₅₀ 값의 관점에서 규정될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 1 마이크로몰 미만, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물이다.
- [0697] 본 발명의 화합물의 이점
- [0698] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군은 선행 기술 화합물에 비해 이점을 갖는다. 특히, 본 발명의 바람직한 화합물은 CDK2에 비해 CDK4 또는 CDK6에 대해 선택적이다. 바람직한 화합물은 CDK2에 비해 CDK4에 대해 10 내지 30배의 선택성을 갖는다.
- [0699] 상당수의 증거는 비조절성 세포 성장의 질환에서의 D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로의 조절오류와 관련된다. 일부 인간 종양에서 Rb 손실이 발생하지만, 대부분의 암은 야생형 Rb를 유지한다. 시클린 D1의 과다발현, CDK4의 돌연변이, pRb의 돌연변이 또는 결핍, 또는 p16-INK4의 결실을 비롯한 상기 경로의 상향조절은 모든 인간 종양 중 90%가 넘는 종양과 관련된다.
- [0700] 또한, 유방암에서의 Her-2 /Neu와 같은 과활성화 또는 과다발현된 수용체, 또는 Ras 돌연변이 또는 Raf 돌연변이와 같은 CDK4/6 키나제의 상류 사건의 활성화는 또한 암 세포 성장 촉진을 유발할 수 있다.
- [0701] 암 유전학의 분석은 비조절성 세포 증식 및 종양 형성으로 이어지는 D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로에서의 수많은 특정한 이상을 강조하였다. 여기에는, 예를 들어 흑색종에서의 p16 종양 억제자 단백질 돌연변이; 예를 들어 폐암의 범위에서의 p16 종양 억제자 단백질 결실; 폐암, ras 돌연변이 세포주 폐암, 췌장암 및 결장직장암을 유발하는, p16 종양 억제자 단백질의 p16 메틸화, 예를 들어 후성 변형; 시클린 D 과다-발현, 예를 들어 유방암, 폐암 및 다발성 골수종이 포함된다. 선택적 CDK4 억제제의 이점은 D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로에서의 이상에 의해 초래된 이러한 특정한 암을 표적으로 하는 것일 것이다.
- [0702] 본 발명의 화합물의 추가적 이점은 감소된 P450 친화력, 및 (특히 건강한 세포에 대한 그의 감소된 효과로 인한) 감소된 독성을 포함한다.
- [0703] 화학식 I의 화합물의 제조 방법
- [0704] 화학식 I의 화합물은 본원에 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0705] 본 섹션에서, 잔기 Ar, X, Y, R¹ 및 R²는 달리 나타내지 않는 한 화학식 I 및 그의 하위군 및 실시양태와 관련하여 정의된 바와 같다.
- [0706] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 알킬 리튬 화합물, 예컨대 부틸 리튬과 반응시킨 후, 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

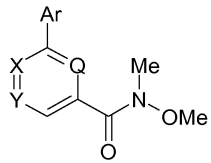
[0707] <화학식 X>



[0708]

[0709] (상기 식에서, PG¹은 보호기임)

[0710] <화학식 XI>



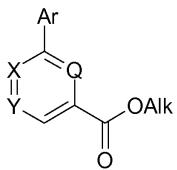
[0711]

[0712] 화학식 X의 화합물을 알킬 리튬과 반응시켜 금속화된 중간체 (나타내지 않음)를 형성하는 것은 전형적으로 저온에서 (예를 들어, -78°C에서) 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 (THF) 중에서 수행된다. 화학식 XI의 화합물의 후속 첨가를 -78°C에서 수행한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온할 수 있다.

[0713] 이러한 실시양태에서, 보호기 PG¹은, 예를 들어 디알킬아미노메틸 보호기, 예컨대 디알킬아미노메틸일 수 있다.

[0714] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 리튬 디알킬아미드, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드 (LDA)의 존재 하에 화학식 X의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 (예를 들어에서 -78°C에서) 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 (THF) 중에서 수행된다.

[0715] <화학식 XII>



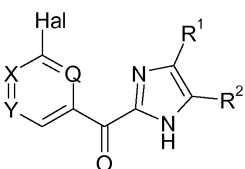
[0716]

[0717] (상기 식에서, Alk는 메틸 또는 에틸 기임)

[0718] 이러한 실시양태에서, 보호기 PG¹은 예를 들어 디알킬아미노메틸 보호기, 예컨대 디알킬아미노메틸, tert-부톡시 카르보닐 (Boc) 기, CH(OEt)₂ 기 또는 트리알킬실릴알콕시메틸 기, 예컨대 트리메틸실릴에톡시메틸 (SEM)일 수 있다.

[0719] 추가 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 스즈키 반응 조건 하에 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서 하기 화학식 XIII의 화합물을 아릴 또는 헤테로아릴 보로네이트 또는 아릴 보론산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용하기에 적합한 많은 아릴 또는 헤테로아릴 보로네이트 또는 보론산은 시판된다. 보로네이트가 시판되지 않는 경우, 이는 당업계에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 문헌 [N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457]의 종설에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 따라서, 보로네이트는 상응하는 브로모-화합물을 알킬 리튬, 예컨대 부틸 리튬과 반응시킨 후, 보로네이트 에스테르와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 원하는 경우, 생성된 보로네이트 에스테르 유도체를 가수분해하여 상응하는 보론산을 수득할 수 있다.

[0720] <화학식 XIII>



[0721]

[0722] (상기 식에서, Hal은 염소, 브롬 또는 요오드임)

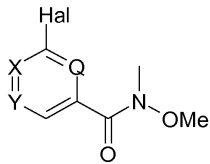
[0723] 화학식 XIII의 화합물, 및 아릴/헤테로아릴 보로네이트 또는 아릴/헤테로아릴 보론산 사이의 반응은 염기, 예컨대 인산칼륨 및 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다. 팔라듐 촉매의 예는 Pd₂(dba)₃, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(P^t부틸)₃)₂ 및 Pd(PPh₃)₄를 포함한다.

[0724] 반응은 전형적으로 용매 또는 용매의 혼합물, 예를 들어 극성 및 비-극성 용매의 혼합물, 예컨대 물, 에탄올 및 톨루엔의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 반응은 승온에서 수행될 수 있고, 예를 들어 마이크로웨이브 반응기에서 밀봉된 튜브 내에서 유용하게 수행될 수 있다.

[0725] 아릴보로네이트 또는 아릴 보론산, 및 스즈끼 반응 조건을 이용하는 것 대신에, 화학식 XIII의 화합물을 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄의 존재 하에 극성 비-양성자성 용매, 예컨대 디옥산 중에서 화학식 Ar-Sn(부틸)₃의 유기 주석 화합물과 반응시킬 수 있다. 스즈끼 반응에서와 같이, 유기주석 화합물과의 반응은 승온에서 밀봉된 튜브 내에서, 예를 들어 마이크로웨이브 반응기에서 수행될 수 있다.

[0726] 화학식 XIII의 중간체 화합물은 상기 기재된 바와 같은 화학식 X의 화합물의 금속화에 이어서 화학식 X의 화합물과 화학식 XI의 반응에 대해 상기 기재된 것과 유사한 조건 하에서의 하기 화학식 XIV의 화합물과의 반응에 의해 제조할 수 있다.

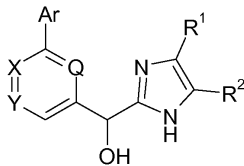
[0727] <화학식 XIV>



[0728]

[0729] 추가 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 산화제 예컨대 이산화망간을 사용하여 하기 화학식 XV의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 산화시킨 후, 필요한 경우 임의의 보호기 또는 보호기들을 제거함으로써 제조될 수 있다.

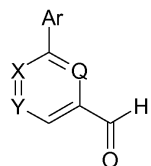
[0730] <화학식 XV>



[0731]

[0732] 화학식 XV의 화합물은 유기금속 시약, 예컨대 알킬 리튬 (예를 들어, 부틸 리튬)을 사용하여 상기 화학식 X의 화합물을 금속화시킨 후, 금속화 중간체 (나타내지 않음)를 하기 화학식 XVI의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0733] <화학식 XVI>



[0734]

[0735] 반응은 전형적으로 저온에서 (예를 들어, -78°C에서) 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 (THF) 중에서 수행된다.

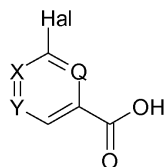
[0736] 이러한 실시양태에서, 보호기 PG¹은 유리하게는 SEM 기이다.

[0737] 화학식 XVI의 화합물은, 예를 들어 디이소부틸 알루미늄 히드라이드 (DIBAL)를 환원제로서 사용하여, 화학식 XI의 화합물을 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

[0738] 화학식 XI의 화합물은 상기 기재된 바와 같은 스즈끼 반응 조건 하에 화학식 XIV의 화합물을 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 또는 보로네이트와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0739] 화학식 XIV의 화합물은 2-클로로-4,6-디메톡시[1,3,5]트리아진, 또는 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 (EDC)의 조합물, 및 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 디소프로필 에틸아민의 존재 하에 하기 화학식 XVIII의 상응하는 카르복실산을 N,O-디메틸 히드록실아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

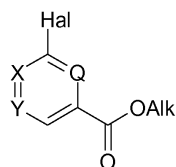
[0740] <화학식 XVIII>



[0741]

[0742] 상기 화학식 XII의 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물을 상기 기재된 바와 같은 스즈끼 반응 조건 하에 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 또는 보로네이트와 반응시킴으로써 제조할 수 있다:

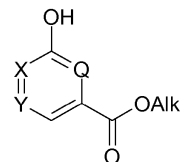
[0743] <화학식 XIX>



[0744]

[0745] 화학식 XIX의 화합물은 하기 화학식 XX의 화합물을 할로젠화시킴으로써 제조할 수 있다.

[0746] <화학식 XX>



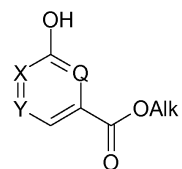
[0747]

[0748] 예를 들어, Hal이 염소인 화합물을 제조하기 위해, 화학식 XX의 화합물을, 예를 들어 디메틸포름아미드 중에서, 염소화 시약, 예컨대 옥시염화인과 반응시킬 수 있다.

[0749] 대안적으로, 히드록시-화합물 (XX)의 할로젠화 화합물 (XIX)로의 전환은 W02005/058830에 기재된 조건 또는 그와 유사한 방법을 이용하여 달성할 수 있다.

[0750] 화학식 XX의 화합물은 문헌 [Yonezawa *et al.*, *Heterocycles*, (2004), 63(12), 2735-2746]에 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0751] X가 C-CN이고, Y가 CH이고, Q가 N인 화학식 XIX의 화합물의 대안적 합성에서, 화학식 XXI의 화합물



을 과산화수소로 처리하여 피리딘 N-옥시드를 형성한 후, W02009/151098에 기재된 조건 또는 그와 유사한 조건 하에 염소화제, 예컨대 옥시염화인과 반응시킬 수 있다.

[0752] 일단 형성된, 화학식 I의 많은 화합물은 표준 관능기 상호전환을 이용하여 화학식 I의 다른 화합물로 전환할 수 있다. 화학식 I의 한 화합물의 화학식 I의 또 다른 화합물로의 상호전환의 예는 하기 실시예에서 찾아볼 수 있다. 관능기 상호전환 및 이러한 전환을 수행하기 위한 시약 및 조건의 추가적 예는, 예를 들어 문헌 [*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)] 및

[*Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8)]에서 찾아볼 수 있다.

[0753] 상기 기재된 반응 중 다수에서, 분자 상의 비바람직한 위치에서 반응이 일어나는 것을 방지하기 위해 하나 이상의 기를 보호화하는 것이 필요할 수 있다. 보호기의 예, 및 관능기를 보호 및 탈보호하는 방법은 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]에서 찾아볼 수 있다.

[0754] 히드록시 기는, 예를 들어, 에테르 (-OR) 또는 에스테르 (-OC(=O)R)로서, 예를 들어, t-부틸 에테르로서; 벤질, 벤즈히드릴 (디페닐메틸), 또는 트리틸 (트리페닐메틸) 에테르로서; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르로서; 또는 아세틸 에스테르 (-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호될 수 있다. 알데히드 또는 케톤 기는, 예를 들어 각각 아세탈 (R-CH(OR)₂) 또는 케탈 (R₂C(OR)₂)로서 보호될 수 있는데, 여기서 카르보닐 기 (>C=O)는, 예를 들어, 1급 알콜과의 반응에 의해, 디에테르 (>C(OR)₂)로 전환된다. 알데히드 또는 케톤 기는 산의 존재 하에서 과량의 물을 사용한 가수분해에 의해 용이하게 재생성된다. 아민 기는, 예를 들어, 아미드 (-NRCO-R) 또는 우레탄 (-NRCO-OR)으로서, 예를 들어, 메틸 아미드 (-NHCO-CH₃)로서; 벤질옥시 아미드 (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz)로서; t-부톡시 아미드 (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc)로서; 2-비페닐-2-프로폭시 아미드 (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc)로서, 9-플루오렌닐메톡시 아미드 (-NH-Fmoc)로서, 6-니트로버라트릴옥시 아미드 (-NH-Nvoc)로서, 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드 (-NH-Teoc)로서, 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드 (-NH-Troc)로서, 알릴옥시 아미드 (-NH-Alloc)로서, 또는 2-(페닐술포닐)에틸옥시 아미드 (-NH-Psec)로서 보호될 수 있다. 시클릭 아민 및 헤테로시클릭 N-H 기와 같은 아민에 대한 다른 보호기로는 톨루엔술포닐 (토실) 및 메탄술포닐 (메실) 기 및 파라-메톡시벤질 (PMB) 기와 같은 벤질 기가 있다. 카르복실산 기는 에스테르로서, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르)로서; C₁₋₇ 할로알킬 에스테르 (예를 들어, C₁₋₇ 트리할로알킬 에스테르)로서; 트리C₁₋₇ 알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르로서; 또는 C₅₋₂₀ 아릴-C₁₋₇ 알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르)로서; 또는 아미드로서, 예를 들어, 메틸 아미드로서 보호될 수 있다. 티올 기는, 예를 들어, 티오에테르 (-SR)로서, 예를 들어, 벤질 티오에테르로서; 아세트아미도메틸 에테르 (-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.

[0755] 정제 방법

[0756] 화합물은 당업자에게 널리 공지된 수많은 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 이러한 방법의 예는 크로마토그래피 기술, 예컨대 칼럼 크로마토그래피 (예를 들어, 플래쉬 크로마토그래피) 및 HPLC를 포함한다. 정제용 LC-MS는 유기 소분자, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용되는 효과적인 표준 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)을 위한 방법은 조 물질의 보다 우수한 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 제공하기 위해 변형될 수 있다. 정제용 구배 LC 방법의 최적화는 칼럼, 휘발성 용리액 및 변형제, 및 구배를 변경하는 것을 포함할 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화하고 이어서 화합물을 정제하기 위하여 이를 사용하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64] 및 [Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.

[0757] 정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하는 이러한 시스템 중 하나가 하기 실험 섹션에 기재되어 있으나, 당업자는 기재된 것에 대한 대안적 시스템 및 방법이 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 특히, 정상 정제용 LC 기반 방법이 본원에 기재된 역상 방법 대신에 이용될 수 있다. 대부분의 정제용 LC-MS 시스템은 역상 LC 및 휘발성 산성 변형제를 사용하는데, 이는 상기 접근법이 소분자의 정제에 매우 효과적이고 용리액이 양이온 전기분무 질량 분광측정법과 호환가능하기 때문이다. 상기 기재된 분석 방법에 요약된 바와 같은 다른 크로마토그래피 용액, 예를 들어 정상 LC, 대안적으로 완충 이동상, 염기성 변형제 등을 대안적으로 사용하여 화합물을 정제할 수 있다.

[0758] 제약 제제

[0759] 활성 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 하나 이상의 본 발명의 활성 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 유효제, 또는 당업자에게 널리 공

지되어 있는 다른 물질, 임의로는 다른 치료제 또는 예방제와 함께 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 제제)로서 제공하는 것이 바람직하다.

- [0760] 따라서, 본 발명은 또한 상기 정의한 바와 같은 제약 조성물, 및 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 활성 화합물을 본원에 기재된 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 완충제, 보조제, 안정화제, 또는 다른 물질과 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 추가로 제공한다.
- [0761] 본원에서 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 합리적인 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이, 대상체 (예를 들어, 인간)의 조직에 접촉시켜 사용하기에 적합한, 합당한 유익성/위험성 비율이 균형을 이룬 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태에 관한 것이다. 각각의 담체, 부형제 등은 또한 제제 중의 다른 성분과 상용가능하다는 의미에서도 "허용되는" 것이어야 한다.
- [0762] 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물은 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]을 참조한다.
- [0763] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 제약 조성물 형태의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 하위군을 제공한다.
- [0764] 상기 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비내, 눈, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 조성물이 비경구 투여용으로 의도된 경우, 이는 정맥내, 근육내, 복살내, 피하 투여용으로, 또는 주사, 주입 또는 다른 전달 수단에 의한 표적 기관 또는 조직 내로의 직접 전달용으로 제제화될 수 있다. 볼투스 주사, 단기간 주입 또는 보다 장기간 주입에 의해 전달될 수 있고, 수동적 전달을 통하거나, 또는 적합한 주입 펌프 또는 주사기 드라이버의 이용을 통할 수 있다.
- [0765] 비경구 투여에 적합한 제약 제제는 향산화제, 완충제, 정균제, 공용매, 표면 활성제, 유기 용매 혼합물, 시클로덱스트린 착화제, 유화제 (에멀전 제제의 형성 및 안정화용), 리포솜 형성을 위한 리포솜 성분, 중합체 겔의 형성을 위한 겔화성 중합체, 동결건조 보호제 및, 특히 활성 성분을 가용성 형태로 안정화시키고 제제를 목적하는 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 작용제들의 조합물을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 비경구 투여용의 제약 제제는 또한 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액의 형태를 취할 수도 있다 (문헌 [R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230]).
- [0766] 리포솜은 외부의 지질 이중층 막 및 내부의 수성 코어로 이루어진, 전체 직경이 100 μm 미만인 폐쇄된 구체 소포이다. 소수성의 수준에 따라, 중간 정도 소수성인 약물은 캡슐화되거나 또는 리포솜 내에 삽입되는 경우 리포솜에 의해 가용화될 수 있다. 소수성 약물은 또한 약물 분자가 지질 이중층 막의 통합적 부분이 되는 경우 리포솜에 의해 가용화될 수 있으며, 이로한 경우, 소수성 약물은 지질 이중층의 지질 부분에서 용해된다.
- [0767] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플, 바이알 및 예비 충전된 주사기로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 되는 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다.
- [0768] 화학식 I의 화합물 또는 그의 하위군을 동결건조시켜 제약 제제를 제조할 수 있다. 동결건조는 조성물을 냉동-건조시키는 절차를 지칭한다. 냉동-건조 및 동결건조는 따라서 본원에서 동의어로 사용된다.
- [0769] 예시적인 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0770] 비경구 주사용의 본 발명의 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 뿐만 아니라 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수도 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로스 및 적합한 이들의 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브 오일), 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질을 사용함으로써, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 유지할 수 있다.
- [0771] 본 발명의 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수도 있다. 미생물 작용은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시켜 확실히 방지할 수 있다. 또한 당, 염화나트륨 등과 같은 장성 조절 작용제를 포함시키는 것도 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 제약 형태의 경우 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 작용제를

포함시켜, 장기적인 흡수를 달성할 수 있다.

- [0772] 본 발명의 바람직한 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내 투여, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내 투여에 적합한 형태로 존재한다. 정맥내 투여에 있어서, 용액은 그대로 투여되거나, 또는 투여 전에 수액 백 (제약상 허용되는 부형제, 예컨대 0.9% 식염수 또는 5% 텍스트로스 함유) 내로 주사될 수 있다.
- [0773] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 피하 (s.c.) 투여에 적합한 형태로 존재한다.
- [0774] 경구 투여에 적합한 제약 투여 형태는 정제 (코팅 또는 비코팅됨), 캡슐 (경질 또는 연질 셸), 캐플릿, 환제, 로젠지, 시럽, 용액, 분말, 과립, 엘릭시르 및 현탁액, 설하 정제, 웨이퍼 또는 패치, 예컨대 협착 패치를 포함한다.
- [0775] 따라서, 정제 조성물은 단위 투여량의 활성 화합물을 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알콜 (예를 들어, 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨); 및/또는 비-당 유래 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탄산칼슘, 또는 셀룰로스 또는 그의 유도체, 예컨대 미세결정질 셀룰로스 (MCC), 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 전분, 예컨대 옥수수 전분과 함께 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕해제 (예를 들어, 팽윤성 가교결합 중합체, 예컨대 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스), 윤활제 (예를 들어, 스테아레이트), 보존제 (예를 들어, 파라벤), 향산화제 (예를 들어, BHT), 완충제 (예를 들어, 포스페이트 또는 시트레이트 완충제), 및 발포제, 예컨대 시트레이트/비카르보네이트 혼합물과 같은 표준 성분을 함유할 수 있다. 그러한 부형제는 널리 공지되어 있어, 본원에서 상세히 논의할 필요가 없다.
- [0776] 정제는 위액과의 접촉시에 약물이 방출되도록 (즉시 방출 제제), 또는 장기간에 걸쳐 제어 방식으로 방출되도록 (제어 방출 정제), 또는 GI관의 특정 영역으로 방출되도록 설계될 수 있다.
- [0777] 캡슐 제제는 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 종류일 수 있으며, 고체, 반-고체 또는 액체 형태의 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물 젤라틴 또는 그의 합성 또는 식물 유래 등가물로부터 형성될 수 있다.
- [0778] 고체 투여 형태 (예를 들어, 정제, 캡슐 등)는 코팅 또는 비코팅될 수 있다. 코팅은 보호 필름 (예를 들어, 중합체, 왁스 또는 바니시)으로서, 또는 약물 방출을 제어하기 위한 메카니즘으로서 기능할 수 있다. 코팅 (예를 들어, 유드라짓™ 유형 중합체)은 위장관 내의 바람직한 위치에 활성 성분을 방출하도록 설계될 수 있다. 따라서, 코팅은 위장관 내의 특정 pH 조건 하에서 분해되도록 선택되어 화합물을 위, 또는 회장, 십이지장 또는 결장에 선택적으로 방출할 수 있다.
- [0779] 코팅 대신에 또는 코팅 이외에, 약물은 위장관 내에서 제어된 방식으로 화합물을 방출하도록 만들어질 수 있는 방출 제어제, 예를 들어 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스 중에 제공될 수 있다. 대안적으로, 약물은 위장관의 가변적 산도 또는 알칼리도의 조건 하에 화합물을 선택적으로 방출하도록 만들어질 수 있는 중합체 코팅, 예를 들어 폴리메타크릴레이트 중합체 중에 제공될 수 있다. 대안적으로, 매트릭스 물질 또는 방출 지연 코팅은 투여 형태가 위장관을 통과해서 지나감에 따라 실질적으로 계속적으로 침식되는 침식성 중합체 (예를 들어, 말레산 무수물 중합체)의 형태를 취할 수 있다. 추가 대안적으로, 활성 화합물은 상기 화합물의 방출에 대한 삼투적 제어를 제공하는 전달 시스템으로 제제화될 수 있다. 삼투성 방출 및 다른 지연 방출 또는 지속 방출 제제는 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0780] 제약 조성물은 전형적으로 대략 1% (w/w) 내지 대략 95% (w/w)의 활성 성분, 및 99% (w/w) 내지 5% (w/w)의 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제의 조합물로 구성된다. 바람직하게는, 조성물은 대략 20% (w/w) 내지 대략 90% (w/w)의 활성 성분, 및 80% (w/w) 내지 10%의 제약 부형제 또는 부형제의 조합물로 구성된다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌제, 당의정, 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다.
- [0781] 제약상 허용되는 부형제(들)는 제제의 바람직한 물리적 형태에 따라 선택될 수 있으며, 예를 들어 희석제 (예를 들어, 고체 희석제, 예컨대 충전제 또는 벌킹제; 및 액체 희석제, 예컨대 용매 및 공용매), 붕해제, 완충제, 윤활제, 유동 보조제, 방출 제어용 (예를 들어, 방출 지연 또는 지체 중합체 또는 왁스) 작용제, 결합제, 과립화제, 안료, 가소제, 향산화제, 보존제, 향미제, 맛 차폐제, 장성 조절제 및 코팅제로부터 선택될 수 있다.
- [0782] 당업자는 제제에 사용하기에 적절한 성분의 양을 선택하는 전문 지식을 가지고 있을 것이다. 예를 들어, 정제 및 캡슐은 전형적으로 (약물 용량에 따라) 0 내지 20%의 붕해제, 0 내지 5%의 윤활제, 0 내지 5%의 유동 보조제 및/또는 0 내지 99% (w/w)의 충전제 또는 벌킹제를 함유한다. 이는 또한 0 내지 10% (w/w)의 중합체 결합제, 0

내지 5% (w/w)의 항산화제, 0 내지 5% (w/w)의 안료를 함유할 수 있다. 서방성 정제는 또한 (용량에 따라) 0 내지 99% (w/w)의 중합체를 함유할 것이다. 정제 또는 캡슐의 필름 코트는 전형적으로 0 내지 10% (w/w)의 중합체, 0 내지 3% (w/w)의 안료 및/또는 0 내지 2% (w/w)의 가소제를 함유한다.

[0783] 비경구 제제는 (용량에 따라, 그리고 냉동 건조되는 경우) 전형적으로 0 내지 20% (w/w)의 완충제, 0 내지 50% (w/w)의 공용매 및/또는 0 내지 99% (w/w)의 주사용수 (WFI)를 함유한다. 근육내 데포(depot)용 제제는 또한 0 내지 99% (w/w)의 오일을 함유할 수 있다.

[0784] 경구 투여용의 제약 조성물은, 활성 성분을 고체 담체와 조합하고, 바람직한 경우 생성된 혼합물을 과립화하고, 이 혼합물을, 바람직한 경우 또는 필요한 경우, 적절한 부형제를 첨가한 후에, 정제, 드라제 코어 또는 캡슐로 가공하여 수득할 수 있다. 또한, 이를 활성 성분이 계량된 양으로 확산 또는 방출되도록 하는 중합체 또는 왁스 매트릭스 내로 혼입시키는 것도 가능하다.

[0785] 본 발명의 화합물은 또한 고형 분산체로 제제화될 수 있다. 고형 분산체는 2개 이상의 고체의 극도로 미세한 균일한 분산상이다. 고형 분산체의 한 유형인 고용체 (분자상의 분산계)는 제약 기술에서 사용함에 있어 널리 공지되어 있으며 (문헌 [(Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)] 참조), 용해 속도를 증가시키고 수-난용성 약물의 생체이용률을 증가시키는데 유용하다.

[0786] 본 발명은 또한 상기 기재한 고용체를 포함하는 고체 투여 형태를 제공한다. 고체 투여 형에는 정제, 캡슐 및 저작정을 포함한다. 바람직한 투여 형태를 생성하기 위해 공지된 부형제를 고용체와 블렌딩할 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 (a) 봉해제 및 윤활제, 또는 (b) 봉해제, 윤활제 및 계면활성제와 블렌딩된 고용체를 함유할 수 있다. 또한, 캡슐은 락토스 또는 미세결정질 셀룰로스와 같은 벌킹제를 함유할 수 있다. 정제는 하나 이상의 봉해제, 윤활제, 계면활성제, 벌킹제 및 활택제와 블렌딩된 고용체를 함유할 수 있다. 저작정은 벌킹제, 윤활제, 및 바람직한 경우 추가적인 감미제 (예컨대, 인공 감미제), 및 적합한 향미제와 블렌딩된 고용체를 함유할 수 있다. 고용체는 또한 당 비드 ('논-파레일(non-pareil)')와 같은 불활성 담체의 표면 상에 약물 및 적합한 중합체의 용액을 분무함으로써 형성될 수 있다. 이러한 비드는 후속으로 캡슐에 충전되거나, 또는 정제로 압착될 수 있다.

[0787] 상기 제약 제제는 전 과정의 치료제를 단일 패키지 (보통 블리스터 팩)로 함유하는 "환자 팩"으로 환자에게 제공될 수 있다. 환자 팩은 환자가 환자 팩에 함유된 패키지 첨부문서 (보통 환자 처방약에서는 빠져 있음)를 항상 이용한다는 점에서, 약사가 대량 공급물로부터 환자 공급 약제를 나누는 관례적인 처방에 비해 이점을 갖는다. 패키지 첨부문서를 포함시키는 것은 전문의의 지시에 대한 환자 순응도를 향상시키는 것으로 나타났다.

[0788] 국소 사용 및 비내 전달을 위한 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패치, 젤, 액체 점적제 및 삽입물 (예를 들어, 안내 삽입물)을 포함한다. 이러한 조성물은 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다.

[0789] 직장 또는 질내 투여용의 제제의 예는 페사리 및 좌제를 포함하며, 이들은 예를 들어 활성 화합물을 함유하는 일정 형태의 성형가능 또는 왁스성 물질로부터 형성될 수 있다.

[0790] 흡입에 의한 투여용의 조성물은 흡입가능 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이의 형태를 취할 수 있으며, 분말 흡입 장치 또는 에어로졸 분배 장치를 이용하여 표준 형태로 투여될 수 있다. 이러한 장치는 널리 공지되어 있다. 흡입에 의한 투여에 있어서, 분말화된 제제는 전형적으로는 활성 화합물을 락토스와 같은 불활성 고체 분말화된 희석제와 함께 포함한다.

[0791] 상기 화학식 I의 화합물은 일반적으로 단위 투여 형태로 제공될 것이며, 그렇기 때문에, 전형적으로는 바람직한 수준의 생물학적 활성을 제공하기에 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들어, 제제는 1 ng 내지 2 g의 활성 성분, 예를 들어 1 ng 내지 2 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이 범위 내에서, 화합물의 특정 하위 범위는 0.1 mg 내지 2 g의 활성 성분 (더욱 일반적으로는 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 500 mg), 또는 1 μ g 내지 20 mg (예를 들어, 1 μ g 내지 10 mg, 예를 들어 0.1 mg 내지 2 mg의 활성 성분)이다.

[0792] 경구 조성물에 있어서, 단위 투여 형태는 1 mg 내지 2 g, 보다 전형적으로는 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 1 g, 예를 들어 100 mg 내지 1 g의 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0793] 활성 화합물은 그를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 인간 또는 동물 환자)에게 바람직한 치료 효과를 달성하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.

[0794] 치료 방법

- [0795] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 하위군은 시클린 의존성 키나제 (특히 CDK4 및/또는 CDK6)에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태의 범위의 예방 또는 치료에 유용할 것이다. 이러한 질환 상태 및 병태의 예는 상기 기재되어 있다.
- [0796] 상기 화합물은 일반적으로 그의 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 환자, 바람직하게는 인간에게 투여된다.
- [0797] 화합물은 전형적으로는 치료적으로 또는 예방적으로 유용하며 일반적으로 비독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 특정 상황에서는 (예를 들어, 생명을 위협하는 질환의 경우), 화학식 I의 화합물을 투여하는 것의 이득이 임의의 독성 효과 또는 부작용의 불리한 점을 능가할 수도 있으며, 그런 경우 화합물을 일정 정도의 독성과 관련된 양으로 투여하는 것이 바람직한 것으로 고려될 수 있다.
- [0798] 화합물은 유익한 치료 효과를 유지하기 위해 장기간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 단지 단기간 동안만 투여될 수 있다. 대안적으로 이는 연속적인 방식으로, 또는 간헐적 투여 (예를 들어, 펄스형 방식)를 제공하는 방식으로 투여될 수 있다.
- [0799] 화학식 I의 화합물의 전형적인 1일 용량은 체중 1 kg 당 100 pg 내지 100 mg, 보다 전형적으로는 체중 1 kg 당 5 ng 내지 25 mg, 더욱 일반적으로는 체중 1 kg 당 10 ng 내지 15 mg (예를 들어, 10 ng 내지 10 mg, 보다 전형적으로는 1 kg 당 1 μ g 내지 1 kg 당 20 mg, 예를 들어 1 kg 당 1 μ g 내지 10 mg) 범위일 수 있지만, 필요할 경우 더 높거나 또는 더 낮은 용량도 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 매일 또는 반복적으로, 예를 들어 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10일 또는 14일, 또는 21일, 또는 28일마다 반복적으로 투여될 수 있다.
- [0800] 본 발명의 화합물은 일정 범위의 용량으로, 예를 들어 1 내지 1500 mg, 2 내지 800 mg, 또는 5 내지 500 mg, 예를 들어 2 내지 200 mg 또는 10 내지 1000 mg으로 경구적으로 투여될 수 있으며, 용량의 특정 예로는 10, 20, 50 및 80 mg를 들 수 있다. 화합물은 각 날짜에 1회 또는 1회 초과로 투여될 수 있다. 화합물은 연속적으로 투여될 수 있다 (즉 치료 요법 기간 동안 중단없이 매일 취해질 수 있음). 대안적으로, 화합물은 치료 요법의 전 기간에 걸쳐 간헐적으로 투여될 수 있는데, 즉 주어진 기간 예컨대 1주 동안 연속적으로 취해진 후, 일정 기간 예컨대 1주 동안 중단하고, 이어서 또 다른 기간 예컨대 1주 동안 연속적으로 취해지는 등으로 투여될 수 있다. 간헐적 투여를 수반하는 치료 요법의 예는, 투여가 1주 투여, 1주 중단; 또는 2주 투여, 1주 중단; 또는 3주 투여, 1주 중단; 또는 2주 투여, 2주 중단; 또는 4주 투여, 2주 중단; 또는 1주 투여, 3주 중단의 주기로 이루어지되, 하나 이상의 주기 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상의 주기 동안 실시되는 요법을 포함한다.
- [0801] 한 특정 투여 스케줄에서는, 환자에 대해 10일 이하 특히 5일 이하 동안 1주 동안 하루에 1시간 동안 화학식 I의 화합물을 주입할 것이며, 이 치료를 바람직한 간격으로 예컨대 2 내지 4주마다, 특히 3주마다 반복할 것이다.
- [0802] 보다 구체적으로, 환자에 대해 하루에 1시간 동안 5일 동안 화학식 I의 화합물을 주입할 수 있으며, 이 치료를 3주마다 반복할 수 있다.
- [0803] 또 다른 특정 투여 스케줄에서는, 환자에 대해 30분 내지 1시간에 걸쳐 주입한 후, 다양한 기간, 예를 들어 1 내지 5시간 (예를 들어, 3시간) 동안 유지 주입을 실시한다.
- [0804] 또 다른 특정 투여 스케줄에서는, 환자에 대해 12시간 내지 5일의 기간 동안 연속 주입, 특히 24시간 내지 72시간 동안 연속 주입을 실시한다.
- [0805] 궁극적으로는, 그러나, 투여되는 화합물의 양 및 사용되는 조성물의 유형은 치료될 질환 또는 생리학적 병태의 특성에 따라 다를 것이며, 전문의의 재량에 달려있을 것이다.
- [0806] 또한, 시클린-의존성 키나제 억제제가 다른 항암제와 조합하여 사용될 수 있음이 발견되었다. 상기 본원에 정의된 바와 같은 특정 질환 상태, 예를 들어 암과 같은 신생물 질환의 치료를 위해서 본원에 정의된 바와 같은 화합물을 단독의 치료제로서 투여할 수 있거나, 또는 이를 하나 이상의 다른 화합물 (또는 요법)과의 조합 요법으로 투여할 수 있다. 화학식 I의 화합물과 함께 (동시에 또는 상이한 시간 간격으로 모두) 투여될 수 있는 다른 치료제 또는 치료법의 예는
- [0807] 토포이소머라제 I 억제제

- [0808] 항대사물
- [0809] 튜블린 표적화제
- [0810] DNA 결합제 및 토포이소머라제 II 억제제
- [0811] 알킬화제
- [0812] 모노클로날 항체
- [0813] 항-호르몬제
- [0814] 신호 전달 억제제
- [0815] 프로테아좀 억제제
- [0816] DNA 메틸 트랜스퍼라제
- [0817] 시토키인 및 레티노이드
- [0818] 염색질 표적화 요법
- [0819] 방사선요법, 및
- [0820] 다른 치료제 또는 예방제; 예를 들어 화학요법과 관련된 부작용 중 일부를 감소 또는 완화시키는 작용제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 작용제의 특정 예는 항구토제, 및 화학요법 기간-관련 호중구감소증을 방지 또는 감소시키는 작용제, 및 적혈구 또는 백혈구, 예를 들어 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 및 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)의 수준 감소로부터 발생하는 합병증을 방지하는 작용제를 포함한다. 또한, 골 재흡수를 억제하는 작용제, 예컨대 비스포스포네이트 작용제, 예를 들어 졸레드로네이트, 파미드로네이트 및 이반드로네이트, 염증성 반응을 억제하는 작용제 (예컨대 텍사메타존, 프레드니손 및 프레드니솔론) 및 말단비대증 환자에서 성장 호르몬 및 IGF-I의 혈중 수준을 감소시키는데 사용되는 작용제, 예컨대 천연 호르몬 소마토스타틴과 유사한 약리학적 특성을 갖는 장기 작용성 옥타펩티드인 옥트레오티드 아세테이트를 비롯한, 뇌 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태도 여기에 포함된다. 나아가, 폴산, 또는 폴린산 자체의 수준을 감소시키는 약물에 대한 해독제로 사용되는 작용제, 예컨대 류코보린, 및 부종 및 혈전색전성 에피소드를 비롯한 부작용의 치료에 사용될 수 있는 작용제, 예컨대 메게스트롤 아세테이트도 여기에 포함된다.
- [0821] 본 발명의 조합물에 존재하는 각각의 화합물은 개별적으로 상이한 투여 스케줄로 상이한 경로를 통해 제공될 수 있다.
- [0822] 화학식 I의 화합물이 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과인 다른 치료제 (바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개)와 함께 조합 요법으로 투여되는 경우, 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 화합물은 짧은 시간 간격으로 (예를 들어, 5 내지 10분의 기간에 걸쳐) 또는 보다 긴 간격으로 (예를 들어, 1, 2, 3, 4시간 이상 떨어진 간격으로, 또는 필요할 경우 심지어 더 긴 시간 동안 떨어진 간격으로) 투여될 수 있으며, 정확한 투여 요법은 치료제(들)의 특성에 따라 이루어진다.
- [0823] 본 발명의 화합물은 또한 비-화학요법적 치료법, 예컨대 방사선요법, 광역학 요법, 유전자요법; 수술 및 조절 식이와 병행하여 투여될 수도 있다.
- [0824] 또 다른 화학요법제와 함께 조합 요법에서 사용함에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과인 다른 치료제는, 예를 들어, 2, 3, 4개 또는 그 초과인 치료제를 함유하는 투여 형태로 함께 제제화될 수 있다. 대안적으로, 개별 치료제는 별도로 제제화된 후, 키트, 임의로는 사용 지침서가 포함된 키트의 형태로 함께 제공될 수 있다.
- [0825] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 담체 및 임의로 또 다른 치료제와 함께 포함한다.
- [0826] 당업자는 그의 통상적인 일반 지식을 통해 사용되는 투여 요법 및 조합 요법을 알아볼 것이다.
- [0827] 진단 방법
- [0828] 화학식 I의 화합물의 투여 전에, 환자를 스크리닝하여, 환자가 앓고 있거나 앓고 있을 수 있는 질환 또는 병태가 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물로 치료가가능한지의 여부를 결정할 수 있다.

- [0829] 예를 들어, 환자로부터 취한 생물학적 샘플을, 환자가 알고 있거나 앓고 있을 수 있는 병태 또는 질환, 예컨대 암이 CDK의 과활성화를 초래하거나 정상 CDK 활성화에 대한 경로의 감수성화를 초래하는 유전적 이상 또는 비정상적 단백질 발현을 특징으로 하는 것인지의 여부를 결정하기 위해 분석할 수 있다. CDK4 신호의 활성화 또는 감작화를 일으키는 이러한 이상의 예는 시클린 D의 상향조절 또는 p16의 손실 또는 CDK4 및 6 내의 활성화 돌연변이의 존재를 포함한다. 용어 상향조절은 상승된 발현 또는 과다 발현, 예컨대 유전자 증폭 (즉, 여러개의 유전자 카피), 및 전사 효과에 의한 증가된 발현, 및 과활성화 및 활성화, 예컨대 돌연변이에 의한 활성화를 포함한다.
- [0830] 따라서, 환자는 시클린 D의 상향조절, 또는 p16의 손실, 또는 CDK4 및 6 내의 활성화 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 마커를 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 마커는, 예를 들어 CDK4 및 6의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성물의 측정을 비롯한 유전적 마커를 포함한다. 용어 마커는 또한 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태 (예를 들어, 인산화되거나 되지 않음) 및 상기 언급된 단백질의 mRNA 수준을 비롯한, 시클린 D의 상향조절을 특징으로 하는 마커를 포함한다. 시클린 D의 상향조절 또는 p16의 손실을 갖는 종양은 CDK 억제제에 특히 감수성일 수 있다. 종양은 우선적으로 치료전에 시클린 D의 상향조절 또는 p16의 손실에 대해 스크리닝될 수 있다. 따라서, 환자는 시클린 D의 상향조절 또는 p16의 손실을 특징으로 하는 마커를 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다.
- [0831] 진단 시험은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플 (절제된 종양 세포의 단리 및 풍부화), 대변 생검, 객담, 염색체 분석, 흉수, 복수, 또는 소변으로부터 선택되는 생물학적 샘플에 대해 실시한다.
- [0832] 단백질의 돌연변이 및 상향조절에 대한 확인 및 분석 방법은 당업자에 널리 공지되어 있다. 스크리닝 방법은 역전사 효소 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 계내 혼성화와 같은 표준 방법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0833] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 생성한 후 PCR로 cDNA를 증폭시켜 평가한다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택, 및 증폭 조건은 당업자에 공지되어 있다. 핵산 조작 및 PCR은, 예를 들어 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004], [John Wiley & Sons Inc, or Innis, M.A. et-al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, 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, 시판되는 RT-PCR용 키트 (예를 들어, 로슈 몰레큘라 바이오케미칼스(Roche Molecular Biochemicals)를 사용할 수 있고, 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 개시된 방법론을 이용할 수도 있다.
- [0834] mRNA 발현을 평가하는 계내 혼성화 기술의 예는 형광 계내 혼성화 (FISH)이다 (문헌 [Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649] 참조).
- [0835] 일반적으로, 계내 혼성화는, 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석될 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고, 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플의 예비혼성화 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직 내의 핵산에 대한 핵산의 혼합물의 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 혼성화 후 세척; 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 상기와 같은 적용에 사용되는 프로브는 전형적으로는, 예를 들어 방사성 동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건 하에서 표적 핵산(들)에 대한 특이적 혼성화를 가능하게 하도록 충분히 긴, 예를 들어 약 50개, 100개, 또는 200개 뉴클레오티드 내지 약 1000개 그 이상의 뉴클레오티드 길이의 것이다. FISH를 수행하는 표준 방법은 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, 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.
- [0836] 대안적으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물은 종양 샘플의 면역조직화학, 마이크로타이터 플레이트를 이용한 고체상 면역검정, 웨스턴 블롯팅, 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유세포 분석법 및 당업계에 공지된 다른 특이적 단백질 검출 방법으로 검정될 수 있다. 검출 방법에는 부위 특이적 항체를 이용하는 것이 포함될 것이다. 당업자는 시클린 D의 상향조절 또는 p16의 손실의 검출, 또는 CDK4 및 6 변이체의 검출을

위한 널리 공지되어 있는 이러한 모든 기술이 본 발명의 경우에 적용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0837] 따라서 이러한 모든 기술은 또한 본 발명의 화합물을 이용한 치료에 특히 적합한 종양을 확인하는데 사용될 수 있다.

[0838] 외투 세포 림프종 (MCL)을 앓는 환자는 본원에 설명된 진단 시험을 이용하여 본 발명의 화합물에 의한 치료를 위해 선택될 수 있다. MCL은 CD5 및 CD20의 공동 발현에 의한 소형 내지 중간 크기의 림프구의 증식, 공격성 및 불치성 임상적 경과, 및 빈번한 t(11;14)(q13;q32) 전위를 특징으로 하는, 비-호지킨 림프종의 특징적 임상 병리학적 실체이다. 외투 세포 림프종 (MCL)에서 발견되는 시클린 D1 mRNA의 과다 발현이 결정적인 진단 마커이다. 문헌 [Yatabe et al. (Blood. 2000 Apr 1;95(7):2253-61)]에서는, 시클린 D1-양성이 MCL에 대한 표준 기준 중 하나로서 포함되어야 하고, 상기 불치성 질환을 위한 혁신적인 요법이 상기 새로운 기준에 기초하여 연구되어야 한다고 제안하였다. 문헌 [Jones et al. (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9)]에서는, 외투 세포 림프종 (MCL)의 진단에 도움이 되기 위해 시클린 D1 (CCND1) 발현에 대한 실시간 정량적 역전사 PCR 검정을 개발하였다. 문헌 [Howe et al. (Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80-7)]에서는, 시클린 D1 mRNA 발현을 평가하기 위해 실시간 정량적 RT-PCR을 이용하였고, CD19 mRNA로 정규화된 시클린 D1 mRNA를 위한 정량적 RT-PCR이 혈액, 골수 및 조직에서 MCL의 진단에 사용될 수 있음을 발견하였다. 대안적으로, 유방암을 앓는 환자는 상기 설명된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제에 의한 치료를 위해 선택될 수 있었다. 종양 세포는 통상적으로 시클린 D를 과다 발현하고, 유방암에서 시클린 D가 과다 발현되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 유방암은 특히 본원에 제공된 CDK 억제제로 치료될 수 있다.

[0839] 또한, 암은 기능의 INK4a 및 RB 손실, 및 시클린 D1 또는 CDK4 과다 발현, 또는 CDK4 돌연변이에 대해 분석될 수 있다. RB 손실, 및 p16^{INK4a} 기능을 불활성화시키거나 p16^{INK4a}를 과메틸화시키는 돌연변이는 여러 종양 유형에서 발생한다. 시클린 D1은 두경부암의 40%에서 증폭되고, 유방암의 50%에서 및 외투 세포 림프종의 90%에서 과다 발현된다. p16은 비소세포 폐 암종의 60%에서 및 췌장암의 40%에서 결실된다. CDK4는 육종의 20%에서 및 신경교종의 10%에서 증폭된다. 돌연변이, 결실 또는 후생학적 유전자 침묵화를 통한 RB 또는 p16^{INK4a} 불활성화, 또는 시클린 D1 또는 CDK4의 과다 발현을 일으키는 사건은 본원에 설명된 기술에 의해 확인될 수 있다. 시클린 D 또는 CDK4의 상향조절, 특히 과다 발현, 또는 INK4a 또는 RB의 손실을 갖는 종양은 CDK 억제제에 특히 감수성일 수 있다. 따라서, 환자는 시클린 D 또는 CDK4의 과다 발현 또는 INK4a 또는 RB 기능의 손실을 특징으로 하는 마커를 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다.

[0840] 기능의 INK4a 및 RB 손실, 및 시클린 D1 또는 CDK4 과다 발현을 겪는 암은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종을 포함한다. 따라서, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 또는 외투 세포 림프종을 앓는 환자는 상기에 설명된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제에 의한 치료를 위해 선택될 수 있고, 특히 본원에 제공된 CDK 억제제로 치료될 수 있다.

[0841] D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로에서의 이상에 의해 초래된 특정한 암을 앓는 환자는 본원에 기재된 기술을 이용하여 확인한 후, 제공된 CDK4 억제제로 치료할 수 있다. CDK4 신호에 대해 종양을 활성화 또는 감수성화시키는 이상의 예는 수용체 활성화, 예를 들어 유방암에서의 Her-2/Neu, 예를 들어 췌장암, 결장직장암 또는 폐암에서의 ras 돌연변이, 예를 들어 흑색종에서의 raf 돌연변이, 예를 들어 흑색종에서의 p16 돌연변이, 예를 들어 폐암에서의 p16 결실, 예를 들어 폐암에서의 p16 메틸화, 또는 예를 들어 유방암에서의 시클린 D 과다 발현을 포함한다. 따라서, 환자는 예를 들어 시클린 D의 과다 발현, CDK4의 돌연변이, pRb의 돌연변이 또는 결실, p16-INK4의 결실, p16의 돌연변이, 결실 또는 메틸화에 의한, 또는 CDK4/6 키나제의 상류 사건, 예를 들어 Ras 돌연변이 또는 Raf 돌연변이의 활성화, 또는 과활성화 또는 과다 발현된 수용체, 예컨대 Her-2/Neu에 의한 D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로의 상향 조절을 확인하기 위해 본원에 설명된 진단 시험을 이용하여 본 발명의 화합물로의 치료를 위해 선택될 수 있다.

[0842] CDK4 활성화는 또한 ras 또는 raf 돌연변이 또는 성장 인자 활성화를 갖는 종양에서 발생할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 진단 시험을 이용하여 본 발명의 화합물로의 치료에 대해 환자를 선별하여, 종양이 (돌연변이 또는 과다발현을 통해) 활성화된 ras, raf, EGFR, IGF1R, FGFR, cKit 및/또는 PDGFR을 갖는지의 여부를 확인한다.

[0843] 실시예

- [0844] 이제 본 발명을 하기 실시예에 기재된 특정 실시양태를 참조로 설명할 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0845] 실시예에서, 하기 약어를 사용하였다.
- [0846] AcOH 아세트산
- [0847] BOC tert-부틸옥시카르보닐
- [0848] CDI 1,1-카르보닐디이미다졸
- [0849] DMAW90 용매 혼합물: DCM: MeOH, AcOH, H₂O (90:18:3:2)
- [0850] DMAW120 용매 혼합물: DCM: MeOH, AcOH, H₂O (120:18:3:2)
- [0851] DMAW240 용매 혼합물: DCM: MeOH, AcOH, H₂O (240:20:3:2)
- [0852] DCM 디클로로메탄
- [0853] DMF 디메틸포름아미드
- [0854] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0855] EDC 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드
- [0856] Et₃N 트리에틸아민
- [0857] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0858] Et₂O 디에틸 에테르
- [0859] HOAt 1-히드록시아자벤조트리아졸
- [0860] HOBt 1-히드록시벤조트리아졸
- [0861] MeCN 아세토니트릴
- [0862] MeOH 메탄올
- [0863] P.E. 석유 에테르
- [0864] SiO₂ 실리카
- [0865] TBTU N,N,N',N'-테트라메틸-O-(벤조트리아졸-1-일)우로늄
- [0866] 테트라플루오로보레이트
- [0867] THF 테트라히드로푸란
- [0868] 하기 실시예에 기재된 화합물을 하기 제시된 시스템 및 작동 조건을 이용하여 액체 크로마토그래피 및 질량 분광분석법으로 특징규명하였다. 상이한 동위원소를 갖는 원자가 존재하고 단일 질량이 인용되는 경우, 화합물에 대해 인용된 질량은 단일 동위원소 질량 (즉, ³⁵Cl; ⁷⁹Br 등)이다. 몇몇 시스템을 이용하였고 (하기 기재됨), 이들을 매우 유사한 작동 조건하에 설비하고 구동을 시작하였다. 이용된 작동 조건은 또한 하기 기재되어 있다.
- [0869] 애질런트(Agilent) 1200SL-6140 LC-MS 시스템 - RAPID:
- [0870] HPLC 시스템: 애질런트 1200 시리즈 SL
- [0871] 질량 분광분석 검출기: 애질런트 6140 단일 사중극자
- [0872] 제2 검출기: 애질런트 1200 MWD SL
- [0873] 저 pH 이동상
- [0874] 용리액 A: 95:5 H₂O:CH₃CN + 0.1% 포름산.

- [0875] 용리액 B: CH₃CN.
- [0876] 구배: 1.1 분에 걸쳐 5→95% 용리액 B.
- [0877] 유량: 0.9 mL/분.
- [0878] 칼럼: 워터스(Waters) 액퀴티(Acquity) UPLC BEH C18; 1.7 μ ; 2.1x50mm.
- [0879] 칼럼 T: 50℃.
- [0880] 고 pH 이동상
- [0881] 용리액 A: 95:5 10mM NH₄HCO₃+NH₄OH:CH₃CN (pH = 9.2).
- [0882] 용리액 B: CH₃CN.
- [0883] 구배: 1.1 분에 걸쳐 5→95% 용리액 B.
- [0884] 유량: 0.9 mL/분.
- [0885] 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18; 1.7 μ ; 2.1x50mm.
- [0886] 칼럼 T: 50℃.
- [0887] 애질런트 MS 구동 조건:
- [0888] 모세관 전압: ES pos에서 3000V (ES Neg에서 2700V).
- [0889] 단편화기(Fragmentor)/게인(Gain): ES pos에서 190 (ES neg에서 160).
- [0890] Gain: 1
- [0891] 건조 가스 유량: 12.0 L/분
- [0892] 기체 온도: 345℃
- [0893] 연무기 압력: 60 psig
- [0894] 스캔 범위: 125-800 amu
- [0895] 이온화 모드: 전기분무 양이온-음이온 전환.
- [0896] 질량 지정 정제 LC-MS 시스템
- [0897] 정제용 LC-MS는 유기 소분자, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제를 위해 이용한 효과적인 표준 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)을 위한 방법은 조 물질의 보다 우수한 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 제공하기 위해 변형될 수 있다. 정제용 구배 LC 방법의 최적화는 칼럼, 휘발성 용리액 및 변형제, 및 구배를 변경하는 것을 포함할 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화하고 이어서 화합물을 정제하기 위하여 이를 사용하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LCMS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64] 및 [Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb. Chem.; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.
- [0898] 정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하는 이러한 시스템 중 하나가 하기 기재되어 있으나, 당업자는 기재된 것에 대한 대안적 시스템 및 방법이 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 특히, 정상 정제용 LC 기반 방법이 본원에 기재된 역상 방법 대신에 이용될 수 있다. 대부분의 정제용 LC-MS 시스템은 역상 LC 및 휘발성 산성 변형제를 사용하는데, 이는 상기 접근법이 소분자의 정제에 매우 효과적이고 용리액이 양이온 전기분무 질량 분광측정법과 호환가능하기 때문이다. 상기 기재된 분석 방법에 요약된 바와 같은 다른 크로마토그래피 용액, 예를 들어 정상 LC, 대안적으로 완충 이동상, 염기성 변형제 등을 대안적으로 사용하여 화합물을 정제할 수 있다.
- [0899] 정제용 LC-MS 시스템 설명:
- [0900] 워터스 프랙션링스 시스템:

- [0901] 2767 듀얼 루프(Dual Loop) 오토샘플러/분회 수집기
- [0902] 2525 정제용 펌프
- [0903] 칼럼 선택을 위한 CFO (칼럼 유체 조직화기)
- [0904] 구성 펌프로서 RMA (워터스 시약 매니저)
- [0905] 워터스 ZQ 질량 분석계
- [0906] 워터스 2996 포토 다이오드 어레이 검출기
- [0907] 워터스 ZQ 질량 분광측정계
- [0908] 소프트웨어:
- [0909] 매스링스(Masslynx) 4.1
- [0910] 워터스 MS 구동 조건:
- [0911] 모세관 전압: 3.5 kV (ES 음이온에서 3.2 kV)
- [0912] 콘 전압: 25 V
- [0913] 소스 온도 : 120°C
- [0914] 배율기: 500 V
- [0915] 스캔 범위: 125-800 amu
- [0916] 이온화 모드: 전기분무 양이온 또는 전기분무 음이온
- [0917] 저 pH 크로마토그래피:
- [0918] 페노메넥스(Phenomenex) 시너지 MAX-RP, 10 μ, 100 x 21.2mm
- [0919] [대안적으로 씨모 하이퍼실-키스톤 하이퓨리티 아쿠아스타(Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar) 사용, 5 μ, 100 x 21.2 mm (보다 극성인 화합물에 대해)]
- [0920] 고 pH 크로마토그래피:
- [0921] 워터스 엑스브릿지(XBridge) C18 5μ 100 x 19 mm
- [0922] [대안적으로 페노메넥스 제미니(Gemini) 사용, 5 μ, 100 x 21.2 mm]
- [0923] 용리액:
- [0924] 저 pH 크로마토그래피 (포름산 함유):
- [0925] 용매 A: H₂O + 0.1% 포름산, pH 약 2.3
- [0926] 용매 B: CH₃CN + 0.1% 포름산
- [0927] 저 pH 크로마토그래피 (트리플루오로아세트산 함유):
- [0928] 용매 A: H₂O + 0.1% TFA, pH 약 1.5
- [0929] 용매 B: CH₃CN + 0.1% TFA
- [0930] 고 pH 크로마토그래피:
- [0931] 용매 A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH=9.2
- [0932] 용매 B: CH₃CN
- [0933] 구성 용매:
- [0934] MeOH + 0.2% 포름산 (모든 크로마토그래피 유형에 대해)

- [0935] 방법:
- [0936] 분석 결과에 따라 가장 적절한 정제용 크로마토그래피 유형을 선택하였다. 전형적인 방법은 화합물 구조에 가장 알맞은 유형의 크로마토그래피 (저 pH 또는 고 pH)를 이용하여 분석용 LC-MS를 가동시키는 것이었다. 분석 결과가 양호한 크로마토그래피를 나타내는 경우, 동일한 유형의 적합한 정제 방법을 선택하였다. 저 pH 및 고 pH 크로마토그래피 방법 둘 모두에 대한 전형적 작동 조건은 다음과 같다.
- [0937] 유량: 24 mL/분
- [0938] 구배: 일반적으로 모든 구배는 95% A + 5% B를 이용하는 초기 0.4분 단계를 가졌다. 이어서, 분석 결과에 따라 양호한 분리를 달성하기 위해 3.6분 구배를 선택하였다 (예를 들어, 초기 보유 화합물의 경우 5% → 50% B; 중간 보유 화합물의 경우 35% → 80% B 등).
- [0939] 세척: 1.2 분 세척 단계를 구배의 종료 시점에 수행하였다.
- [0940] 재평형화: 2.1 분 재평형화 단계를 수행하여 다음 구동을 위한 시스템을 제조하였다.
- [0941] 구성 유량: 1 mL/분
- [0942] 전형적으로, 샘플을 100% MeOH 또는 100% DMSO에 용해시켰다.
- [0943] 일반적 절차
- [0944] 일반적 절차 A (SEM 보호)
- [0945] N₂하에 ℃로 냉각된 THF (10 부피) 중 벤즈이미다졸 또는 이미다졸 기질에 NaH (1.2 mol 당량, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 일부분씩 첨가하였다. 30 분 후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.2 mol 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 2M 수성 HCl로 켄칭한 후, EtOAc 및 물로 추가 회석하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하였다.
- [0946] 별법으로, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, THF를 진공하에 제거하고, 이어서 생성물을 CHCl₃ (x3)으로 추출하였다.
- [0947] 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하거나, 또는 적절한 경우 추가 정제없이 직접 사용하였다. 전형적으로, 치환된 벤즈이미다졸 및 이미다졸을 두 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다.
- [0948] 일반적 절차 B (Boc 보호)
- [0949] THF:H₂O (1:1) 중 아민 또는 헤테로사이클 출발 물질에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.5 mol 당량)에 이어서 1M 수성 NaOH (3.0 mol 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 진공하에 농축시킨 후, 추가의 물로 회석하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 생성물을 여과하고, 증발 건조시켜, 생성물을 수득하였다.
- [0950] 일반적 절차 C (스즈끼)
- [0951] 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드 (1 mol 당량), 아릴보론산 (또는 보론산 피나콜 에스테르) (1.5 mol 당량), Pd₂(dba)₃ (0.02 mol 당량) 및 S-Phos (0.08 mol 당량)를 공기하에 교반 막대를 갖춘 마이크로웨이브 반응 튜브에 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 2회 재충전하였다. 1,4-디옥산 (20 부피) 및 수성 K₃PO₄ (2M, 2 mol 당량)를 주사기로 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, CEM 디스커버리(Discovery) 마이크로웨이브로 120℃에서 40 분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O / CHCl₃으로 회석하고, 여과하고, 수성 층을 CHCl₃ (또는 CHCl₃ / ⁱPrOH, 2:1)으로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 정제용 LCMS 또는 SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리, 전형적으로 디클로로메탄/MeOH 중 2.0M NH₃; 97:3 → 95:5)로 정제하였다.
- [0952] 일반적 절차 D (SEM 탈보호)
- [0953] 약 15℃에서 유지된 MeOH (30-40 부피) 중 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸-보호된 기질의 교반 용액에 진한 수성

HCl (2 mL)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 Et₂O로의 연화처리, SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리) 또는 정제용 LCMS에 의해 정제하였다.

[0954] 일반적 절차 E (SEM 탈보호)

[0955] 약 15°C에서 유지하면서, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸-보호된 기질을 H₂O (3 부피) 및 HCl (1,4-디옥산 중 4M; 30 부피)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2 내지 3 시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축 건조시켰다. 생성물을 Et₂O로의 연화처리, SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리) 또는 정제용 LCMS에 의해 정제하였다.

[0956] 일반적 절차 F (SEM 탈보호)

[0957] 반응 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배한 것을 제외하고는 일반적 절차 D에 대한 것과 같다. 수성 층을 포화 수성 NaHCO₃으로 염기성화시킨 후, CHCl₃/¹PrOH (70:30)로 추출하였다. 유기 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 이어서 진공하에 증발시켰다. 생성물을 Et₂O로의 연화처리, SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리) 또는 정제용 LCMS에 의해 정제하였다.

[0958] 일반적 절차 G (Boc 탈보호)

[0959] BOC-보호된 기질에 HCl (1,4-디옥산 중 4 M, 0.1 M; 20 부피) 및 물 (2 부피)을 첨가하였다. 완료될 때까지 반응물을 실온에서 교반하고, 이어서 증발 건조시켜, 아민을 표제 화합물로서 HCl 염으로 수득하였다. 필요한 경우, 생성물을 Et₂O로의 연화처리, SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리) 또는 정제용 LCMS에 의해 추가 정제하였다.

[0960] 일반적 절차 K (메탄술포네이트 염 형성)

[0961] 0°C로 냉각하면서, 기질을 THF (20 부피)에 용해시키고, 여기에 메탄술포산 (THF 중 1M, 1 mol 당량)을 첨가하였다. 생성된 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 생성물이 침전되지 않는 경우, 혼합물을 증발 건조시키고, 생성물 Et₂O로 세척하였다.

[0962] 일반적 정제 방법

[0963] 최종 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 또는 질량 지정 액체 크로마토그래피 (LCMS)로 정제하였다. 전형적으로, 이동상으로서 1→10% MeOH/디클로로메탄 또는 1→10% MeOH/EtOAc를 사용하여 SiO₂ 크로마토그래피를 수행하였다. 짧은 체류 시간을 갖는 최종 생성물을 위해, 2M NH₃ / MeOH를 극성 용리액으로서 사용하였다. 보다 긴 체류 시간을 갖는 화합물을 위해, EtOAc/헥산을 이동상으로서 사용하였다. LCMS의 경우, 생성물을 사용된 이동상에 따라 유리 염기, 포르메이트 염 또는 트리플루오로아세테이트 염으로서 단리하였다. 필요에 따라, 최종 화합물을 유리 염기 또는 다른 염 형태로 임의로 전환시킬 수 있었다.

[0964] ¹H NMR

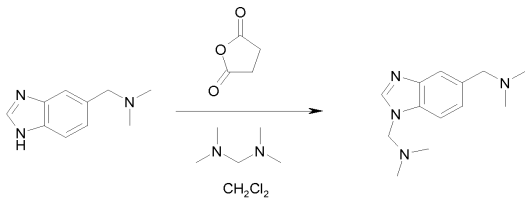
[0965] 두 회전 이성질체의 존재로 인해 최종 화합물의 ¹H NMR 스펙트럼은 복잡하였다. 가능한 경우, 각각의 회전 이성질체로부터의 신호를 분리하여 인용하였다. 그러나 전형적으로, 상이한 회전 이성질체로부터의 신호가 일치하기 때문에 'm' (다중선)으로서 표시하였다.

[0966] 중간체의 제조

[0967] 실시예 1 내지 47에 합성 중간체의 제조를 기재하였다.

[0968] 실시예 1

[0969] 1-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-5-일메틸)-디메틸-아민



[0970]

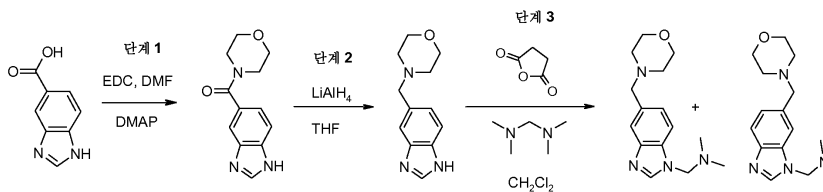
[0971] 실온에서, (1H-벤조이미다졸-5-일메틸)-디메틸-아민 (500 mg, 2.89 mmol), 테트라메틸디아미노메탄 (324 mg, 3.18 mmol), K₂CO₃ (438 mg, 3.18 mmol)을 디클로로메탄 (15 mL) 중에서 교반하였다. 숙신산 무수물 (318 mg, 3.18 mmol)을 첨가하고, 추가로 1 시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 혼합물을 6N 수성 NaOH 15 ml에 붓고, 용액을 10 분 동안 격렬하게 교반하였다.

[0972] 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 오일로 농축시켰다. 오일을 톨루엔에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 증발 건조시켜, 생성물을 무색 오일 (470 mg)로서 수득하였다.

[0973] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.92 (1H, s), 7.74 (0.5H, d), 7.70 (0.5H, s), 7.48-7.44 (1H, m), 7.33 (0.5H, dd), 7.23 (0.5H, d), 4.85 (2H, s), 3.57 (2H, d), 2.36 (6H, s), 2.27 (6H, s).

[0974] 실시예 2

[0975] 디메틸-(5-모르폴린-4-일메틸-벤조이미다졸-1-일메틸)-아민 (상응하는 위치이성질체와의 혼합물로서)



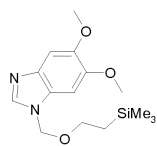
[0976]

[0977] 단계 1: 실온에서, DMF (60 mL) 중 1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (10 g, 61.7 mmol), 모르폴린 (7.55 mL, 86.3 mmol), 에틸디이소프로필아민 (16.1 mL, 92.5 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (380 mg, 3.08 mmol)의 교반 용액에 EDC (12.4 g, 64.8 mmol)를 단일 분량으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 생성물을 아세토니트릴 (70 mL)로부터 재결정화에 의해 정제하여, (1H-벤조이미다졸-5-일)-모르폴린-4-일-메타논 (8.7 g)을 수득하였다.

[0978] 단계 2: 0°C에서, THF (60 mL) 중 (1H-벤조이미다졸-5-일)-모르폴린-4-일-메타논 (1 g, 4.32 mmol)의 교반 용액에 LiAlH₄ (THF 중 2M; 4.32 mL, 8.65 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 2 시간 동안 실온으로 가온하였다. 혼합물을 다시 0°C로 냉각시킨 후, H₂O (0.328 mL)에 이어서 15% 수성 NaOH 용액 (0.328 mL), 최종적으로 H₂O (3 x 0.328 mL)를 첨가하여 쉐킷하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 밤새 정치시켰다. 혼합물을 THF로 희석하고, 여과하고, 진공하에 농축시키고, SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, 5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸 (838 mg)을 수득하였다. 실시예 1에 대해 기재된 절차를 반복하여 단계 3을 수행한 후, 표제 화합물을 두 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0979] 실시예 3

[0980] 5,6-디메톡시-1-프로폭시메틸-1H-벤조이미다졸



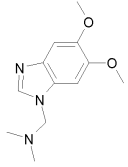
[0981]

[0982] 표제 화합물을 일반적 절차 A (SEM 보호)에 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[0983] MS(ESI) m/z 309 (M+H)⁺

[0984] 실시예 4

[0985] (5,6-디메톡시-벤조이미다졸-1-일메틸)-디메틸-아민



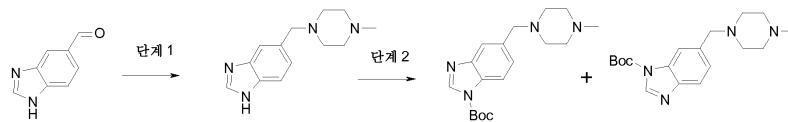
[0986]

[0987] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[0988] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.81 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.07-6.92 (1H, m), 4.79 (2H, s), 3.96 (6H, s), 2.36 (6H, s).

[0989] 실시예 5

[0990] 5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-벤조이미다졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)



[0991]

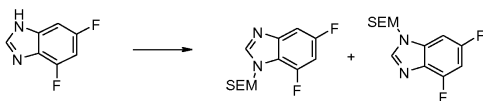
[0992] 단계 1: DMF:AcOH (10:1, 10 mL) 중 1H-벤조이미다졸-5-카르보알데히드 (0.50 g, 3.4 mmol), 1-메틸피페라진 (0.42 mL, 3.8 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.16 mg, 3.8 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 이어서 물 및 THF (약 1:1)로 희석하였다.

[0993] 단계 2를, 상기 용액을 사용하여, 일반적 절차 B (BOC 보호)에 기재된 절차에 따라 수행하였다. 표제 화합물을 두 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0994] MS(ESI) m/z 331 (M+H)⁺.

[0995] 실시예 6

[0996] 5,7-디플루오로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸 (상응하는 위치이성질체와의 혼합물로서)

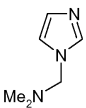


[0997]

[0998] 화합물을 일반적 절차 A (SEM 보호)에 따라 제조하였다.

[0999] 실시예 7

[1000] 이미다졸-1-일메틸-디메틸-아민



[1001]

[1002] 실온에서, 이미다졸 (5 g, 73.5 mmol) 및 디메틸아민 히드록로라이드 (6 g, 73.5 mmol)를 물 (12.5 mL) 중에서도 교반하였다. 진한 수성 HCl을 첨가하여 용액을 pH 5로 점차 산성화시켰다. 포름알데히드의 용액 (물 중 37%; 6.05 mL, 80.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 정치시켰다. 이어서, 과량의 20% KOH 용액 (약 40 mL)을 사용하여 이를 염기성화시키고, K₂CO₃ (약 6 g)을 첨가하여 유기부를 염석시켰다. 상기 혼합물을

CHCl₃ (3 x 40 mL)으로 추출하고, 무수 K₂CO₃ 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 물질 (약 12 g)을 감압하에 증류하여 (0.1 mbar에서 bp = 63°C), 이미다졸-1-일메틸-디메틸-아민을 무색 오일 (6.1 g, 66%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.51 (1H, s), 7.02 (2H, bs), 4.67 (2H, s), 2.29 (6H, s).

[1003]

[1004] 실시예 8

[1005] [1-(1-디메틸아미노메틸-1H-이미다졸-4-일메틸)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민

[1006]

알데히드 (0.5 g, 1 당량), 아민 (1.2 당량), AcOH (1.2 당량)를 THF (10 ml/mmol) 중에서 2 시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃ (4 당량)을 첨가하고, 72 시간 동안 교반을 계속하였다. 과량의 AcOH/MeOH를 첨가하여 반응물을 쉐킷하고, 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 0.4 M NH₃/MeOH로 용리하면서 SCX 칼럼을 통해 통과시켜, 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 AcOEt에 용해시키고, 여과하고, 여과물을 증발시켜, 생성물을 무색 액체 (0.99 g)로서 수득하였다. 이를 다음 단계에 추가 정제없이 직접 사용하였다.

[1008] 실시예 1에 대해 기재된 절차를 반복하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1009] 실시예 9

[1010] 1-메틸-4-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-일]-1H-피라졸 (5-위치이성질체와의 혼합물로서)

[1011]

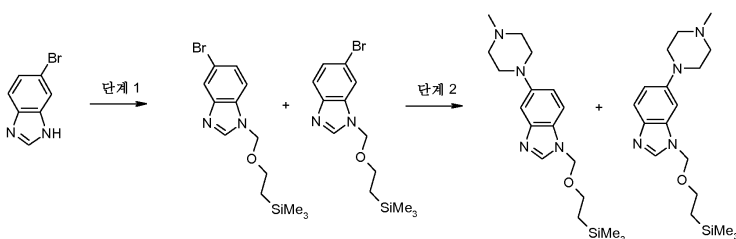
일반적 절차 A (SEM 보호)에 따라, 4-요오도-1H-이미다졸 (500 mg, 2.58 mmol)을 사용하여 4-요오도-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸 생성물 (462 mg 및 305 mg)을 (5-위치이성질체와의 혼합물로서) 제조하였다.

[1013] 3개의 별개의 시험관에서, 2M 수성 K₃PO₄ (2 mol 당량; 0.30 mL) 및 1,4-디옥산 (0.6 mL) 중 4-요오도-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸 (100 mg, 0.308 mmol), 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸)-1,3,2-디옥사보롤란-2-일-1H-피라졸 (97 mg, 0.463 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.0 mg, 0.003 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (5.0 mg, 0.012 mmol)의 현탁액을 질소로 탈기시켰다. 각각의 시험관을 80°C에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 반응으로 가열하였다. 합한 반응물을 H₂O 및 CHCl₃으로 희석하고, 여과하고, CHCl₃ (x3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 (5-위치이성질체와의 혼합물로서) 수득하였다 (88 mg).

[1014] 실시예 10

[1015] 6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸 (5-위치이성질체와의 혼합물로서)

[1016]



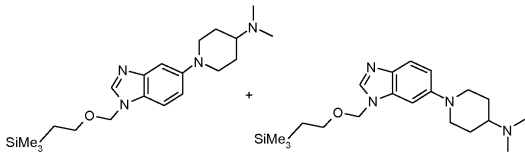
[1017] 단계 1: 일반적 절차 A (SEM 보호)에 따라, 6-브로모-1H-벤조이미다졸 (3.00 g, 15.2 mmol)을 사용하여 6-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸 (5-위치이성질체와의 혼합물로서) 수득하였다 (4.47 g).

[1018] 단계 2. (부흐발트(Buchwald) 커플링): 마이크로웨이브 반응 바이알에서, 2-메틸-프로판-2-올 (1.5 mL) 중 6-브로모-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸 (500 mg, 1.53 mmol), 1-메틸-피페라진 (0.203 mL, 1.83 mmol), Pd₂(dba)₃ (0) (14 mg, 0.015 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐 (36 mg, 0.076 mmol) 및 NaO^tBu (206 mg, 2.14 mmol)의 현탁액을 질소로 탈기시켰다. 반응물을 100°C에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 반응으로 가열하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, 2M 수성 HCl을 첨가하여 산성화시키고, EtOAc와 함께 교반한 후, 여과하였다. 이어서, EtOAc 층을 H₂O (x3)로 추출하였다. 합한 수성 분획을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, 이어서 CHCl₃ / ⁱPrOH (2:1) (x3)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (387 mg)을 수득하였다.

[1019] 실시예 11

[1020] 디메틸-1-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-벤조이미다졸-5-일]-피페리딘-4-일}-아민 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)

[1021]



[1022] 표제 화합물을 실시예 10에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다.

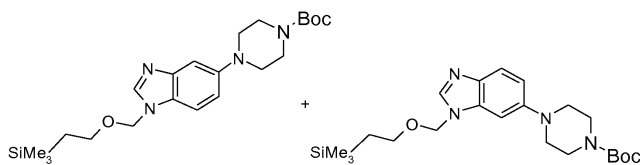
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91 (0.5H, s), 7.85 (0.5H, s), 7.68 (0.5H, d), 7.42 (0.5H, d), 7.34 (0.5H, d), 7.11-6.99 (1.5H, m), 5.52-5.46 (2H, m), 3.74 (2H, t), 3.57-3.45 (2H, m), 2.87-2.70 (2H, m), 2.70-2.53 (1H, m), 2.49 (6H, s), 2.17-2.06 (2H, m), 1.90-1.74 (2H, m), 0.97-0.84 (2H, m), -0.04 (9H, s).

[1023]

[1024] 실시예 12

[1025] 4-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-피페라진-1-카복실산-tert-부틸 에스테르 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)

[1026]

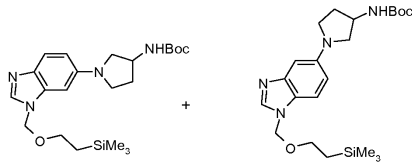


[1027] 표제 화합물을 실시예 10에 기재된 절차에 따라 수득하였다.

[1028] MS(ESI) *m/z* 433.2 (M+H)⁺

[1029] 실시예 13

[1030] 1-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (6-위치이성질체와의 혼합물로서).



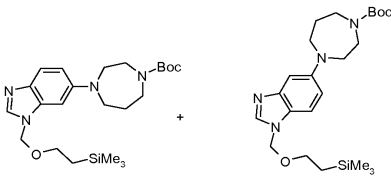
[1031]

[1032] 표제 화합물을 실시예 10에 기재된 절차에 따라 수득하였다.

[1033] MS(ESI) m/z 433.2 (M+H)⁺

[1034] 실시예 14

[1035] 4-[1-(2-실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)



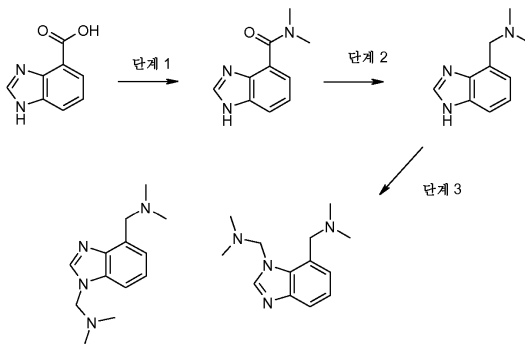
[1036]

[1037] 표제 화합물을 실시예 10에 기재된 절차에 따라 수득하였다.

[1038] MS(ESI) m/z 447.2 (M+H)⁺

[1039] 실시예 15

[1040] (1-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-4-일메틸)-디메틸-아민 (7-위치이성질체과의 혼합물로서)



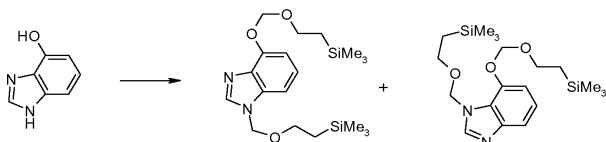
[1041]

[1042] 단계 1: 실온에서, DMF (5.0 mL) 중 1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 히드록로라이드 (1 g, 5.04 mmol), 디메틸아민 (THF 중 2M; 3.78 mL, 7.55 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (3.51 mL, 20.1 mmol)의 교반 용액에 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 (1.95 g, 5.14 mmol)를 단일 분량으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 Et₂O로 연화처리하여, 1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 디메틸아מיד (730 mg)를 수득하였다.

[1043] 단계 2 및 3: 표제 화합물을 실시예 2, 단계 2에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[1044] 실시예 16

[1045] 4-(2-트리메틸실라닐-에톡시메톡시)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸 (7-위치이성질체과의 혼합물로서)



[1046]

[1047] 실온에서, THF (13 mL) 중 1H-벤조이미다졸-4-올 (440 mg, 3.28 mmol)의 교반 현탁액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액; 276 mg, 6.89 mmol)를 3번으로 나누어 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 이를 30 분 동안 65°C로 가열하였다. THF를 제거하고, DMF (10 mL)로 대체하고, 혼합물을 30 분 동안 65°C로 가온하였다. 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.19 mL, 6.72 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. H₂O 및 Et₂O를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 Et₂O (x3)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 Et₂O로 연화처리하여, 표제 화합물 (177 mg)을 수득하였다.

[1048] 실시예 17

[1049] 메틸-{1-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-4-일]-에틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르 및 메틸-{1-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-벤조이미다졸-4-일]-에틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르.

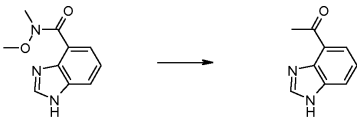
[1050] 단계 1.



[1051]

[1052] 실온에서, DMF (10 mL) 중 1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 히드록로라이드 (2.0 g, 10.1 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 (1.47 g, 15.1 mmol) 및 에틸다이소프로필아민 (7.02 mL, 40.3 mmol)의 교반 용액에 O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트 (3.90 g, 10.3 mmol)를 단일 분량으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. SiO₂ 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 EtOAc로 연화처리하여, 1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메톡시-메틸-아미드 (945 mg)를 수득하였다.

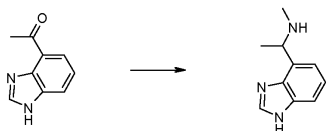
[1053] 단계 2.



[1054]

[1055] -78°C에서, THF (36 mL) 중 1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메톡시-메틸-아미드 (742 mg, 3.62 mmol)의 교반 용액에 MeLi (1.6M; 2.49 mL, 3.98 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 추가로 1.0 mol 당량의 MeLi (2.3 mL)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가로 2 시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 충분한 물을 첨가하여 모든 고체를 용해시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 CHCl₃ (x3)으로 추출하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 백색 고체를 수득하였다. EtOAc (5 mL)로 연화처리한 후, 여과에 의해 수집하고, 4:1 Et₂O/EtOAc (5 mL)로 세척하여, 1-(1H-벤조이미다졸-4-일)-에타논 (487 mg)을 수득하였다.

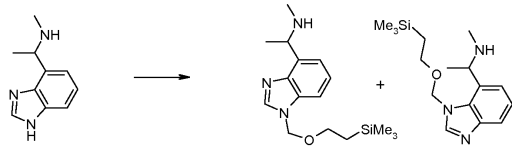
[1056] 단계 3.



[1057]

[1058] MeOH (2.7 mL) 중 1-(1H-벤조이미다졸-4-일)-에타논 (72 mg, 0.449 mmol), 메틸아민 (THF 중 2M ; 2.25 mL, 4.50 mmol) 및 1,4-디옥산 중 HCl (4M; 0.337 mL, 1.35 mmol)의 용액을 실온에서 3 일 동안 교반한 후, 이를 0°C로 냉각시키고, NaBH₄ (20 mg, 0.539 mmol)를 단일 분량으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 MeOH로 희석하고, 1 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, [1-(1H-벤조이미다졸-4-일)-에틸]-메틸-아민 (46 mg)을 수득하였다.

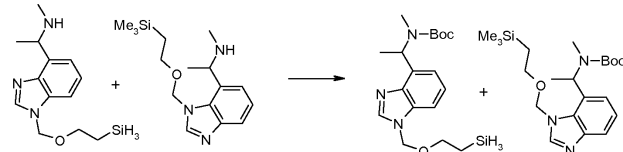
[1059] 단계 4.



[1060]

[1061] 일반적 절차 A (SEM 보호)에 따라, [1-(1H-벤조이미다졸-4-일)-에틸]-메틸-아민 (167 mg, 1.25 mmol)을 사용하여, SEM-보호된 생성물 (222 mg)을 (두 위치이성질체의 혼합물로서) 수득하였다.

[1062] 단계 5

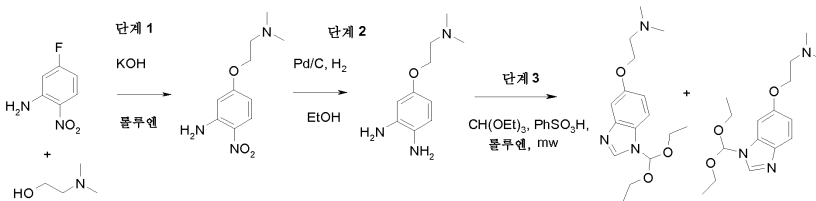


[1063]

[1064] 일반적 절차 B (BOC 보호)에 따라, 표제 화합물을 (220 mg, 0.727 mmol) 수득하였다.

[1065] 실시예 18

[1066] [2-(1-디에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일옥시)-에틸]-디메틸-아민 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)



[1067]

[1068] 단계 1: 3-플루오로-6-니트로아닐린 (0.7 g, 4.48 mmol) 및 N,N-디메틸에탄올아민 (1.34 mL, 13.45 mmol)을 톨루엔 (5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0°C에서 냉각시키고, 미세하게 분쇄된 KOH (1.258 g, 22.4 mmol)를 교반 중인 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, H₂O (30 mL)로 희석하고, 이어서 CHCl₃ (3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. SiO₂ 크로마토그래피 (0% → 10% MeOH 중 2.0M NH₃ / 디클로로메탄)로 정제하여, 5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-니트로-페닐아민을 암색 오일 (0.665 g, 90%)로서 수득하였다.

[1069] MS(ESI) *m/z* 226.0 (M+H)⁺

[1070] 단계 2: 5-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-니트로-페닐아민 (0.85 g, 3.77 mmol)을 EtOH에 용해시키고, H₂의 분위기 하에 6 시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하였다. 진공하에 증발시켜, 4-(2-디메틸아미노-에톡시)-벤젠-1,2-디아민을 암황색 오일 (0.665 g, 90%)로서 수득하였다.

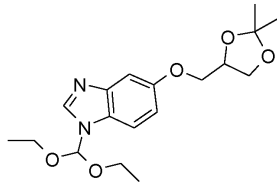
[1071] MS(ESI) *m/z* 196.0 (M+H)⁺

[1072] 단계 3: 4-(2-디메틸아미노-에톡시)-벤젠-1,2-디아민 (0.36 g, 1.84 mmol)으로부터 출발하여, 실시예 102 (방법 1) 단계 3에 대해 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 두 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 반응물을 120°C에서 30 분 동안 마이크로웨이브 오븐에서 가열하여 완료에 이른 것은 제외한다. 이어서, 용매를 진공하에 완전히 제거하고, 생성물을 추가 정제없이 직접 사용하였다.

[1073] MS(ESI) *m/z* 206.0 (M - CH(OEt)₂)⁺

[1074] 실시예 19.

[1075] 1-디에톡시메틸-5-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-1H-벤조이미다졸



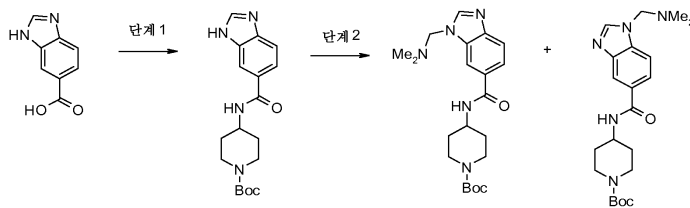
[1076]

[1077] 화합물을 실시예 18에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[1078] MS(ESI) m/z 249.0 (M - CH(OEt)₂)⁺.

[1079] 실시예 20

[1080] 4-[(3H-벤조이미다졸-5-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)



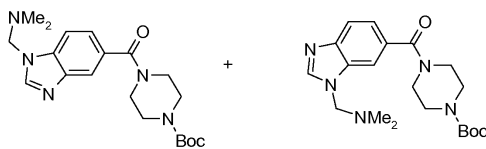
[1081]

[1082] 단계 1 (아미드 커플링): 디클로로메탄 (11 mL) 중 5-벤조이미다졸 카르복실산 (0.50 g, 3.1 mmol), EDC.HCl (0.72 g, 3.7 mmol) 및 HOBt (0.58 mg, 3.7 mmol)를 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 4-아미노-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.70 g, 3.4 mmol) 및 DIPEA (0.59 ml, 3.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공하에 증발시켜, 3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드를 수득하였다.

[1083] 단계 2: 이어서, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 반복하여 수득하였다.

[1084] MS(ESI) m/z 343 (M-H)⁺

[1085] 실시예 21. 4-(3-디메틸아미노메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6-위치이성질체와의 혼합물로서)

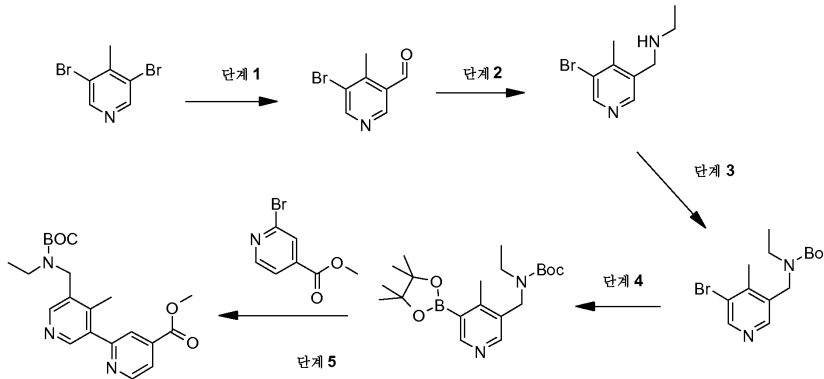


[1086]

[1087] 화합물을 실시예 20에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[1088] 실시예 22

[1089] 5'-[(tert-부톡시카르보닐-에틸-아미노)-메틸]-4'-메틸-[2,3']비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르



[1090]

[1091] 단계 1: THF (300 mL) 중 2,6-디브로모톨루엔 (9.8 g, 39 mmol)을 N₂ 하에 교반한 후, -100℃ (에테르/액체 N₂)로 냉각시켰다. 이어서, n-BuLi (16.4 mL, 41 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 적가하고, 5 분 동안 교반한 후, DMF (4.5 mL, 58.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가로 20 분 동안 교반하고, 이어서 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 퀘칭하고, 실온으로 가온하였다. 반응물을 물로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH를 pH 7 내지 8로 조정하였다. 혼합물을 진공하에 증발시켜 THF를 제거하고, 이어서 생성물을 Et₂O (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 생성물을 여과하고, 진공하에 증발시켜, 5-브로모-4-메틸-피리딘-3-카르브알데히드를 무색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[1092] 단계 2: 실온에서, 건조 MeOH (150 mL) 중 5-브로모-4-메틸-피리딘-3-카르브알데히드 (6.7 g, 16.9 mmol)에 에틸아민 (51 mL, 101 mmol; MeOH 중 2 M 용액)을 대략 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30 분 동안 교반하자, 이민이 형성되었다.

[1093] MeOH (30 mL) 중 NaCNBH₃ (0.80 g, 18.5 mmol)의 용액에 무수 ZnCl₂ (1.2 g, 9.1 mmol)를 첨가하고 (실온에서) 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 NaCNBH₃/ZnCl₂ 용액을 앞서 형성된 이민 용액에 적가하였다. 이어서, HCl (1,4-디옥산 중 4 M)을 사용하여 합한 혼합물을 pH 4로 산성화시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. NaHCO₃ (포화 수성)을 사용하여 수성 층을 pH 약 9로 조정한 후, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 이어서 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, (5-브로모-4-메틸-피리딘-3-일메틸)-에틸-아민을 수득하였다.

[1094] 단계 3: 화합물을 일반적 절차 B (BOC 보호)에 따라 제조하였다.

[1095] 단계 4: (5-브로모-4-메틸-피리딘-3-일메틸)-에틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (8.0 g, 19 mmol)에 비스(피나콜레이트)디보론 (7.4 g, 29 mmol), KOAc (5.7 g, 58 mmol) 및 무수 DMSO (30 mL)를 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 이어서 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.71 g, 0.97 mmol)을 첨가하였다. 완료될 때까지 반응물을 100℃로 가열하였다. 물을 첨가하고 디에틸 에테르 (x5)로 추출하여 반응물을 후처리하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 이어서 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, 에틸-[4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.3 g)를 수득하였다.

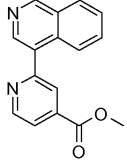
[1096] 단계 5: 에틸-[4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.5 g, 5.1 mmol) 및 2-브로모-이소니코틴산 메틸 에스테르 (1.3 g, 6.1 mmol)를 1,4-디옥산 (25 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물에 K₃PO₄·3H₂O (0.90 g, 4.52 mmol, 물 중 1 M)를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 탈기시키고, PdCl₂(PPh₃)₂ (72 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3 시간 동안 60℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 유기 용매를 제거한 후, 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시

키고 (MgSO₄), 이어서 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (1.36 g)을 수득하였다.

[1097] *m/z* 386 (M+H)⁺

[1098] 실시예 23

[1099] 2-이소퀴놀린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르



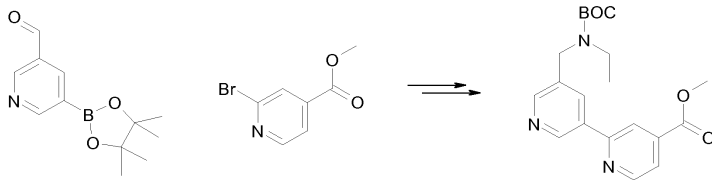
[1100]

[1101] 2-브로모니코틴산 메틸 에스테르 (30 g, 111 mmol), 이소퀴놀린-4-보론산 (20 g, 92.6 mmol), 1,4-디옥산 (770 mL) 및 3M 수성 K₃PO₄ (35 mL, 105 mmol)를 함께 교반하였다. 용기를 배기시키고, 질소로 수 회 플라싱하여 산소를 제거하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (1.62 g, 1.85 mmol)를 첨가하고, 용기 및 교반 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 원래 부피의 50%로 농축시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 '부틸메틸에테르 (220 mL) 중에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 빙조에서 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하자, 상기 시점 후에 생성물이 백색 고체로서 침전되었다. 생성물을 수집하고, 건조시켜, 이소퀴놀린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르 (4.97 g, 16%) (2개 수확물을 합함)를 수득하였다.

[1102] [M+H]⁺:264.7.

[1103] 실시예 24

[1104] 5'-[(tert-부톡시카르보닐-에틸-아미노)-메틸]-[2,3']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르



[1105]

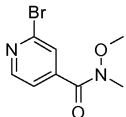
[1106] 실시예 23에 대해 기재된 절차를 반복하여, 2-브로모니코틴산 메틸 에스테르 및 5-포르밀 피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르를 사용함으로써 5'-포르밀-[2,3']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[1107] 이어서, 실시예 22 단계 2 (환원성 아민화)에 대해 기재된 절차를 반복한 후, 일반적 절차 B (BOC 보호)에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[1108] MS(ESI) *m/z* 372 (M+H)⁺

[1109] 실시예 25 (방법 1)

[1110] 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드



[1111]

[1112] 2-브로모-이소니코틴산 (0.5 g, 2.47 mmol)을 건조 THF (10 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-4,6-디메톡시 [1,3,5] 트리아진 (0.77 g, 4.4 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.96 g, 0.74 mmol)을 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반한 후, N,O-디메틸 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.241 g, 2.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 16 시간 동안 교반하고, 이어서 물 (15 mL)로 희석하였다. 이어서, 수성 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 Na₂CO₃, 1N 수성 HCl에 이어서 염수로 연속적으로 세척하였다.

유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 이어서 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (EtOAc/헥산; 2:1로 용리)로 정제하여 생성물을 수득하였고, 이어서 이를 Et₂O 중에 현탁시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공하에 증발시켜, 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (0.342 g, 56%)를 수득하였다.

[1113] MS(ESI) *m/z* 244.9 (M+H)⁺

[1114] 실시예 25 (방법 2)

[1115] 0°C에서, DMF (150 mL) 중 2-브로모이소니코틴산, (25.2 g, 124 mmol), HOBt (20.2 g, 149 mmol) 및 O,N-디메틸-히드록실아민 히드로클로라이드 (14.6 g, 149 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (26.0 mL, 149 mmol)을 첨가하였다. 이어서, EDC (28.6 g, 149 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 빙냉수 (500 mL)에 붓고, 생성된 용액을 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 (2 x 200 mL), 0.5 M HCl (200 mL), 포화 NaHCO₃ 용액, 염수 (200 mL)로 세척하고, 이어서 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공하에 증발시켜, 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (23 g, 75%)를 수득하였다.

[1116] 하기 6개의 화합물을 실시예 25 방법 1에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

실시예	구조	MS(ESI) <i>m/z</i>	실시예	구조	MS(ESI) <i>m/z</i>
26		263.1 [M+H] ⁺	29		248.0 [M+H] ⁺
27		243.1 [M+H] ⁺	30		325.9 [M+H] ⁺
28		232.1 [M+H] ⁺	31		200.0 [M+H] ⁺

[1117]

[1118] 실시예 26: N-메톡시-N-메틸-3-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤즈아미드

[1119] 실시예 27: N-메톡시-N-메틸-2-페닐-이소니코틴아미드

[1120] 실시예 28: N-메톡시-N-메틸-3-(2H-피라졸-3-일)-벤즈아미드

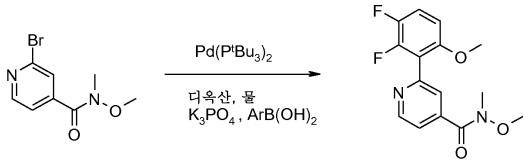
[1121] 실시예 29: 실시예 N-메톡시-N-메틸-3-티오펜-2-일-벤즈아미드

[1122] 실시예 30: 3-클로로-5-요오도-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[1123] 실시예 31: 3-클로로-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[1124] 실시예 32

[1125] 2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드



[1126]

[1127] 1,4-디옥산 (40 mL) 중 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (실시예 25, 방법 2 이용) (3.0 g, 12.2 mmol), 2,3-디플루오로-6-메톡시페닐보론산 (4.6 g, 24.4 mmol) 및 2M 수성 K₃PO₄ (15 mL, 30.6 mmol)를 함유하는 플라스크를 연속적으로 배기시키고, 질소로 플러싱하였다. 이어서, Pd(P^tBu₃)₂ (268 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 이어서 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (30→100% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여, 표제 화합물 (0.856 g, 23%)을 수득하였다.

[1128]

MS(ESI) *m/z* 309 (M+H)⁺

[1129]

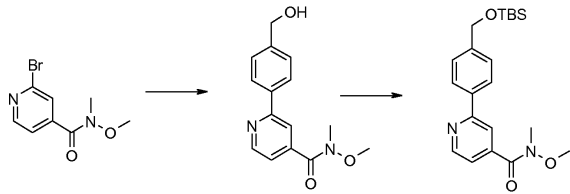
하기 화합물을 실시예 32에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다. 적절한 경우, 방법에 관한 추가 언급을 강조하였다.

실시예	구조		추가 주석
33		2-(2,6-디플루오로-페닐)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드	
34		2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드	
35		N-메톡시-2-(2-메톡시-페닐)-N-메틸-이소니코틴아미드	실시예 35에 대해 Pd(P ^t Bu ₃) ₂ 대신에 Pd ₂ (dba) ₃ 을 사용함
36		N-메톡시-N-메틸-2-페닐-이소니코틴아미드	
37		2-(3,5-디메틸-이소자졸-4-일)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드	실시예 37에 대해 Pd(P ^t Bu ₃) ₂ 대신에 Pd ₂ (dba) ₃ 을 사용함

[1130]

[1131] 실시예 38

[1132] N-메톡시-N-메틸-2-(4-트리부틸실라닐옥시메틸-페닐)-이소니코틴아미드



[1133]

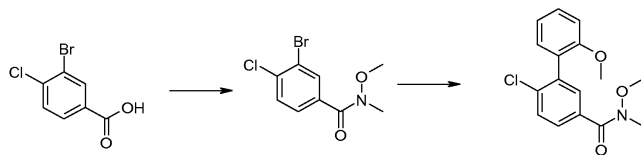
[1134] 단계 1.

[1135] 실시예 32에 기재된 절차에 따라, 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 및 4-히드록시메틸 페닐 보론산으로부터 출발하여 [단, Pd(P^tBu₃)₂ 대신에 Pd₂(dba)₃ 사용], 단계 1에서 2-(4-히드록시메틸-페닐)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드를 수득하였다.

[1136] 디클로로메탄 (1.5 mL) 중 2-(4-히드록시메틸-페닐)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (206 mg, 0.76 mmol)의 용액에 이미다졸 (57 mg, 0.83 mmol) 및 TBSCl (126 mg, 0.83 mmol)를 첨가하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피 (30→60% EtOAc/헥산으로 용리)로 정제하여, 표제 화합물 (264 mg)을 수득하였다.

[1137] 실시예 39

[1138] 6-클로로-2'-메톡시-비페닐-3-카르복실산 메톡시-메틸-아미드.



[1139]

[1140] 단계 1.

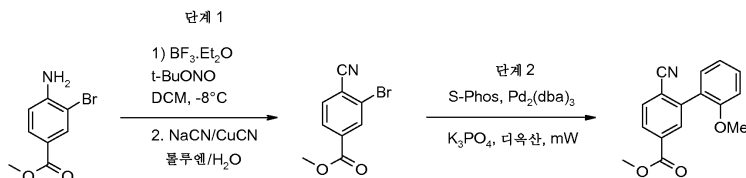
[1141] 실시예 17 단계 1에 대해 기재된 절차에 따라, 3-브로모-4-클로로-벤조산 (5.0 g, 21.2 mmol)을 사용하여, 3-브로모-4-클로로-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드 (5.86 g)를 수득하였다.

[1142] 단계 2.

[1143] 실시예 38에 대해 기재된 절차를 반복하여 (단, Pd(P^tBu₃)₂ 대신에 Pd(PPh₃)₄를, 2M K₃PO₄ 대신에 2M Na₂CO₃을 사용함), 표제 화합물을 제조하였다.

[1144] 실시예 40

[1145] 6-시아노-2'-메톡시-비페닐-3-카르복실산 메틸 에스테르



[1146]

[1147] 단계 1: 메틸 4-아미노-3-브로모 벤조에이트 (0.5 g, 2.17 mmol)를 건조 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 용액을 -10°C로 냉각시켰다. BF₃·Et₂O의 용액 (0.41 ml, 3.26 mmol)에 이어서 tert-부틸 니트라이트 (0.32 mL, 2.72 mmol)를 혼합물에 적가하였다. 매우 농밀한 용액이 실온에 이르도록 하고, 이어서 헥산 (10 mL)으로 희석하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 다시 세척하였다. 이를, 5°C에서 H₂O/톨루엔 (2:1; 3 mL) 중 NaCN (0.32 g, 6.52 mmol) 및 CuCN (0.233 g, 2.61 mmol)의 용액을 함유하는 플라스크에 신속하게 옮기고, 상기 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물이 실온에 이르도록 하고, 최종적으로 이를 60°C에

서 추가로 25 분 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (15 mL) 및 EtOAc (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공하에 제거하였다. 헥산/EtOAc로부터의 재결정화로, 3-브로모-4-시아노-벤조산 메틸에스테르를 회색 고체 (0.213 g, 41%)로서 수득하였다.

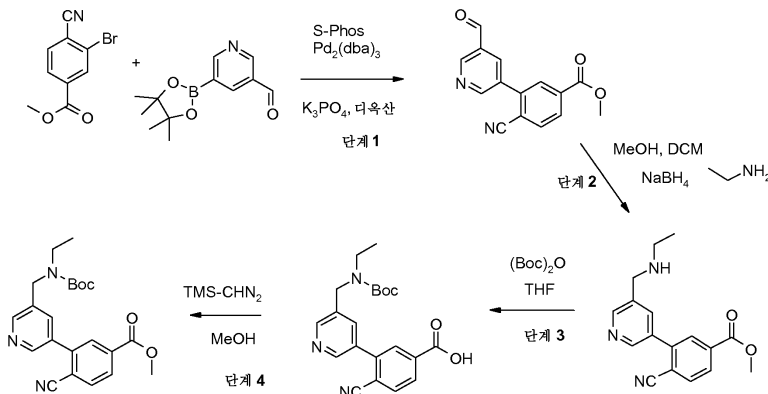
[1148] ¹H NMR (400 MHz, d₆-아세톤): 8.35 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 3.97 (3H, s).

[1149] 단계 2: 일반적 절차 C (스즈끼)에 기재된 절차에 따라, 3-브로모-4-시아노-벤조산 메틸에스테르 (0.205 g, 0.85 mmol) 및 2-메톡시 페닐 보론산 (0.156 g, 1.02 mmol)을 사용하여, SiO₂ 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 6:1) 후에 표제 화합물 (0.170 g, 62%)을 수득하였다.

[1150] MS(ESI) m/z 268.0 (M+H)⁺

[1151] 실시예 41

[1152] 3-{5-[(tert-부톡시카르보닐-에틸-아미노)-메틸]-피리딘-3-일}-4-시아노-벤조산 메틸 에스테르



[1153]

[1154] 단계 1: 일반적 절차 C (스즈끼)에 대한 일반적 절차에 따라, 3-브로모-4-시아노-벤조산 메틸에스테르 (0.5 g, 2.08 mmol) 및 5-포르밀 피리딘-3-피나콜 보란 (0.583 g, 2.5 mmol)을 사용하여, 4-시아노-3-(5-포르밀-피리딘-3-일)-벤조산 메틸 에스테르 (0.455 g, 80%)를 수득하였다.

[1155] MS(ESI) m/z 267.0 (M+H)⁺.

[1156] 단계 2: 4-시아노-3-(5-포르밀-피리딘-3-일)-벤조산 메틸 에스테르 (0.445 g, 1.67 mmol)를 MeOH/디클로로메탄 (1:1; 8 mL) 중에 현탁시키고, 에틸아민의 용액 (MeOH 중 2M; 1.25 mL, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, NaBH₄ (76 mg, 2.01 mmol)를 10 분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 2 시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후, 반응물을 물 1 mL로 킨칭하였다. 용액을 진공하에 그의 원래 부피의 1/3로 농축시키고, 이어서 이를 H₂O 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc (x2)로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여, 4-시아노-3-(5-에틸아미노메틸-피리딘-3-일)-벤조산 메틸 에스테르를 황색 오일 (0.353 g, 72%)로서 수득하였다.

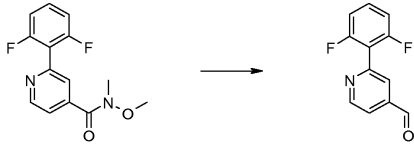
[1157] MS(ESI) m/z 296.0 (M+H)⁺.

[1158] 단계 3 및 4: 일반적 절차 B (BOC 보호)에 따라, 4-시아노-3-(5-에틸아미노메틸-피리딘-3-일)-벤조산 메틸 에스테르 (0.334 g, 1.13 mmol)를 사용하여, 3-{5-[(tert-부톡시카르보닐-에틸-아미노)-메틸]-피리딘-3-일}-4-시아노-벤조산을 정량적 수율로 수득하였다. MeOH 중 TMS-디아조메탄을 사용하여 에스테르화시켜, 표제 화합물 (97 mg, 30%)을 수득하였다.

[1159] MS(ESI) m/z 396.0 (M+H)⁺.

[1160] 실시예 42

[1161] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-카르브알데히드

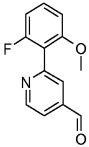


[1162]

[1163] -78℃에서, 톨루엔 (1.2 mL) 중 2-(2,6-디플루오로-페닐)-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (실시예 33) (268 mg, 0.963 mmol)의 교반 용액에 DIBAL (톨루엔 중 1M; 1.01 mL, 1.01 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 0℃로 가온하고, 1M 수성 HCl을 첨가하여 반응물을 토크닝하였다. 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 사용하여 혼합물을 중화시키고, 이어서 CHCl₃ (x3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (127 mg)을 수득하였다.

[1164] 실시예 43

[1165] 2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-카르브알데히드

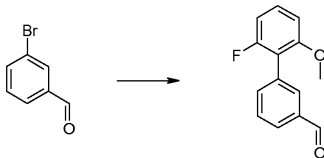


[1166]

[1167] 화합물을 실시예 42에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[1168] 실시예 44

[1169] 6'-플루오로-2'-메톡시-비페닐-3-카르브알데히드.



[1170]

[1171] 화합물을 실시예 32에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

[1172] 실시예 45 내지 47

[1173] 이를, 일반적 절차 C (스즈끼)에 따라 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 및 적절한 헤테로아릴 브로마이드로부터 출발하여 제조하였다.

실시예	45	46	47
구조			
명칭	4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조산 메틸 에스테르	4-시아노-3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르	4-시아노-3-피리딘-3-일-벤조산 메틸 에스테르

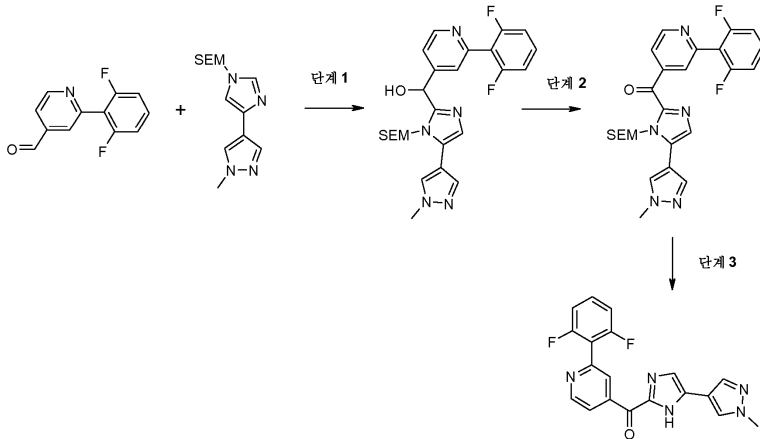
[1174]

[1175] 실시예 48 내지 51

[1176] 실시예 48 내지 51에 화학식 I의 화합물의 제조를 기재하였다.

[1177] 실시예 48

[1178] [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-메타논



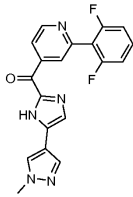
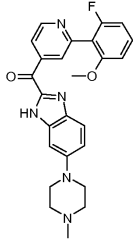
[1179]

[1180] 단계 1: -78°C 에서, THF (2 mL) 중 실시예 9 (84 mg, 0.302 mmol; 두 위치이성질체의 혼합물로서)의 교반 용액에 n-BuLi (헥산 중 2.5M; 0.262 mL, 0.654 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반한 후, THF (1 mL) 중 2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-카르보알데히드 (실시예 42) (70 mg, 2.52 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온으로 밤새 가온하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 혼합물을 CHCl_3 (x3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. SiO_2 크로마토그래피로 정제하여, [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-메탄올 (78 mg, 4-위치이성질체와의 혼합물로서)을 수득하였다.

[1181] 단계 2: 실온에서, 디클로로메탄 (3 mL) 중 [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-메탄올 (78 mg, 0.157 mmol, 두 위치이성질체의 혼합물로서)의 교반 용액에 이산화망간 (273 mg, 3.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 여과하고, 진공하에 농축시켰다. SiO_2 크로마토그래피로 정제하여, [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-메타논 (75 mg, 두 위치이성질체의 혼합물로서)을 수득하였다.

[1182] 단계 3: 표제 화합물을 일반적 절차 D (SEM 탈보호)에 따라 제조하였다.

[1183] 하기 화합물을 실시예 48에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 방법 및 정제에 관한 추가 언급을 강조하였다.

실시예	구조	추가 주석	NMR	MS (ESI)
48		상기 기재됨.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): CDCl ₃ : 9.02 (1H, d), 8.70-8.39 (2H, m), 7.88-7.69 (2H, m), 7.47-7.37 (2H, m), 7.12-7.02 (2H, m), 3.99 (3H, s).	366 [M+H] ⁺
49		실시예 43 및 실시예 10으로 출발. 단계 2: 정제용 LCMS에 의해 정제함. 단계 3: 생성물을 Et ₂ O/헥산으로 연화처리함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.09-8.97 (1.0H, m), 8.55-8.43 (2.0H, m), 7.88-7.78 (0.8H, m), 7.56-7.47 (0.2H, m), 7.45-7.33 (1.3H, m), 7.26-7.21 (0.2H, m), 7.13 (0.8H, dd), 6.94 (0.7H, d), 6.91-6.81 (2.1H, m), 3.85-3.79 (3.0H, m), 3.50-3.37 (4.0H, m), 3.01-2.49 (7.0H, m). 회전이성질체의 혼합물.	446 [M+H] ⁺

[1184]

실시예	구조	추가 주석	NMR	MS (ESI)
50		실시예 43 및 실시예 11로 출발. 단계 2: 정제하지 않음. 단계 3: 최종 생성물을 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.07-8.97 (1.0H, m), 8.55-8.42 (2.0H, m), 7.85-7.76 (0.8H, m), 7.50 (0.2H, d), 7.44-7.34 (1.3H, m), 7.27-7.17 (0.2H, m), 7.14 (0.7H, dd), 6.92 (0.7H, d), 6.90-6.78 (2.1H, m), 3.88 (1.7H, d), 3.82 (3.0H, s), 3.78 (0.3H, d), 2.94-2.47 (9.0H, m), 2.24-2.09 (2.0H, m), 1.94-1.74 (2.0H, m). 회전이성 질체의 혼합물.	474 [M+H] ⁺
51		실시예 44 및 실시예 2로 출발. 최종 생성물을 SiO ₂ 크로마토그래피에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.81 (1H, dq), 8.69 (1H, dd), 7.97-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 7.62-7.30 (3H, m), 6.90-6.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.81-3.52 (6H, m), 2.76-2.30 (4H, m)..	446 [M+H] ⁺

[1185]

[1186]

실시예 49: [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄논

[1187]

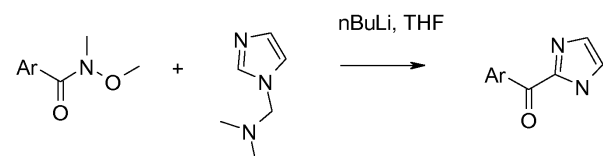
실시예 50: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메탄논

[1188]

실시예 51: (6'-플루오로-2'-메톡시-비페닐-3-일)-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메탄논

[1189]

일반적 절차 H (nBuLi 금속화)



[1190]

[1191]

-78°C에서, THF (20 부피) 중 이미다졸-1-일메틸-디메틸-아민 (1 mol 당량)의 교반 용액에 n-BuLi (1 mol 당량; hexan 중 2.5M 용액)를 첨가하였다. 1 시간 후, -78°C에서, 적절한 N-메톡시-N-메틸-아미드 (1.05 mol 당량)를 THF (10 부피) 중 용액으로서 적가하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 추가로 3 시간 후, 반응물을 후 처리하였다.

[1192]

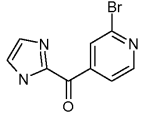
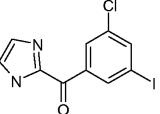
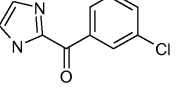
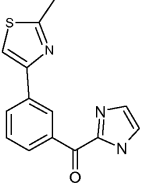
2M 수성 HCl (20 부피)을 첨가하고, 추가로 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하였다. 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 용액을 중화시키고, 물로 희석하고, 이어서 CHCl₃ (x3)으로 추출하였

다. 합한 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/EtOAc; 4:1)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

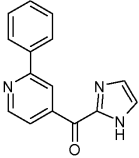
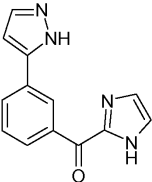
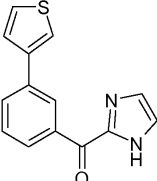
[1193] 실시예 52 내지 58

[1194] 다음을 일반적 절차 H (nBuLi 금속화 A)에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 방법 및 정제에 관한 추가 언급을 강조하였다.

[1195] 하기 표의 실시예 52 내지 54에 합성 중간체의 제조를 기재하였다. 실시예 55 내지 58에 화학식 I의 화합물의 제조를 기재하였다.

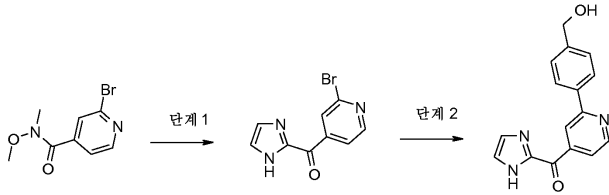
실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	LC/MS
52		실시예 7 (0.158 g, 1.27 mmol) 및 실시예 25 (방법 1로부터) (0.326g, 1.33 mmol)로 출발. 생성물 (0.143g, 45%) 수득.		252.0 [M+H] ⁺
53		실시예 7 및 실시예 30으로 출발.		332.8 [M+H] ⁺
54		실시예 7 및 실시예 31로 출발.		206.9 [M+H] ⁺
55		실시예 7 및 실시예 26으로 출발.	¹ H- NMR (400 MHz, d ₆ -아세톤): 12.78-12.11 (1H, bs), 9.16 (1H, t), 8.76-8.67 (1H, m), 8.31-8.22 (1H, m), 7.89-7.80 (1H, m), 7.62 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.36 (1H, s), 2.78 (3H, s).	270.0 [M+H] ⁺

[1196]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	LC/MS
56		실시예 7 및 실시예 27로 출발. 진공 하에 농축 후 후처리 혼합물로부터 생성물이 침전됨. 생성물을 수집하고 Et ₂ O로 연화처리하였다.	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -아세톤): 13.01-12.05 (1H, m), 8.98 (1H, s), 8.92 (1H, d), 8.34 (1H, dd), 8.26-8.16 (2H, m), 7.63 (1H, bs), 7.59-7.53 (2H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, bs).	250.1 [M+H] ⁺
57		실시예 7 및 실시예 28로 출발. 생성물을 Et ₂ O로 연화처리에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -아세톤): 12.50-12.33 (1H, m), 9.08 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.65-7.51 (2H, m), 7.36 (1H, s), 6.80 (1H, d).	239.0 [M+H] ⁺
58		실시예 7 및 실시예 29로 출발.	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -아세톤): 12.52-12.30 (1H, m), 8.99 (1H, t), 8.65-8.56 (1H, m), 8.05-7.96 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.68-7.56 (3H, m), 7.45 (2H, s).	255.0 [M+H] ⁺

- [1197]
- [1198] 실시예 52: (2-브로모-피리딘-4-일)-(1H-이미다졸-2-일)-메탄논
- [1199] 실시예 53: (3-클로로-5-요오도-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메탄논
- [1200] 실시예 54: (3-클로로-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메탄논
- [1201] 실시예 55: (1H-이미다졸-2-일)-[3-(2-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-메탄논
- [1202] 실시예 56: (1H-이미다졸-2-일)-(2-페닐-피리딘-4-일)-메탄논
- [1203] 실시예 57: (1H-이미다졸-2-일)-[3-(2H-피라졸-3-일)-페닐]-메탄논
- [1204] 실시예 58: (1H-이미다졸-2-일)-(3-티오펜-3-일-페닐)-메탄논
- [1205] 실시예 59 내지 101
- [1206] 하기 실시예 59 내지 101에 화학식 I의 화합물의 제조를 기재하였다.
- [1207] 실시예 59

[1208] [2-(4-히드록시메틸-페닐)-피리딘-4-일]-(1H-이미다졸-2-일)-메타논.



[1209]

[1210] 단계 1: 일반적 절차 H (n-BuLi 금속화)에 따라, 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (실시예 25, 방법 1) (0.326 g, 1.33 mmol)를 사용하여, (2-브로모-피리딘-4-일)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논 (0.143 g, 45%)을 제조하였다.

[1211] 단계 2: (2-브로모-피리딘-4-일)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논 (60 mg, 0.24 mmol) 및 4-메탄올-페닐 보론산 (47 mg, 0.31 mmol)을 마이크로웨이브 튜브에 첨가하고, 혼합물을 EtOH/톨루엔 (1:1; 0.9 mL)에 용해시켰다. MeOH/H₂O (1:1, 1 mL) 중 K₂CO₃ (197 mg, 1.43 mmol)의 용액에 이어서 Pd(P^tBu)₃)₂ (2.4 mg, 0.0046 mmol)를 튜브에 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 질소로 퍼징하고, 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 용액을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 여과하였다. EtOAc 용액을 물 (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 최종적으로 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용액을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 물질을 SiO₂ 크로마토그래피 (EtOAc/헥산; 2:1 → 3:1)로 정제한 후, Et₂O로 3 회 연화처리하여, 표제 화합물을 백색 고체 (4 mg, 6%)로서 수득하였다.

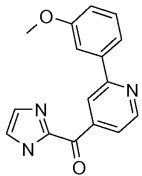
MS(ESI) *m/z* 279.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400

MHz, Me-*d*₃-OD): 8.84 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.16-8.01 (3H, m), 7.54 (2H, d), 7.45 (2H, s), 4.71 (2H, s).

[1212]

[1213] 실시예 60

[1214] (1H-이미다졸-2-일)-[2-(3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논.



[1215]

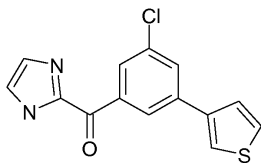
[1216] 화합물을 실시예 59에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

MS(ESI) *m/z* 280.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.97 (1H, d), 8.87 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.44-7.36 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 3.94 (3H, s).

[1217]

[1218] 실시예 61

[1219] (3-클로로-5-티오펜-3-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메타논.



[1220]

[1221] 실시예 53으로부터 출발하여, 실시예 59, 단계 2)에 대해 기재된 절차를 반복한 후에 MeOH로 최종 연화처리함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

MS(ESI)

m/z 288.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.61 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.11 (2H, s), 7.72 (1H, dd), 7.69-7.63 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.36 (1H, s).

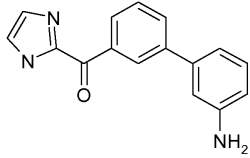
[1222]

실시예 62

[1223]

[1224]

(3'-아미노-비페닐-3-일)-(1H-이미다졸-2-일)-메탄론.



[1225]

[1226]

실시예 54로부터 출발하여, 일반적 절차 C (스즈끼)에 대해 기재된 절차를 반복하여 [(Pd₂(dba)₃ 대신에 Pd(OAc)₂를 사용하고, K₃PO₄ 대신에 K₂CO₃을 사용한 것 제외] 표제 화합물을 제조하였다. 후처리 동안 CHCl₃ 대신에 EtOAc를 사용하였다.

MS(ESI) m/z 264.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-아세트론):

12.40 (1H, bs), 8.90 (1H, t), 8.68-8.59 (1H, m), 7.92-7.84 (1H, m), 7.61 (1H, t), 7.52 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.05 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 4.78 (2H, s).

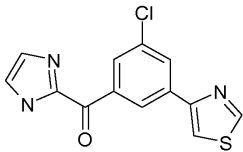
[1227]

[1228]

실시예 63

[1229]

(3-클로로-5-티아졸-4-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메탄론



[1230]

[1231]

1,4-디옥산 (3 mL) 중 실시예 53 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응 튜브에서 교반하였다. 4-트리부틸스탄닐-티아졸 (62 mg, 0.165 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 8.6 μmol)를 교반 혼합물에 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 반응물을 120°C에서 30 분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 중에서 연화처리하고, 수집한 침전물을 SiO₂ 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc; 9:1 → 2:1)로 추가 정제하여, 표제 화합물을 베이지색 고체 (10 mg, 23%)로서 수득하였다.

MS(ESI) m/z 289.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.62

(1H, s), 9.28 (1H, d), 8.97 (1H, t), 8.58 (1H, t), 8.46 (1H, d), 8.34 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.39 (1H, s).

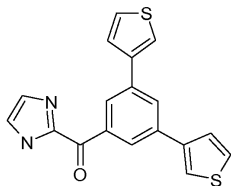
[1232]

[1233]

실시예 64

[1234]

(3,5-디-티오펜-3-일-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)-메탄론.



[1235]

[1236]

실시예 61로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 62에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다. 생성물을 정제용 LCMS로 정제하였다.

MS(ESI) *m/z*

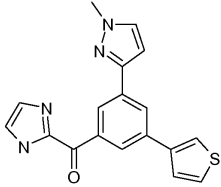
337.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-아세트론): 12.70-12.20 (1H, m), 8.91 (2H, d), 8.33 (1H, t), 7.97 (2H, dd), 7.71 (2H, dd), 7.66 (2H, dd), 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, s).

[1237]

실시예 65

[1238]

[1239] (1H-이미다졸-2-일)-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-티오펜-3-일-페닐]-메타논.



[1240]

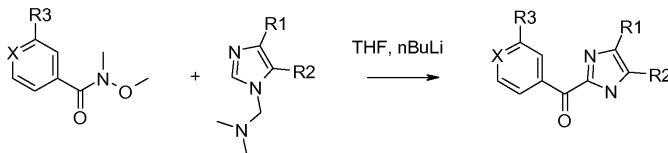
[1241] 실시예 61로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 59에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다.

MS(ESI) *m/z* 335.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-

아세트론): 12.79-12.16 (1H, m), 8.92 (1H, t), 8.81 (1H, t), 8.13 (1H, t), 7.99 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.69-7.60 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.43-7.33 (1H, s), 6.53 (1H, d), 4.02 (3H, s).

[1242]

[1243] 일반적 절차 I (nBuLi 금속화)



[1244]

[1245] -78°C에서, THF (20 부피) 중 디메틸아미노메틸 보호된 헤테로사이클 (1 mol 당량)의 교반 용액에 n-BuLi (1 mol 당량; 헥산 중 2.5M 용액)를 첨가하였다. 1 시간 후, -78°C에서, 적절한 N-메톡시-N-메틸-아미드 (1.05 mol 당량)를 THF (10 부피) 중 용액으로서 적가하고, 이어서 혼합물을 실온으로 가온하였다. 추가로 3 시간 후, 반응이 완료되었다.

[1246]

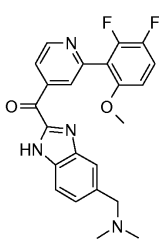
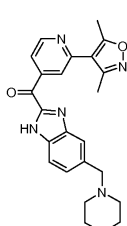
2M 수성 HCl (20 부피)을 첨가하고, 추가로 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 혼합물을 CHCl₃ 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시키고, 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (0→10% MeOH/디클로로메탄으로 용리)로 정제하였다. 체류 시간이 낮은 화합물을 위해 이동상에 0→1% 진한 수성 암모니아를 함유시켰다.

[1247]

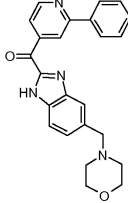
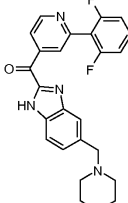
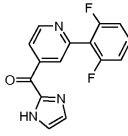
하기 유사체를 일반적 절차 I (nBuLi 금속화)에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 방법 및 정제에 관한 추가 언급을 강조하였다.

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
66		실시예 7 및 실시예 32로 출발.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.66 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.55-8.41 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.21 (1H, q), 6.76-6.68 (1H, m), 3.79 (3H, s)	316.2 (M+H) ⁺

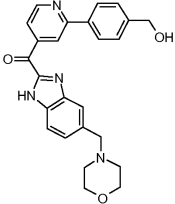
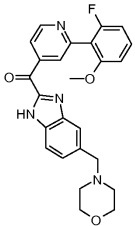
[1248]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
67		실시예 1 및 실시예 32로 출발.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.60 (1H, br), 9.04 (1H, d), 8.60-8.50 (2H, m), 7.95-7.83 (1H, m), 7.58-7.48 (1.4H, m), 7.39 (0.6H, d), 7.21 (1H, q), 6.78-6.68 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.61 (2H, s), 2.31 (6H, s).	423 [M+H] ⁺
68		실시예 37 및 실시예 2로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.93 (0.9H, d), 8.64 (0.1H, d), 8.61 (0.8H, s), 8.57 (0.1H, s), 8.20 (0.9H, dd), 7.82 (0.2H, s), 7.80-7.69 (1.6H, m), 7.67 (0.2H, dd), 7.58-7.43 (1.2H, m), 7.26 (0.1H, d), 3.76-3.61 (6.0H, m), 2.68 (2.6H, s), 2.58-2.43 (7H, m), 2.36 (0.4H, s). 회전이성질체의 혼합물.	418 [M+H] ⁺

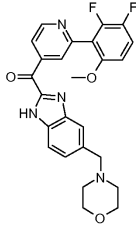
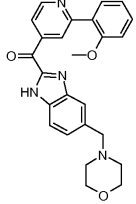
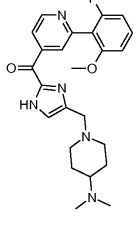
[1249]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
69		실시예 36 및 실시예 2로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.90 (0.9H, d), 8.78 (0.9H, s), 8.63-8.55 (0.1H, m), 8.26 (0.9H, dd), 8.22 (0.1H, s), 8.10 (1.7H, d), 7.96 (0.3H, d), 7.82-7.68 (1.7H, m), 7.65 (0.2H, dd), 7.61-7.42 (4.1H, m), 7.26 (0.1H, d), 3.76-3.61 (6.0H, m), 2.60-2.42 (4.0H, m). 회전이성체의 혼합물.	399 [M+H] ⁺
70		실시예 33 및 실시예 2로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.06 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.60-8.54 (1H, m), 7.93 (1H, d), 7.71-7.36 (3H, m), 7.12-7.04 (2H, m), 3.89-3.60 (6H, m), 2.87-2.22 (4H, m).	435 [M+H] ⁺
71		실시예 33 및 실시예 7로 출발.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.91 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.63-7.31 (3H, m), 7.22-7.12 (2H, m).	286 [M+H] ⁺

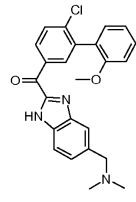
[1250]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
72		<p>실시예 38 및 실시예 2로 출발.</p> <p>정제용 LCMS에 의해 정제함.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, Me-<i>d</i>₃-OD): 8.89 (0.8H, d), 8.78 (0.8H, s), 8.62-8.55 (0.1H, m), 8.25 (0.8H, dd), 8.22 (0.1H, s), 8.09 (1.7H, d), 7.95 (0.3H, d), 7.85-7.66 (1.7H, m), 7.64 (0.2H, dd), 7.59-7.41 (3.1H, m), 7.26 (0.1H, d), 4.72 (1.7H, s), 4.69 (0.3H, s), 3.78-3.60 (6.0H, m), 2.59-2.43 (4H, m). 회전이성질체의 혼합물.</p>	429 [M+H] ⁺
73		<p>실시예 34 및 실시예 2로 출발.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.03 (1H, d), 8.58-8.46 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.75-7.32 (3H, m), 6.92-6.80 (2H, m), 3.99-3.56 (9H, m), 2.99-2.22 (4H, m).</p>	447 [M+H] ⁺

[1251]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
74		실시예 32 및 실시예 2로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.04 (1H, d), 8.60-8.49 (2H, m), 8.01-7.89 (1H, m), 7.78-7.38 (2H, m), 7.22 (1H, q), 6.74 (1H, dt), 4.00-3.56 (9H, m), 3.04-2.21 (4H, m).	465 [M+H] ⁺
75		실시예 35 및 실시예 2로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.02-8.93 (2H, m), 8.38 (1H, ddd), 7.96-7.85 (2H, m), 7.68-7.38 (3H, m), 7.14 (1H, t), 7.07 (1H, d), 3.95 (3H, s), 3.88-3.57 (6H, m), 2.72-2.36 (4H, m).	429 [M+H] ⁺
76		실시예 34 및 실시예 8로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.96 (1H, d), 8.50-8.35 (2H, m), 7.36 (1H, q), 7.21 (1H, s), 6.89-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69-3.56 (2H, m), 3.15-2.87 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.28-2.07 (3H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.68-1.51 (2H, m).	438 [M+H] ⁺

[1252]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
77		실시예 39 및 실시예 1로 출발. 정제용 LCMS에 의해 정제함.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.75 (1H, d), 8.57 (2H, d), 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.52-7.39 (2H, m), 7.34-7.24 (1H, m), 7.14-6.99 (2H, m), 4.90 (1H, s), 4.08 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.62 (6H, s).	420 [M+H] ⁺

[1253]

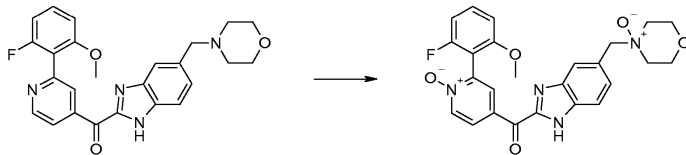
[1254] 실시예 66: [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(1H-이미다졸-2-일)-메탄론.

[1255] 실시예 67: [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메탄론.

[1256] 실시예 68: [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메탄론.

- [1257] 실시예 69: (5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-페닐-피리딘-4-일)-메타논.
- [1258] 실시예 70: [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1259] 실시예 71: [2-(2,6-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-(1H-이미다졸-2-일)-메타논
- [1260] 실시예 72: [2-(4-히드록시메틸-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1261] 실시예 73: [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1262] 실시예 74: [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1263] 실시예 75: [2-(2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1264] 실시예 76: [4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일메틸)-1H-이미다졸-2-일]-[2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1265] 실시예 77: (6-클로로-2'-메톡시-비페닐-3-일)-(5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1266] 실시예 78
- [1267] [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-1-옥시-피리딘-4-일]-[5-(4-옥시-모르폴린-4-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논.

[1268]



- [1269] 0°C에서, 디클로로메탄 (5 mL) 중 [2-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(5-모르폴린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논 (실시예 73) (110 mg, 0.246 mmol)의 교반 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산 (75%; 125 mg, 0.524 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후, 추가의 메타-클로로퍼옥시벤조산 (0.5 mol 당량)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 혼합물을 중화시키고, CHCl₃ (x3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물 (48 mg)을 수득하였다.

[1270]

MS(ESI) *m/z* 479 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.69 (1H, dd), 8.67-8.61 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.10-7.50 (4H, m), 7.06 (1H, d), 6.99 (1H, t), 4.75 (2H, s), 4.03 (2H, br t), 3.84-3.72 (5H, m), 3.64-3.52 (3H, m), 3.06 (2H, br d).

[1271]

일반적 절차 J (LDA 금속화)



[1272]

P = CH₂NMe₂, SEM, CH(OEt)₂ 또는 Boc

- [1273] -78°C에서, THF (30 부피) 중 벤조이미다졸 (1 mol 당량) 및 메틸 에스테르 (1 mol 당량)의 교반 용액에 LDA (THF 중 2M 용액, 1 내지 2 mol 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1 내지 2 시간 동안 교반하고, 이어서 하기 기재된 후처리 방법 A, B, C 또는 D를 이용하여 켄칭하였다.

- [1274] 후처리 방법 A: 반응 혼합물에, -78°C에서 2M 수성 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. THF를 진공하에 증발시키고, 남아있는 수용액을 Et₂O로 세척하였다. 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하여 수성 층을 중화시킨 후, CHCl₃ (x3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고,

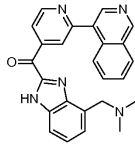
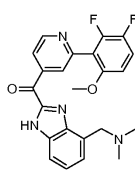
진공하에 농축시켰다. 후속으로 정제용 LCMS로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1275] 후처리 방법 B: 반응 혼합물에, -78℃에서 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 이어서, 혼합물을 2M 수성 HCl (20 부피)로 희석하고 실온에서 밤새 교반하였다. pH를 pH 7 내지 8로 조정하고, 생성물을 CHCl₃: iPrOH (3:1; x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용액을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. SiO₂ 크로마토그래피 (이동상; EtOAc/MeOH 중 2.0M NH₃; 95:5 → 90:10, 또는 디클로로메탄/MeOH 중 2.0M NH₃; 95:2 → 90:5) 또는 정제용 LCMS로 정제하여, 생성물을 수득하였다.

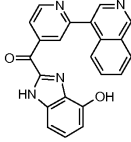
[1276] 후처리 방법 C: 반응 혼합물에, -78℃에서 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 생성물을 여과하고, 진공하에 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (이동상; EtOAc/MeOH 중 2.0M NH₃; 95:5 → 90:10 또는 디클로로메탄/MeOH 중 2.0M NH₃; 95:2 → 90:5) 또는 정제용 LCMS로 정제하여, 생성물을 수득하였다.

[1277] 후처리 방법 D: 반응 혼합물에, -78℃에서 물 및 EtOAc를 첨가하였다. EtOAc 층을 농축시키고, SiO₂ 크로마토그래피 또는 정제용 LCMS로 정제하였다.

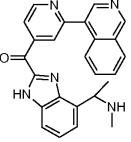
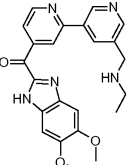
[1278] 하기 화합물을 일반적 절차 J (LDA 금속화) 및 후처리 A에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 합성 절차, 최종 생성물의 탈보호 및 정제에 관한 추가 언급을 강조하였다.

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
79-A		실시예 23 및 실시예 15로 출발. 정제: 정제용 LCMS 생성물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.47 (1H, d), 9.12 (1H, dd), 8.95-8.72 (2H, m), 8.41-8.32 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.18 (1H, br s), 7.90 (1H, ddd), 7.80 (1H, ddd), 7.64 (1H, s), 7.44-7.29 (2H, m), 3.87 (2H, s), 2.20 (6H, s).	408 [M+H] ⁺
79-B		실시예 32 및 실시예 15로 출발. 정제: 조 물질을 MeOH / 1M HCl 중에서 가열하고, 냉각시키고, 여과에 의해 수집하여, HCl 염을 수득하였다.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.99 (1H, d), 8.64-8.27 (2H, m), 7.89-7.25 (4H, m), 7.03 (1H, ddd), 3.85 (2H, br s), 3.78 (3H, s), 2.20 (6H, s).	423 [M+H] ⁺

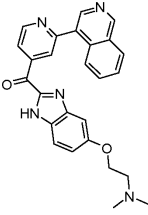
[1279]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
80		<p>실시예 23 및 실시예 16으로 출발.</p> <p>SEM 탈보호: 일반적 절차 D.</p> <p>정제: 정제용 LCMS.</p> <p>일반적 절차 K에 의해 메탄술포네이트 염을 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9.73 (0.6H, s), 9.61 (0.4H, s), 9.14 (0.6H, d), 8.93 (0.4H, d), 8.88 (0.6H, s), 8.74-8.69 (1.0H, m), 8.52-8.45 (1.8H, m), 8.39 (0.4H, d), 8.28 (0.4H, d), 8.15-8.03 (1.0H, m), 7.95 (1.0H, dd), 7.87 (0.4H, dd), 7.80 (0.4H, d), 7.30 (0.4H, dd), 7.22 (0.6H, dd), 7.14 (0.4H, d), 7.08 (0.6H, d), 6.86 (0.4H, d), 6.70 (0.6H, d), 3.40 (1.0H, s), 2.32 (4.0H, s). 회전이성질체의 혼합물.</p>	367 [M+H] ⁺

[1280]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
81		<p>실시예 23 및 실시예 17로 출발.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 D.</p> <p>정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 트리플루오로 아세테이트 염으로서 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): 9.68 (0.9H, s), 9.65 (0.1H, s), 9.02 (0.9H, d), 8.79 (0.1H, d), 8.66 (0.9H, s), 8.58 (0.1H, s), 8.54-8.40 (2.8H, m), 8.40-8.28 (0.1H, m), 8.24 (0.9H, d), 8.15 (0.9H, dd), 8.09-7.99 (1.2H, m), 7.77 (0.9H, d), 7.65 (0.1H, d), 7.54 (1.0H, dd), 7.47 (0.9H, d), 7.42 (0.1H, dd), 7.37 (0.1H, d), 4.92 (1.0H, q), 2.53 (2.6H, s), 2.51 (0.4H, s), 1.75 (2.6H, d), 1.68 (0.4H, d). Mixture of 회전이성질체의 혼합물.</p>	408 [M+H] ⁺
82		<p>실시예 3 및 실시예 24로 출발.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 D.</p> <p>정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9.21 (1H, d), 8.99 (1H, dd), 8.80 (1H, dd), 8.66 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.33 (1H, dd), 8.25 (2H, s), 7.20 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.86 (6H, s), 2.67 (2H, q), 1.10 (3H, t)</p>	418 [M+H] ⁺

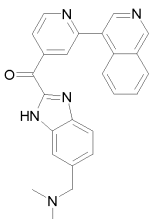
[1281]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
83		실시예 18 및 실시예 23으로 출발. 크로마토그래피에 이어서, Et ₂ O/EtOAc로 연화처리하여 생성물을 수득하였다.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.38 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.70 (2H, s), 8.41 (1H, d), 8.26 (2H, d), 7.89 (1H, t), 7.85-7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.10 (1H, d), 4.21 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.41 (6H, s).	438.2 [M+H] ⁺

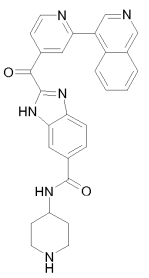
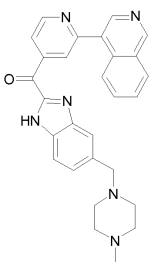
[1282]

[1283]

하기 화합물을 일반적 절차 J (LDA 금속화) 및 후처리 B에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 합성 절차, 최종 생성물의 탈보호 및 정제에 관한 추가 언급을 강조하였다.

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
84		실시예 23 및 실시예 1로 출발. 정제: Et ₂ O로 연화처리하였다.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.89 (1H, br s), 9.47 (1H, s), 9.13 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.75-8.76 (1H, m), 8.41-8.33 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.03-7.35 (5H, m), 4.18 (2H, br s), 3.30 (6H, s).	408 [M+H] ⁺

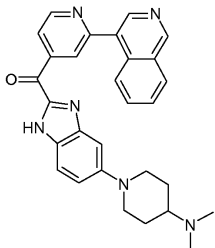
[1284]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
85		실시예 23 및 실시예 20으로 출발. 정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.42-8.43 (4H, m), 8.37 (3H, s), 8.32-7.70 (7H, m), 4.28-4.12 (1H, m), 3.57-3.44 (2H, m), 3.23-3.13 (2H, m), 2.36-2.14 (2H, m), 2.00-1.78 (2H, m).	477 [M+H] ⁺
86		실시예 23 및 실시예 5로부터 출발. 탈보호: 일반적 절차 G. 정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.40-9.33 (1H, m), 9.06 (1H, d), 8.75-8.96 (1.5H, s), 8.47 (1H, s), 8.42 (0.5H, d), 8.29-7.24 (7H, m), 3.79, 3.77 (2H, 2 x s), 3.01 (4H, br s), 2.86-2.60 (7H, m).	463 [M+H] ⁺

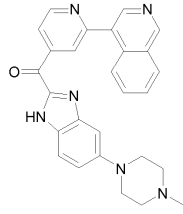
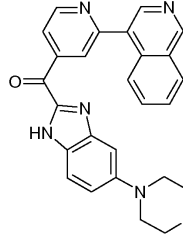
[1285]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
87		<p>실시예 23 및 실시예 21로 출발.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 G.</p> <p>정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9.47 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.42-8.33 (2H, m), 8.29 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.86-7.72 (3H, m), 7.40 (1H, d), 3.47 (4H, s), 2.71 (4H, s).</p>	463 [M+H] ⁺
88		<p>실시예 11 및 실시예 40으로 출발.</p> <p>NH₄Cl 대신에 NaHCO₃ (포화, 수성)을 사용하여 반응물을 쉐킷하였다.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 D.</p> <p>정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9.50 (1H, s), 8.62 (1H, dd), 8.52 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.57-7.48 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 7.29-7.17 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.00 (1H, s), 3.90 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.38-3.29 (1H, m), 2.86-2.72 (8H, m), 2.10 (2H, d), 1.81-1.68 (2H, m).</p>	480.2 [M+H] ⁺

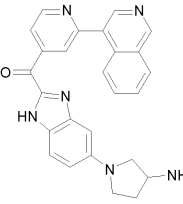
[1286]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
89		<p>실시예 11 및 실시예 23으로 출발.</p> <p>NH₄Cl 대신에 NaHCO₃ (포화, 수성)을 사용하여 반응물을 철큄하였다.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 D에 의해 생성물을 HCl 염으로서 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):</p> <p>10.80-10.44 (1H, m), 9.39 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.84-7.75 (2H, m), 7.70 (1H, t), 7.50 (0.2H, d), 7.38 (0.2H, s), 7.16 (0.8H, dd), 6.92 (0.8H, s), 3.86 (1.7H, d), 3.76 (0.3H, d), 2.94-2.78 (2H, m), 2.51-2.36 (7H, m), 2.04 (2H, d), 1.80-1.69 (2H, m).</p>	<p>477.2 [M+H]⁺</p>

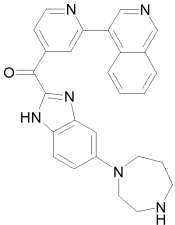
[1287]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
90		<p>실시예 10 및 실시예 23으로 출발.</p> <p>NH₄Cl 대신에 NaHCO₃ (포화, 수성)을 사용하여 반응물을 케칭하였다.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 D. 정제: Et₂O로 연화처리하였다.</p>	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.38 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.69 (2H, d), 8.39 (1H, d), 8.26 (2H, d), 7.94-7.85 (1H, m), 7.85-7.75 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.07 (1H, d), 3.35 (1H, s), 2.68 (4H, s), 2.43-2.37 (3H, m).	579.2 [M+H] ⁺
91		<p>실시예 12 및 실시예 23으로 출발.</p> <p>NH₄Cl 대신에 NaHCO₃ (포화, 수성)을 사용하여 반응물을 케칭하였다.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 D.</p>	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.37 (1H, s), 9.02 (1H, d), 8.68 (2H, d), 8.38 (1H, d), 8.25 (2H, d), 7.88 (1H, t), 7.79 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.07 (1H, s), 3.23 (4H, d), 3.03 (4H, s).	435.0 [M+H] ⁺

[1288]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
92		<p>실시예 13 및 실시예 23으로 출발하였으나, NH₄Cl 대신에 NaHCO₃ (포화, 수성)을 사용하여 반응물을 케칭하였다.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 F.</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.45 (1H, s), 9.07 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.39-8.24 (3H, m), 7.94-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, t), 7.65 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.41 (1H, s), 3.66-3.54 (1H, m), 3.53-3.39 (3H, m), 2.98 (1H, dd), 2.17-2.05 (1H, m), 1.75 (1H, dd).	435.0 [M+H] ⁺

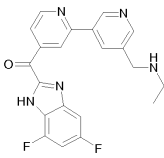
[1289]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
93		<p>실시예 23 및 실시예 14로 출발.</p> <p>NH₄Cl 대신에 NaHCO₃ (포화, 수성)을 사용하여 반응물을 켈칭하였다.</p> <p>탈보호: 일반적 절차 F</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆):</p> <p>9.46 (1H, s), 9.07 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.34 (2H, d), 8.28 (1H, d), 7.89 (1H, t), 7.80 (1H, t), 7.64 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.60 (1H, s), 3.62 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90 (2H, s), 2.65 (2H, s), 1.82 (2H, s).</p>	449.0 [M+H] ⁺

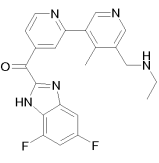
[1290]

[1291]

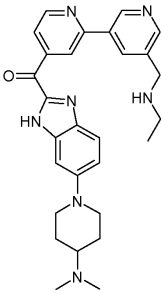
하기 화합물을 일반적 절차 J (LDA 금속화) 및 후처리 C에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 합성 절차, 최종 생성물의 탈보호 및 정제에 관한 추가 언급을 강조하였다.

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
94		<p>실시예 6 및 실시예 24로 출발.</p> <p>탈보호: 일반적 방법 D.</p> <p>생성물을 HCl 염으로서 단리하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, Me-<i>d</i>₃-OD):</p> <p>9.66-9.62 (0.5H, m), 9.55-9.48 (0.5H, m), 9.34-9.23 (1H, m), 9.09 (0.5H, d), 9.07-8.95 (1.5H, m), 8.89-8.85 (0.5H, d), 8.61-8.53 (1H, m), 8.09-7.83 (0.5H, m), 7.43-7.13 (1.5H, m), 7.08 (0.5H, dt), 4.57, 4.53 (2H, 2 x s), 3.31-3.23 (2H, m), 1.43 (3H, t).</p> <p>회전이성 질체의 혼합물.</p>	394 [M+H] ⁺

[1292]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
95		<p>실시예 6 및 실시예 22로 출발.</p> <p>탈보호: 일반적 방법 D.</p> <p>생성물을 HCl 염으로서 단리하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 9.17-8.84 (2.5H, m), 8.77 (0.4H, s), 8.55-8.52 (0.4H, m), 8.19-8.12 (0.4H, m), 8.04-8.01 (0.4H, m), 7.70-7.25 (2.5H, m), 7.06 (0.4H, dt), 4.68, 4.60, 4.54 (2H, 3 x s), 3.40-3.43 (2H, m), 2.82, 2.78, 2.68 (3H, 3 x s), 1.49-1.44 (3H, m). 회전이성질체의 혼합물.</p>	408 [M+H] ⁺

[1293]

실시예	구조	추가 주석	¹ H NMR	MS(ESI) m/z
96		<p>실시예 11 및 실시예 24로 출발.</p> <p>탈보호: 일반적 방법 D.</p> <p>정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 9.37 (0.8H, d), 8.99 (0.8H, d), 8.85 (0.8, s), 8.81-8.76 (0.8, m), 8.76-8.70 (0.8, m), 8.48 (0.8, m), 8.34 (2.4, br s), 8.34 (0.8H, d), 7.71 (0.8H, br d), 7.27 (0.8, br d), 4.37 (2H, s), 3.97 (2H, br d), 3.18 (2H, q), 2.96-2.83 (8H, m), 2.22 (2H, br d), 1.97-1.85 (2H, m), 1.38 (3H, t).</p>	484 [M+H] ⁺

[1294]

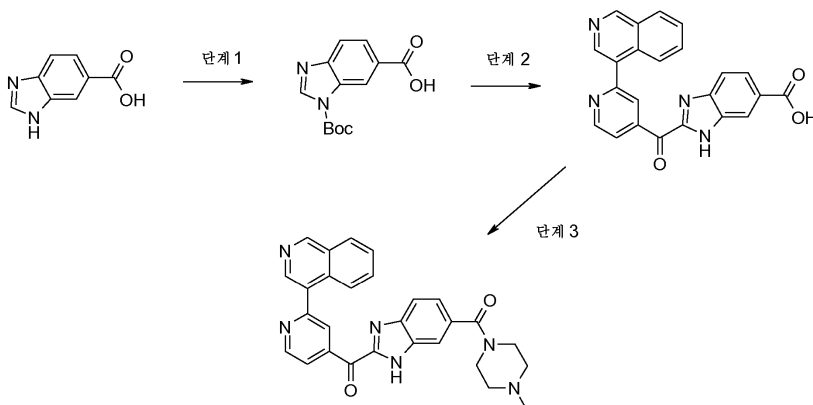
[1295] 실시예 79-A: (4-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄 (포르메이트 염).

[1296] 실시예 79-B: [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-(4-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메탄 (히드로클로라이드 염).

[1297] 실시예 80: (4-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄 (메탄술포네이트 염).

[1298] 실시예 81: (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[4-(1-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄 (트리플루오로아세트레이트 염).

- [1299] 실시예 82: (5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (포르메이트 염).
- [1300] 실시예 83: [5-(2-디메틸아미노-에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논.
- [1301] 실시예 84: (6-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논.
- [1302] 실시예 85: 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 (포르메이트 염).
- [1303] 실시예 86: (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염).
- [1304] 실시예 87: (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염).
- [1305] 실시예 88: 5-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2'-메톡시-비페닐-2-카르보닐트릴 (트리플루오로아세테이트 염).
- [1306] 실시예 89: [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (히드로클로라이드 염).
- [1307] 실시예 90: (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논.
- [1308] 실시예 91: (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-(5-피페라진-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-메타논.
- [1309] 실시예 92: [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논.
- [1310] 실시예 93: (5-[1,4]디아제판-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논.
- [1311] 실시예 94: (5,7-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (히드로클로라이드 염).
- [1312] 실시예 95: (5,7-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5'-에틸아미노메틸-4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (히드로클로라이드 염).
- [1313] 실시예 96: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(5'-에틸아미노메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논 (포르메이트 염).
- [1314] 실시예 97
- [1315] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논



- [1316]
- [1317] 단계 1을 일반적 절차 B (BOC 보호)에 따라 수행하였다.
- [1318] 단계 2를 일반적 절차 J (LDA 금속화) 및 후처리 C에 따라 수행하였다.

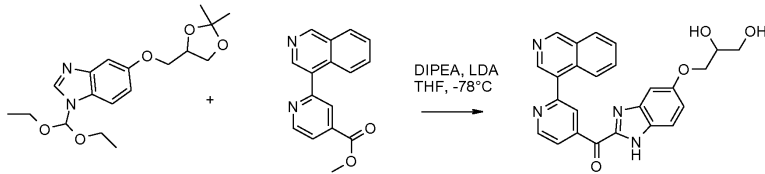
[1319] 단계 3: N-메틸피페라진과의 최종 EDC 커플링에 이어서 실시예 20에 기재된 절차로 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 477 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.84 (1H, br s), 9.47 (1H, s), 9.13 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.99-7.67 (4H, m), 7.42 (1H, br s), 3.53 (4H, br s), 2.33 (4H, br s), 2.21 (3H, s).

[1320]

[1321] 실시예 98

[1322] [5-(2,3-디히드록시-프로폭시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄올.



[1323]

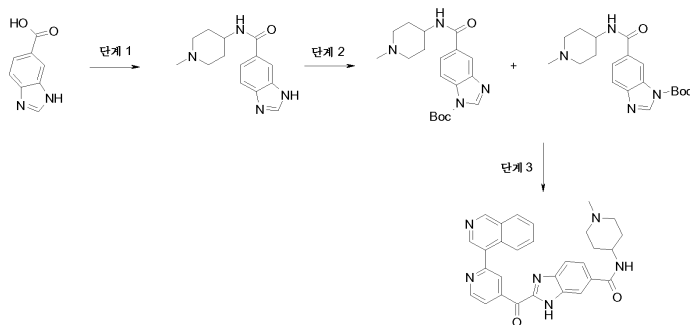
[1324] 실시예 19 (0.55 g, 1.57 mmol) 및 실시예 23 (0.562 g, 2.13 mmol)을 일반적 절차 J (LDA 금속화)에 따라 반응시켰다. 혼합물을 차가운 물로 켄칭하고, 이어서 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄 분획을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발 건조시켰다. 생성물을 1,4-디옥산/H₂O/MeOH (1:1:1; 6 mL)에 용해시킨 후, HCl (1,4-디옥산 중 4M; 6 mL)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄 / MeOH 중 2M NH₃; 5% → 12%)로 정제하여, 조 생성물을 수득하였다. 이를 CHCl₃에 용해시키고, 물로 세척하였다. 이어서, CHCl₃ 층을 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 441.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 9.38 (1H, s), 9.05 (1H, d), 8.70 (2H, d), 8.41 (1H, d), 8.26 (2H, d), 7.95-7.86 (1H, m), 7.86-7.78 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, d), 4.21-4.12 (1H, m), 4.12-4.01 (2H, m), 3.78-3.68 (2H, m).

[1325]

[1326] 실시예 99

[1327] 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드 (포르메이트 염)



[1328]

[1329] 단계 1을 실시예 20에 대해 기재된 절차에 따라 수행하였다.

[1330] 단계 2: Boc 보호를 일반적 절차 B (BOC 보호)에 따라 수행하였다.

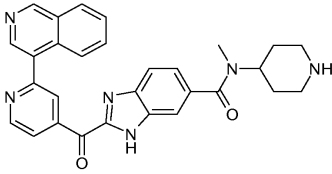
[1331] 단계 3: 일반적 절차 J (LDA 금속화) 및 후처리 C에 따라, 그리고 후속의 정제용 LCMS에 의한 정제로, 생성물을 수득하였고, 이를 EtOAc로 연화처리하여, 표제 화합물을 포르메이트 염으로서 수득하였다.

MS(ESI) m/z 491 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.47 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.79-8.72 (2H, m), 8.49-8.20 (4H, m), 8.16 (1H, s), 7.98-7.73 (4H, m), 3.91-3.68 (1H, m), 2.93-2.75 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.10-2.02 (2H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m).

[1332]

[1333] 실시예 100

[1334] 2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드



[1335]

[1336] 4-메틸아미노-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로 출발하여, 표제 화합물을 실시예 99에 대해 기재된 절차를 반복하여 제조하였다. 생성물을 정제용 LCMS로 정제하였다.

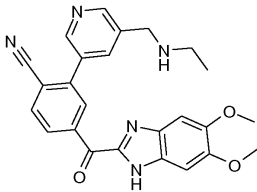
MS(ESI) m/z 491(M+H)⁺. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): 9.50-9.36 (1H, m), 9.17-9.05 (1H, m), 8.91-8.58 (2H, m), 8.45-8.06 (3H, m), 7.96-7.24 (5H, m), 3.38-3.25 (3H, s), 3.07-2.75 (5H, m), 1.78-1.46 (4H, m).

[1337]

[1338] 실시예 101

[1339] 4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐)-2-(5-에틸아미노메틸-피리딘-3-일)-벤조니트릴 (메탄술포네이트 염).



[1340]

[1341] 실시예 4 및 실시예 41을 출발 물질로서 사용하였다. 화합물을 일반적 절차 J (LDA 금속화)에 대해 기재된 절차를 반복하여 (단, 별법의 후처리 절차 이용) 제조하였다. 실온에서, 1,4-디옥산 중 4M HCl (6 mL)을 켄칭 반응물에 첨가하고, 4 시간 동안 교반을 계속하였다. 유기 용매를 진공하에 증발시키고, 남아있는 수용액을 포화 수성 NaHCO₃으로 중화시켰다. 이를 디에틸 에테르 (10 mL)로 1회 세척하고, CHCl₃/¹PrOH =70:30 (3x 10 mL)으로 추출하였다. CHCl₃ 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발 건조시켰다. MeOH로 연화처리하여, 표제 화합물을 유기 염기로서 수득하였다. 이를 디클로로메탄 (4 mL)에 용해시키고, 메탄술포산 (THF 중 0.15M)을 현탁액에 첨가하였다. 1 시간 후, 진공하에 용매를 제거하여, 표제 화합물을 메탄술포네이트 염 (37 mg, 31%)으로서 수득하였다.

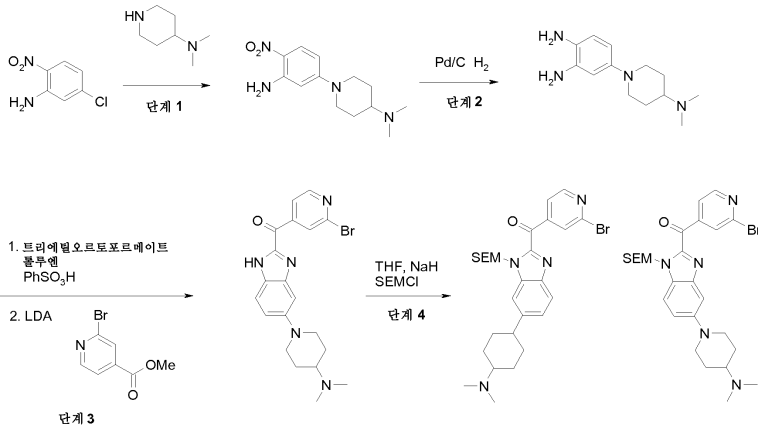
MS(ESI) m/z 442.0 (M+H)⁺. ¹H

NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 9.01 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.65 (1H, dd), 8.32 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.20 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.00-3.93 (7H, m), 3.24 (2H, q), 2.71 (3H, s), 1.40 (3H, t).

[1342]

[1343] 실시예 102 (방법 1) (합성 중간체)

[1344] (2-브로모-피리딘-4-일)-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄논 (6-위치이성질체와의 혼합물로서).



[1345]

[1346]

단계 1: DMF (56 mL) 중 5-클로로-2-니트로아닐린 (16.9 mmol)에 4-(디메틸아미노)피페리딘 (18.5 mmol) 및 K₂CO₃ (18.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 140°C에서 밤새 교반한 후, 추가의 9.2 mmol 아민을 첨가하였다. 140°C에서 교반을 추가로 5 시간 동안 계속하였다. 혼합물을 냉각시키고, 이어서 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 침전물을 EtOAc로 세척한 후, 합한 여과물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 물에 현탁시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 생성물을 물로 세척하고, 이어서 건조시켜, [1-(3-아미노-4-니트로-페닐)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민을 갈색/오렌지색 고체 (3.9 g)로서 수득하였다.

[1347]

단계 2: [1-(3-아미노-4-니트로-페닐)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민 (3.8 g, 14.4 mmol)에 EtOH (205 mL) 중 Pd/C (300 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 H₂ 분위기하에 6 시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 증발 건조시켜, 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-벤젠-1,2-디아민을 수득하였고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1348]

단계 3: 톨루엔 (30 mL) 중 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-벤젠-1,2-디아민 (3.5 g, 14.9 mmol), 트리에틸 오르토포르메이트 (10.0 ml, 59.7 mmol), 벤젠술폰산 (83 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 N₂하에 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 이어서, 첨가된 톨루엔의 대략 절반 부피를 증류시켰다. 동일한 양의 무수 톨루엔을 재첨가하였다. 다시 상기 양의 용매를 증류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다.

[1349]

이어서, 혼합물에 DIPEA (3.1 mL, 1.2 mmol), THF (약 20 mL) 및 2-브로모-이소니코틴산 메틸 에스테르 (4.2 mmol, 19.4 mmol)를 N₂하에 첨가하였다. 반응물을 -78°C로 냉각시키고, LDA (9.7 ml, 19.4 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가로 2 시간 동안 교반하고, 상기 온도에서 물로 킨칭하였다. 반응물을 실온으로 가온하였다. 반응물을 진공하에 농축시켰다. 이어서, 수성 HCl (2M; 대략 1/3 부피)을 사용하여 수성 혼합물을 산성화시키고, 1 시간 동안 방치한 후, 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 염기성화시켰다. 생성물을 EtOAc (x4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 진공하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 Et₂O와 함께 교반하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 세척하였다 (Et₂O). 생성물을 진공하에 건조시켜, 생성물 (6 g)을 수득하였다.

[1350]

단계 4: (2-브로모-피리딘-4-일)-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄 (11.9 g, 27.8 mmol)을 건조 THF 200 mL에 용해시켰다. 상기 용액을 0°C에서 냉각시키고, NaH 60% 분산액 (1.34 g, 33.3 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (5.56 g, 33.3 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하면서 실온에서 가온하였다. 2M 수성 HCl (300 mL)을 조심스럽게 첨가하고, 이어서 수성 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 세척하였다. 이어서, 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 수성 상을 중화시킨 후, CHCl₃/i-PrOH (3:1; 3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 CHCl₃/i-PrOH 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 이어서 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH 중 NH₃ 2.0M; 98:2 → 90:10)로 정제하여, 표제 화합물을 암적색 오일로서 (11.2 g, 수율 72%; 두 위치이성질체의 혼합물로서) 수득하였다.

[1351]

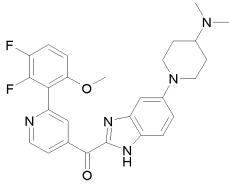
MS(ESI) *m/z* 558, 560.2 (M+H)⁺.

[1352] 실시예 103 내지 124

[1353] 실시예 103 내지 124에 화학식 I의 화합물의 제조를 기재하였다.

[1354] 실시예 103

[1355] [2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논



[1356]

[1357] 실시예 102, 방법 1 (0.9 g, 1.61 mmol)을 출발 물질로서 사용하였다. 표제 화합물 (0.24 g, 24%)을 실시예 32에 이어서 일반적 절차 F (SEM 탈보호)에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

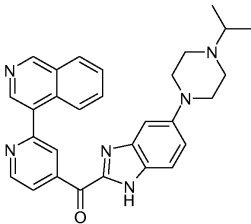
MS(ESI) *m/z* 492.2

(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.02 (1H, d), 8.57-8.52 (1H, m), 8.50 (1H, d), 7.80 (0.8H, d), 7.52-7.46 (0.2H, m), 7.39 (0.2H, s), 7.21 (1H, q), 7.16 (0.8H, dd), 6.91 (1H, d), 6.77-6.70 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.80 (3H, s), 2.93-2.76 (2H, m), 2.43 (7H, d), 2.05 (2H, d), 1.83-1.73 (2H, m).

[1358]

[1359] 실시예 104

[1360] [5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논.



[1361]

[1362] 실시예 91 (83 mg, 0.19 mmol)을 스크류 캡(screw cap) 바이알에 첨가하고, 1,2-디클로로에탄/MeOH (1:1; 2 mL)에 용해시켰다. 아세톤 (40 μl, 0.54 mmol) 및 빙초산 (20 μl, 0.38 mmol)에 이어서 NaBH(OAc)₃ (61 mg, 0.29 mmol)을 바이알에 첨가하였다. 반응물을 37°C에서 4 시간 동안 가열한 후, 1M 수성 NaOH (4 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 이어서 CHCl₃/ⁱPrOH (3:1; 3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 이어서 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄 / MeOH 중 NH₃ 2.0M; 2% → 8%)로 정제하여, 표제 화합물을 적색 고체 (18 mg, 20%)로서 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 477.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 9.38 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.69 (2H, d), 8.43-8.35 (1H, m), 8.26 (2H, d), 7.94-7.85 (1H, m), 7.85-7.75 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.07 (1H, s), 3.31-3.28 (4H, m), 2.84-2.75 (5H, m), 1.16 (6H, d).

[1363]

[1364] 일반적 절차 L (스즈끼)

[1365] 헤테로아릴 브로마이드 (1 mol 당량), 아릴 또는 헤테로아릴보론산 (또는 보론산 피나콜 에스테르) (2.0 mol 당량), Pd(PPh₃)₄ (0.1 mol 당량) 및 고체 K₃PO₄ (3 mol 당량)를 교반 막대를 갖춘 마이크로웨이브 반응 튜브에 첨가하였다. 이어서, DME:톨루엔:MeOH의 혼합물 용매 (4:4:1, 0.1M 용액으로 제조)를 첨가하였다. 마이크로웨이브 튜브를 밀봉하고, 탈기시켰다. 이를 100°C 이상에서 10 분 이상 동안 (다양한 기질에 따라) 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O / CHCl₃으로 희석하고, 여과하고, 수성 층을 CHCl₃ (또는 CHCl₃ / ⁱPrOH, 2:1)으로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 이

어서, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄 시스템으로 정제)로 정제하였다.

[1366] 일반적 절차 M (스즈끼)

[1367] 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드 (1 mol 당량), 아릴 또는 헤테로아릴보론산 (또는 보론산 피나콜 에스테르) (2.0 mol 당량) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.1 mol 당량)를 교반 막대를 갖춘 마이크로웨이브 반응 튜브에 첨가하였다. DME:톨루엔:EtOH = 4:4:1의 혼합물 용매 (0.1M 용액으로 제조) 및 수성 K₃PO₄ (2M, 4 mol 당량)를 첨가하였다. 마이크로웨이브 튜브를 밀봉하고, 탈기시켰다. 이를 120°C 이상에서 40 분 이상 동안 (사용된 기질에 따라) 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O / CHCl₃으로 희석하고, 여과하고, 수성 층을 CHCl₃ (또는 CHCl₃ / ⁱPrOH, 2:1)으로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 정제용 HPLC 또는 SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리)로 정제하여, 생성물을 수득하였다.

[1368] 일반적 절차 N (BOC 탈보호)

[1369] BOC-보호된 기질에 TFA:디클로로메탄 (1:1, 0.1M)을 첨가하였다. 완료될 때까지 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 증발 건조시켜, 조 아민을 수득하였다. 이어서, 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다. 상기 방법을 또한 특정 경우에 SEM 탈보호를 위해 이용하였다.

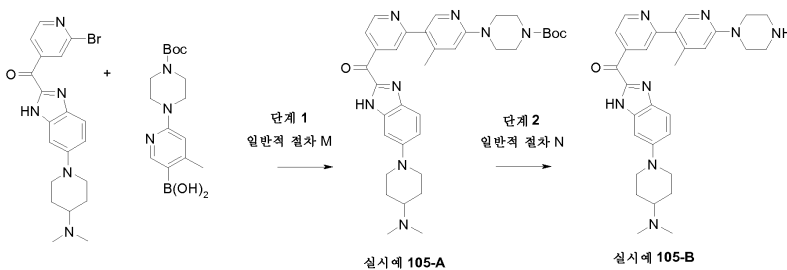
[1370] 실시예 105-A

[1371] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(2-메틸-피리딘-4-일)-메타논; 4-(4-메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르와의 화합물

[1372] 및

[1373] 실시예 105-B

[1374] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(4'-메틸-6'-피페라진-1-일-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논



(상용하는 5-치환된 벤조이미다졸 위치 이성질체와의 혼합물로서)

[1375]

[1376] 실시예 102 (방법 1, 단계 3)로부터의 생성물 (0.23 mmol)을 출발 물질로서 사용하였다. 단계 1을 일반적 절차 M (스즈끼)에 따라 수행하여, 실시예 105-A를 수득하였다. 단계 2를 일반적 절차 N (BOC 탈보호)에 따라 수행하여, 실시예 105-B (61 mg, 50%)를 수득하였다.

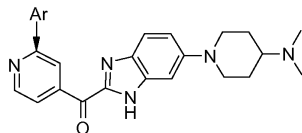
MS(ESI) *m/z* 525.3107

(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.90 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.78 (1H, s), 3.80-3.74 (2H, m), 3.50-3.45 (4H, m), 2.80-2.75 (4H, m), 2.74-2.65 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.20 (6H, s), 1.90-1.85 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m).

[1377]

[1378] 하기 화합물을, 적절한 보론산 (또는 피나콜 에스테르)으로 출발하여 실시예 105-A와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1379] 구조



[1380]

실시예	Ar	수율	¹ H NMR / 추가 주석	HRMS m/z
106		38 mg, 35%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.28 (1H, bs), 11.65 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.74-7.80 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.15-7.03 (2H, m), 6.93 (1H, s), 3.77-3.85 (2H, m), 2.86-2.76 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.32-2.27 (1H, m), 2.25 (6H, s), 1.96-1.88 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m).	479.2545 (M+H) ⁺
107		39mg, 40%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.21 (1H, s), 12.87 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.48 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 6.87 (1H, s), 3.75-3.70 (2H, m), 2.76-2.70 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.21 (6H, s), 1.90-1.86 (2H, m), 1.53-1.51 (2H, m).	430.2350 (M+H) ⁺
108		60mg, 60%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.32 (1H, s), 8.99 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.30 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.86 (1H, s), 3.75-3.70 (2H, m), 2.80-2.75 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.21 (6H, s), 1.90-1.85 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m).	441.2403 (M+H) ⁺
109		35mg, 25%	1-(페닐술포닐)-3-인돌보론산으로부터 출발. 최종 탈보호: MeOH / K ₂ CO ₃ / 40분동안 80°C	465.2400 (M+H) ⁺

실시예	Ar	HRMS m/z	실시예	Ar	HRMS m/z
			117		427.2243 (M+H) ⁺
110		465.2401 (M+H) ⁺	118		457.2346 (M+H) ⁺

[1381]

실시예	Ar	HRMS <i>m/z</i>	실시예	Ar	HRMS <i>m/z</i>
111		466.2357 (M+H) ⁺	119		459.2308 (M+H) ⁺
112		466.2354 (M+H) ⁺	120		519.2175 (M+H) ⁺
113		466.2354 (M+H) ⁺	121		444.2513 (M+H) ⁺
114		477.2391 (M+H) ⁺	122		470.2680 (M+H) ⁺
115		476.2444 (M+H) ⁺	123		461.2106 (M+H) ⁺
116		427.2267 (M+H) ⁺	124		430.2348 (M+H) ⁺

[1382]

[1383]

실시예 106: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-메타논.

[1384]

실시예 107: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논.

[1385]

실시예 108: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일]-메타논.

[1386]

실시예 109: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-메타논.

[1387]

실시예 110: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-인돌-4-일)-피리딘-4-일]-메타논.

[1388]

실시예 111: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메타논 (메탄술포네이트 염).

[1389]

실시예 112: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-피리딘-4-일]-메타논.

[1390]

실시예 113: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)-피리딘-4-일]-메타논.

[1391]

실시예 114: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-퀴놀린-3-일-피리딘-4-일]-메타논.

[1392]

실시예 115: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-나프탈렌-1-일-피리딘-4-일]-메타논.

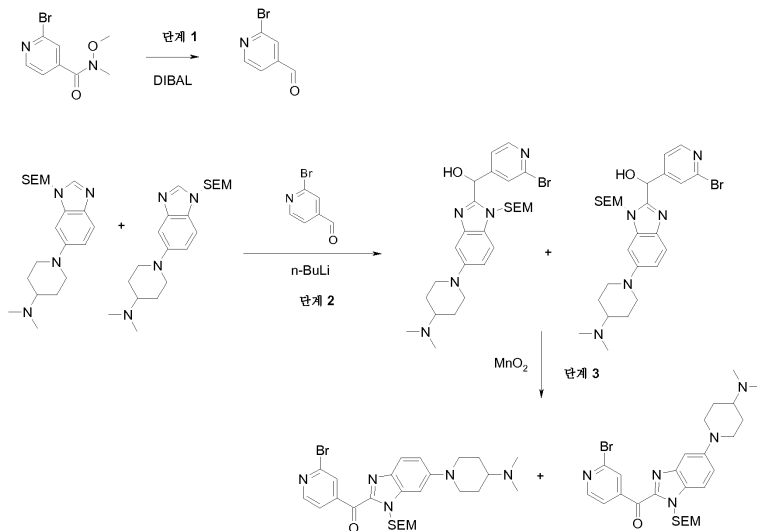
[1393]

실시예 116: [2,4']비피리디닐-4-일-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논.

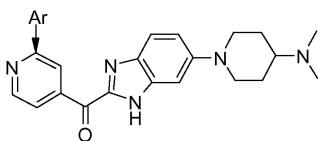
[1394]

실시예 117: [2,3']비피리디닐-4-일-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논.

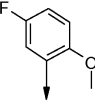
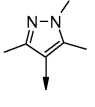
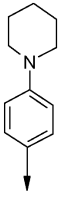
- [1395] 실시예 118: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4'-메톡시-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논.
- [1396] 실시예 119: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(6'-플루오로-4'-메틸-[2,3']비피리디닐-4-일)-메타논.
- [1397] 실시예 120: 2-{[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-피리딘-2-일}-N-메틸-벤젠술폰아미드.
- [1398] 실시예 121: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1399] 실시예 122: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-이소프로필-피리미딘-5-일)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1400] 실시예 123: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1401] 실시예 124: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1402] 실시예 102 (방법 2) (합성 중간체)
- [1403] (2-브로모-피리딘-4-일)-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (6-위치이성질체와의 혼합물로서).



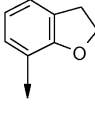
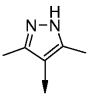
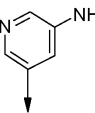
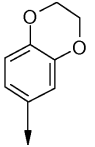
- [1404]
- [1405] 실시예 25로부터 출발하여, 단계 1을 실시예 42에 대해 기재된 절차에 따라 수행하였다. 단계 2 및 단계 3을 실시예 48에 대해 기재된 절차에 따라 수행하였다.
- [1406] 실시예 125 내지 140
- [1407] 실시예 125 내지 140에 화학식 I의 화합물의 제조를 기재하였다.
- [1408] 실시예 102 (방법 2)로부터 출발하여, 다음을, 적절한 보론산 또는 에스테르와 커플링시켜 일반적 절차 C (스즈끼)에 따라 제조하였다. 일반적 절차 D, E 또는 F를 이용한 탈보호에 이어서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.



[1409]

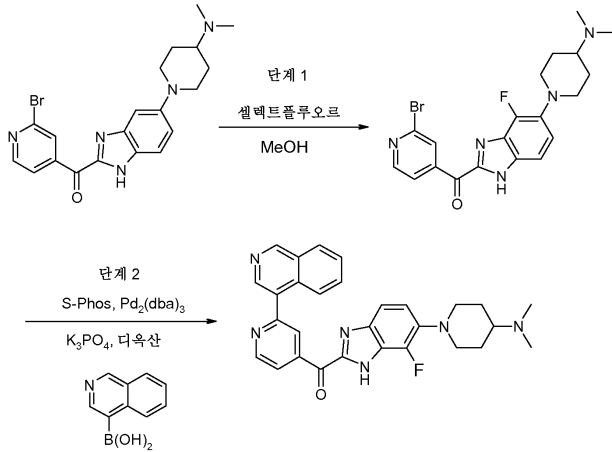
실시예	구조: Ar =	추가 주석	NMR	LC/ MS
125		탈보호: 일반적 절차 D.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.48-9.29 (2.0H, m), 8.86-8.80 (0.2H, m), 8.77 (0.8H, dd), 8.22 (0.8H, d), 8.10 (1.0H, dd), 7.91 (0.2H, d), 7.80 (0.2H, s), 7.63-7.47 (2.0H, m), 7.41 (1.0H, dd), 7.33 (0.8H, d), 4.34 (3.0H, s), 4.28 (1.6H, br d), 4.18 (0.4H, br d), 3.35-3.20 (2.0H, m), 3.01-2.77 (7.0H, m), 2.54-2.43 (2.0H, m), 2.26-2.12 (2.0H, m). 회전이성질체의 혼합물.	474 [M+H] ⁺
126		탈보호: 일반적 절차 E. 생성물을 HCl 염으로서 단리하였다.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.91 (0.2H, dd), 8.78 (0.8H, d), 8.53 (0.2H, s), 8.12 (0.2H, dd), 7.88 (0.8H, br s), 7.84-7.77 (0.8H, m), 7.75 (0.2H, d), 7.60 (0.8H, d), 7.39 (1.0H, br d), 7.15 (1.0H, br s), 3.92-3.79 (2.0H, m), 3.77 (0.6H, s), 3.75 (2.4H, s), 3.73-3.65 (0.5H, m), 3.54-3.44 (0.5H, m), 3.42-3.27 (1.0H, m), 2.92-2.80 (1.0H, m), 2.76 (1.4H, d), 2.72 (4.6H, d), 2.39 (2.3H, s), 2.37 (0.7H, s), 2.29 (0.5H, s), 2.28 (2.5H, s), 2.24-2.13 (2.0H, m), 2.04-1.77 (2.0H, m). 회전이성질체의 혼합물.	458 [M+H] ⁺
127		탈보호: 일반적 절차 E. 정제: 정제용 LCMS에 의해 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다.	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.94-8.86 (0.6H, m), 8.72 (0.2H, d), 8.69 (0.5H, d), 8.45 (0.5H, s), 8.37 (0.2H, s), 8.34 (0.3H, dd), 8.28-8.18 (0.7H, m), 8.13 (0.4H, d), 8.09 (0.9H, d), 7.84 (0.5H, dd), 7.77-7.70 (0.5H, m), 7.68-7.59 (1.4H, m), 7.55 (0.4H, d), 7.50 (0.9H, d), 7.38 (0.7H, dd), 7.31 (0.3H, dd), 7.23-7.14 (1.0H, m), 4.04-3.89 (2.0H, m), 3.72-3.55 (4.0H, m), 3.48-3.36 (1.0H, m), 3.02-2.84 (8.0H, m), 2.30-2.16 (2.0H, m), 2.03-1.75 (8.0H, m). 회전이성질체의 혼합물.	509 [M+H] ⁺

[1410]

실시예	구조: Ar =	추가 주석	NMR	LC/ MS
128		탈보호: 일반적 절차 E. 생성물을 HCl 염으로서 단리하였다.	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.94-8.87 (1.0H, m), 8.85 (0.8H, d), 8.80 (0.2H, d), 8.27 (0.8H, dd), 8.21 (0.2H, dd), 7.77-7.68 (2.0H, m), 7.59 (1.0H, d), 7.55-7.43 (1.0H, m), 7.40 (0.2H, s), 7.36 (0.8H, s), 7.18 (1.0H, t), 4.90-4.81 (2.0H, m), 3.98 (2.0H, br d), 3.55-3.47 (1.0H, m), 3.40 (2.0H, t), 3.14-3.01 (2.0H, m), 2.94 (6.0H, s), 2.28 (2.0H, br d), 2.06-1.92 (2.0H, m). 회전이성질체의 혼합물.	468 [M+H] ⁺
129		탈보호: 일반적 절차 E. 생성물을 포르메이트 염으로서 단리하였다.	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): 8.45 (1H, d), 8.40 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.26 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.80 (1H, s), 3.57 (2H, br d), 3.24 (1H, br t), 2.83 (6H, s), 2.56 (2H, br t), 2.15 (6H, s), 2.10 (2H, br d), 1.77-1.60 (2H, m).	444 [M+H] ⁺
130		탈보호: 일반적 절차 E. 생성물을 HCl 염으로서 단리하였다.	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O/DMSO-d ₆): 8.92 (1H, d), 8.50 (2H, s), 8.47 (1H, s), 8.23-8.10 (2H, m), 7.84-7.70 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.24 (1H, s), 3.91 (2H, br d), 3.28-3.12 (1H, m), 2.88 (2H, br t), 2.78 (6H, s), 2.21 (2H, br d), 1.89-1.74 (2H, m).	442 [M+H] ⁺
131		탈보호: 일반적 절차 F.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.90 (1H, t), 8.75-8.70 (1H, m), 8.38-8.33 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.48 (0.2H, s), 7.42 (0.2H, s), 7.17 (0.8H, dd), 7.01 (1H, d), 6.91 (0.8H, d), 4.34 (4H, s), 3.84 (2H, d), 2.92-2.75 (2H, m), 2.40 (7H, d), 2.03 (2H, d), 1.80-1.67 (2H, m).	484.2 [M+H] ⁺

- [1411]
- [1412] 실시예 125: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1413] 실시예 126: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논.
- [1414] 실시예 127: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-피페리딘-1-일-페닐)-피리딘-4-일]-메타논 (트리플루오로아세테이트 염).
- [1415] 실시예 128: [2-(2,3-디히드로-벤조푸란-7-일)-피리딘-4-일]-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (히드로클로라이드 염).
- [1416] 실시예 129: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논 (포르메이트 염).
- [1417] 실시예 130: (5'-아미노-[2,3']비피리디닐-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (포르메이트 염).
- [1418] 실시예 131: [2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-피리딘-4-일]-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논.
- [1419] 실시예 132
- [1420] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-7-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일]-메타

논 (트리플루오로아세테이트 염).



[1421]

[1422] 단계 1: 실시예 102 (방법 2) (0.5 g, 1.17 mmol)를 스크류 캡 바이알에서 MeOH (10 mL)에 용해시키고, 혼합물을 -10°C에서 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (셀렉트플루오르(Selectfluor)TM) (0.62 g, 1.75 mmol)를 용기에 첨가하고, 이어서 이를 밀봉하고, 40°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 추가의 셀렉트플루오르TM (0.414 g, 1.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 다시 40°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 이어서 여과물을 10% 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발 건조시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH 중 2.0M NH₃; 3% → 5%)로 정제하여, (2-브로모-피리딘-4-일)-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-4-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (81 mg, 15%)을 수득하였다.

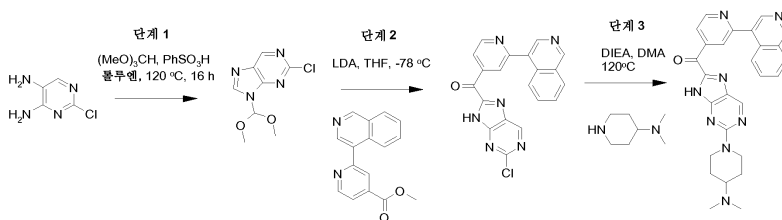
[1423] MS(ESI) *m/z* 447.7 (M+H)⁺.

[1424] 단계 2를 일반적 절차 C (스즈끼)에 따라 수행하였다. 생성물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다.

[1425] MS(ESI) *m/z* 495.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 9.66 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.82 (2H, d), 8.54-8.44 (3H, m), 8.14 (1H, t), 7.99 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.36-7.26 (1H, m), 3.62 (2H, d), 3.41-3.35 (1H, m), 3.03-2.95 (8H, m), 2.23 (2H, d), 2.06-1.91 (2H, m).

[1426] 실시예 133

[1427] [2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-9H-퓨린-8-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논



[1428]

[1429] 단계 1: 2-클로로-피리미딘 4,5-디아민 (289 mg, 2.0 mmol), 트리메틸오르토포르메이트 (1.9 g, 18 mmol) 및 벤젠술폰산 (14 mg, 0.08 mmol)의 톨루엔 현탁액을 환류하에 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 디이소프로필에틸아민 (28 □l, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 2-클로로-9-디메톡시메틸-9H-퓨린을 추가 정제없이 사용하였다.

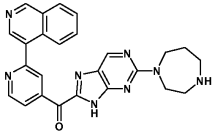
[1430] 단계 2: 단계 1로부터의 생성물 및 2-이소퀴놀린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르 (실시예 23) (528 mg, 2.0 mmol)를 사용하여, 단계 2를 일반적 절차 J (LDA 금속화)에 이어서 후처리 방법 D를 이용함으로써 수행하였다. 후처리 중에 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하여, (2-클로로-9H-퓨린-8-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논을 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[1431] 단계 3: 조 (2-클로로-9H-퓨린-8-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄논 (60 mg, 0.155 mmol)의 0.5 mL DMA 용액에 디메틸-피페리딘-4-일-아민 (199 mg, 1.55 mmol) 및 DIEA (270 μ l, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 120°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1432] HRMS *m/z* 479.2329 (M+H)⁺.

[1433] 실시예 134

[1434] (2-[1,4]-디아제판-1-일-9H-퓨린-8-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄논



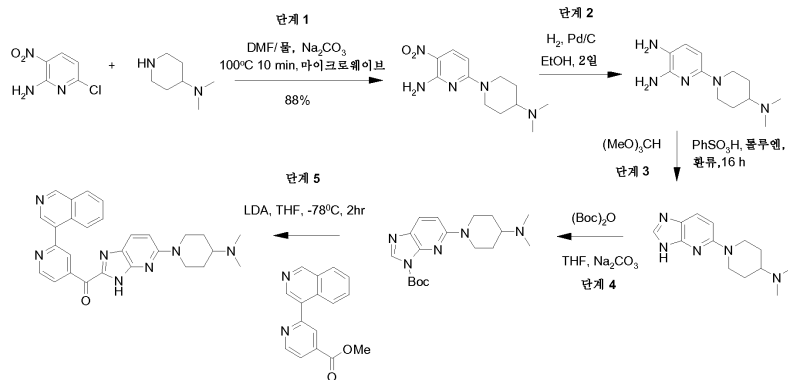
[1435] 화합물을 실시예 133에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1437] [1,4]-디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 디메틸-피페리딘-4-일-아민 대신에 사용하였다. 탈보호 [일반적 절차 N (Boc 탈보호)]하고, 최종적으로 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1438] *m/z*
451.1993 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.36 (1H, s), 9.00 (1H, dd), 8.59 (1H, m), 8.34-8.27 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.67-7.79 (2H, m), 3.60 (4H, m), 2.63 (2H, m), 2.47 (2H, m), 1.51 (2H, m).

[1439] 실시예 135

[1440] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄논



[1441] 단계 1: 6-클로로-3-니트로-피리딘-2-일-아민 (7 g, 40.6 mmol), 디메틸피페리딘-4-일-아민 (5.7 g, 44.5 mmol), K₂CO₃ (6.39 g, 60.9 mmol) 및 DMF/물 (4:1, 100 mL)의 용액을 100°C에서 10 분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 물 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3-니트로-피리딘-2-일-아민 (9.48 g, 88%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1442] ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ : 1.48 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.42 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.16 (d, J=9.54 Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.54 Hz, 1H). HRMS: *m/z* 266.1628 [M+H]⁺.

[1443] 단계 2: 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3-니트로-피리딘-2-일-아민 (4 g, 15.1 mmol), 5% Pd/C (0.8 g) 및 EtOH (200 mL)의 혼합물을 H₂하에 2 일 동안 진탕시켰다. 용액을 여과하고, 여과물을 농축시켜, 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-피리딘-2,4-일-디아민 (약 4 g, 약 100%)을 암녹색 고체로서 수득하였다.

[1444] ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ : 1.51 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 2.90 (br, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.25 (br, 2H), 6.00 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.03 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 236 [M+H]⁺.

[1446] 단계 3: 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-피리딘-2,4-일-디아민 (4 g, 17.5 mmol), 트리메틸오르토포르메이트 (12.6 g, 119.1 mmol), 벤젠술폰산 (0.110 g, 0.1 mmol) 및 메탄올 (100 mL)의 용액을 환류하에 밤새 가열하였다. 이어서, 2N HCl을 사용하여 냉각 혼합물을 pH 약 3으로 산성화시키고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 NaHCO₃으로 염기성화시키고, 농축시켜, 조 [1-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민 (약 4.0 g, 약 100%)을 암녹색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.61 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 6.73 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.03 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H). MS(ESI) m/z 246[M+H]⁺.

[1447] 단계 4: [1-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민 (4 g, 16.3 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (4.3 g, 19.6 mmol), NaHCO₃ (5.1 g, 48.9 mmol) 및 테트라히드로푸란/물 (2:1, 80 mL)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 5%→10%)로 정제하여, 5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.2 g, 75%)를 암녹색 고체로서 수득하였다.

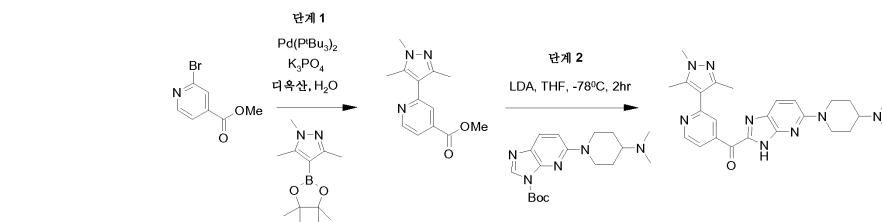
¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.54 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.93 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.39 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 6.81 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.03 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H). MS(ESI) m/z 346[M+H]⁺.

[1449] 단계 5: 단계 4로부터의 생성물 (100 mg, 0.29 mmol) 및 2-이소퀴놀린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르 (실시예 23) (77 mg, 0.29 mmol)를 출발 물질로서 사용하여, 단계 5를 일반적 절차 J (LDA 금속화)에 이어서 후처리 방법 D를 이용함으로써 수행하여, 표제 화합물 (22 mg, 16%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.38 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.54 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.26 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.91 (d, J=5.02 Hz, 1H), 9.27, (s, 1H). HR-MS: m/z 478.2378 [M+H]⁺.

[1451] 실시예 136

[1453] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논



[1454] 단계 1: 마이크로웨이브 반응기 튜브에 2-브로모-이소니코틴산 메틸 에스테르 (150 mg, 0.69 mmol), 1,3,5-트리메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (197 mg, 0.83 mmol) 및 Pd₂(P^tBu₃)₂ (14 mg, 0.028 mmol) 및 1,4-디옥산 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 이어서 2M 수성 K₃PO₄ (0.46 mL, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 냉각 혼합물을 CHCl₃ 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (EtOAc 중 0→15% MeOH)로 정제하여, 2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (68 mg, 21%)를 황색 검으로서 수득하였다.

MS(ESI) m/z 246 [M+H]⁺.

[1457] 단계 2: 5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 1) (50 mg, 0.145 mmol), 2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (35 mg, 0.145 mmol) 및 테트라히드로푸란 (3 ml)의 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 일반적 절차 J (LDA 금속화)에 이어서 후처리 방법 D

에 따라 반응시켰다. 따라서, 리튬 디소프로필아미드 (2N, 0.15 ml, 0.30 mmol)를 혼합물에 서서히 첨가하고, 이를 -78°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 물로 킨칭하였다. 용매를 제거하고, HPLC를 이용하여 조성물을 정제하여, [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논 (3 mg, 4.5 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, CD₃OD) δ 1.57 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.49 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.95 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.02 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 459 [M+1].

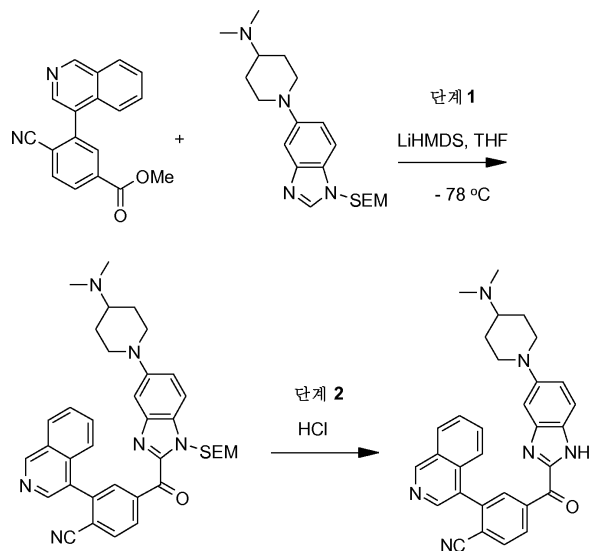
[1458]

실시예 137

[1459]

4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴

[1460]



[1461]

단계 1: THF (3 mL) 중 실시예 11 (2 mmol)을 -78°C에서 냉각시킨 THF 중 6 mol 당량의 LiHMDS (4.1 mL 1M LiHMDS + 10 mL THF)에 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 혼합물 색상이 어두워질 때까지 5 분 동안 교반을 계속 하였다. 혼합물을 다시 5 분 동안 -78°C로 냉각시킨 후, THF 5 mL에 용해된 4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조산 메틸 에스테르 (실시예 45, 1 mol 당량)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30 분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 희석하고, 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄/MgSO₄), 농축시켰다. SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0→25% MeOH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1462]

단계 2: 일반적 절차 D (SEM 탈보호)를 이용하여 탈보호시켜 표제 화합물 (12 mg, 18%)을 수득하였다.

[1463]

MS(ESI) m/z 501.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

9.51 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 8.66 (2H, d), 8.33 (2H, dd), 7.90-7.86 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.90 (1H, s), 3.75-3.70 (2H, m), 2.75-2.72 (2H, m), 2.51 (6H, s), 1.90-1.84 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m).

[1464]

[1465] 하기 실시예를 적절한 헤테로아릴 브로마이드를 사용하여 실시예 137에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다.

실시예	구조	추가 주석	MS(ESI) m/z
138		실시예 46으로부터 출발. 수율 = 2mg, 2%	468.3 (M+H) ⁺
139		실시예 47로부터 출발. 수율 = 7mg, 6%	451.3 (M+H) ⁺

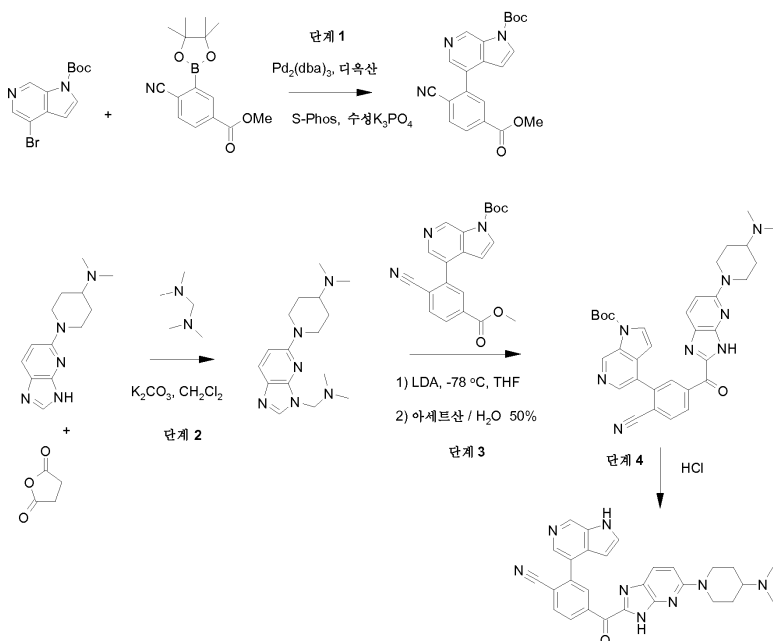
[1466]

[1467] 실시예 138: 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

[1468] 실시예 139: 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-피리딘-3-일-벤조니트릴

[1469] 실시예 140

[1470] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴



[1471]

[1472] 단계 1: 4-브로모-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (US 2005/0090529 A1, p82를 바탕으로 합성) (1 mol 당량) 및 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (2.0 mol 당량)를 출발 물질로서 사용하여, 일반적 절차 L (스즈끼)을 이용함으로써 반응을 수행하여, 4-(2-시아노-5-메톡시카르보닐-페닐)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[1473] MS(ESI) m/z 378.4 (M+H)⁺.

[1474] 단계 2: [1-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민 [실시예 135 (단계 3)]을 사용하여, 실시예 1에 기재된 절차에 따라 반응을 수행하여, [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민을 수득하였다.

[1475] 단계 3: -78°C로 냉각시킨 THF (0.5M) 중 디메틸아미노메틸 보호된 이미다졸 (2 mol 당량)의 용액에 2M LDA

(3.5 mol 당량)를 서서히 첨가하였다. 5 분 후, -78℃에서 반응 혼합물을 THF (1 부피) 중 4-(2-시아노-5-메톡시카르보닐-페닐)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (단계 1) (1 mol 당량)의 용액으로 처리하였다. 5 분 후, 반응 혼합물을 -78℃에서 물 중 50% 아세트산 (0.25 부피)으로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 농축시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 수성 수산화암모늄을 사용하여 pH > 8이 될 때까지 염기성화시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 정제용 HPLC 또는 SiO₂ 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH₃ 시스템으로 용리)로 정제하였다.

[1476] 단계 4: 일반적 절차 N (BOC 탈보호)을 이용하여 탈보호시켜 표제 화합물 (33%)을 수득하였다.

[1477] HRMS *m/z* 491.2305 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.5 (1H, bs), 11.98 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.78 (1H, m), 7.02 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.43 (2H, d), 2.90-2.99 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.18 (6H, s), 1.84 (2H, d), 1.41-1.31 (2H, m).

[1478] 실시예 141 (합성 중간체)

[1479] 4-시아노-3-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조산 메틸 에스테르

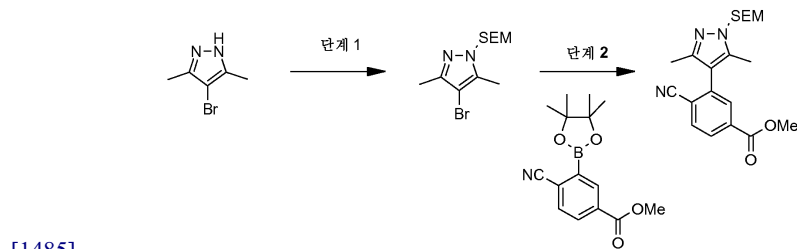


[1481] 8-브로모-[1,6]나프티리딘 (1 mol 당량) 및 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (2.0 mol 당량)를 출발 물질로서 사용하여, 일반적 절차 L (스즈끼)을 이용함으로써 생성물을 제조하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1482] MS(ESI) *m/z* 290.1(M+H)⁺.

[1483] 실시예 142 (합성 중간체)

[1484] 4-시아노-3-[3,5-디메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르



[1486] 단계 1: DMA 40 mL 중 4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸 (3.5 g, 20 mmol) 및 Cs₂CO₃ (13 g, 40 mmol)의 교반중인 현탁액에 (2-클로로메톡시-에틸)-트리메틸-실란 (5.3 mL, 30 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, EtOAc 100 mL로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄 시스템으로 용리)로 정제하여, 4-브로모-3,5-디메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸 6.1 g (100%)을 수득하였다.

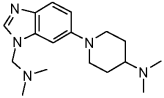
[1487] MS(ESI) *m/z* 307.3 (M+H)⁺.

[1488] 단계 2를 일반적 절차 L (스즈끼)을 이용하여 수행함으로써, 생성물을 수득하였다.

[1489] MS(ESI) *m/z* 386.4 (M+H)⁺.

[1490] 실시예 143 (합성 중간체)

[1491] [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-벤조이미다졸-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민



[1492]

[1493] 5-클로로-2-니트로-페닐아민으로부터 출발하여, 생성물을 실시예 135 (단계 1 내지 3) 및 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1494] 실시예 144 내지 171

[1495] 실시예 144 내지 171에 화학식 I의 화합물의 제조를 기재하였다.

[1496] 하기 표의 실시예 (실시예 144 내지 147)를 실시예 140에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다. 적절한 경우, 일반적 절차 N을 이용하여 탈보호시켰다.

실시예	구조:	추가 주석	HRMS m/z
144		실시예 140 (단계 1) 및 실시예 143으로부터 출발	490.2353 (M+H) ⁺ .
145		실시예 141 및 실시예 143으로부터 출발.	502.2370 (M+H) ⁺ .
146		실시예 141 및 실시예 140 (단계 2) 으로부터 출발	503.2303 (M+H) ⁺ .
147		실시예 142 및 실시예 140 (단계 2) 으로부터 출발 탈보호: 일반적 절차 N	469.2477 (M+H) ⁺ .

[1497]

[1498] 실시예 144: 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴

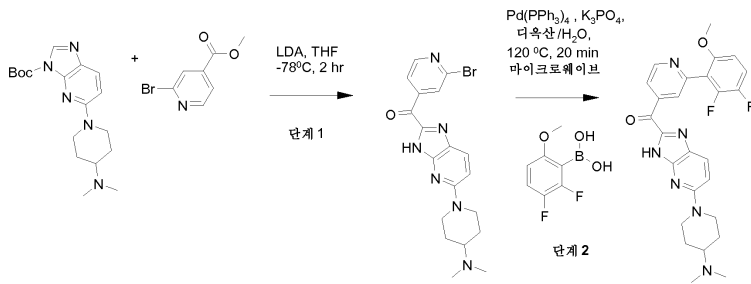
[1499] 실시예 145: 4-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴

[1500] 실시예 146: 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴

[1501] 실시예 147: 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴 (이 화합물의 별법의 합성에 대해, 실시예 168 참조).

[1502] 실시예 148

[1503] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-메타논



[1504]

[1505]

단계 1: 5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 [실시예 135, 단계 4 (단계 4)] (711 mg, 2.05 mmol) 및 메틸-2-브로모-이소니코티네이트 (445 mg, 2.05 mmol)로 출발하여, 하기 일반적 절차 J (LDA 금속화)에 이어서 후처리 방법 D에 의해 반응을 수행하였다. SiO₂ 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여, [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-브로모-피리딘-4-일]-메탄올 (350 mg, 40 %)을 수득하였다.

[1506]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.43 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 6.95 (d, J=9.54 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.14 (d, 5.03 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (d, J= 5.02 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 430 [M+H]⁺.

[1507]

단계 2: 단계 1로부터의 생성물 (30 mg, 0.07 mmol)로 출발하여, Pd₂(dba)₃/S-Phos 대신에 Pd(PPh₃)₄를 사용하고 수성 후처리에서 CHCl₃ 대신에 EtOAc를 사용한 것을 제외하고는 일반적 절차 C (스즈끼)를 이용하여 반응을 수행하였다. 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물 (3 mg, 8.7 %)을 수득하였다.

[1508]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.51 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.54 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.30 (d, 5.52 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.85 (d, J= 5.52 Hz, 1H). HR-MS m/z 493.2159 [M+1].

[1509]

실시예 149

[1510]

[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메탄올 (히드로클로라이드 염).

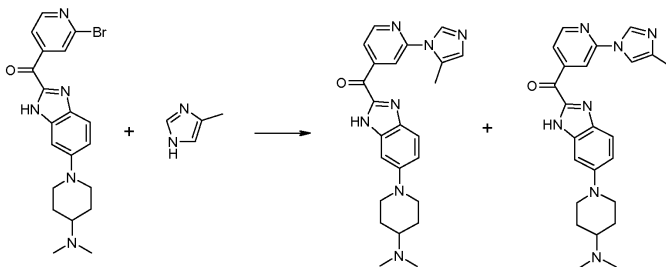
[1511]

실시예 150

[1512]

[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메탄올 (히드로클로라이드 염).

[1513]



[1514]

DMF (1 mL) 중 출발 물질 (실시예 102, 단계 3으로부터 얻음) [방법 2] (200 mg, 0.467 mmol), 4-메틸-1H-이미다졸 (96 mg, 1.17 mmol), CuI (9.0 mg, 0.047 mmol), 트랜스-1,2-비스(메틸아미노)시클로헥산 (27 mg, 0.187 mmol) 및 Cs₂CO₃ (533 mg, 1.64 mmol)의 현탁액을 N₂ 하에 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 CHCl₃ / ⁱPrOH (2:1)로 희석하고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 정제용 LCMS로 정제하여, 두 위치이성질체 생성물을 수득하였다. 두 생성물을 HCl (1,4-디옥산 중 1M)로 처리하여, 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[1515] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논 (93 mg).

MS(ESI) m/z 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 9.47 (0.6H, s), 9.37 (0.4H, s), 8.86 (0.6H, d), 8.64 (0.4H, d), 8.45 (0.6H, s), 8.31 (0.6H, d), 8.14 (0.4H, s), 7.98 (0.6H, s), 7.94-7.87 (1.4H, m), 7.81 (0.6H, s), 7.74 (0.4H, d), 7.58 (0.6H, dd), 7.53 (0.4H, s), 7.47 (0.4H, dd), 4.00 (1.1H, br d), 3.91 (0.9H, br d), 3.73-3.63 (0.7H, m), 3.59-3.47 (1.4H, m), 3.22 (0.9H, br t), 2.96 (3.4H, s), 2.92 (2.6H, s), 2.50-2.40 (4.1H, m), 2.35 (0.9H, br d), 2.24-2.10 (1.1H, m), 2.10-1.93 (0.9H, m). 회전이성질체의 혼합물.

[1516]

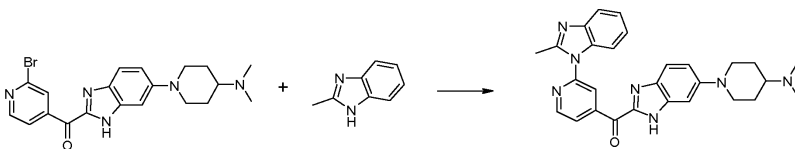
[1517] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(5-메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논 (32 mg).

MS(ESI) m/z 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 9.15 (0.6H, s), 9.02 (0.4H, s), 8.90 (0.6H, d), 8.68 (0.4H, d), 8.37 (1.2H, d), 8.01 (0.4H, s), 7.96 (0.4H, d), 7.83 (0.6H, d), 7.68 (0.4H, d), 7.64 (0.6H, s), 7.47 (1.0H, d), 7.44-7.34 (1.4H, m), 3.93 (1.2H, br d), 3.86 (0.8H, br d), 3.64-3.46 (1.2H, m), 3.33 (1.2H, br t), 3.16 (0.8H, br t), 2.91 (3.6H, s), 2.87 (2.4H, s), 2.45-2.25 (5.0H, m), 2.14-1.90 (2.0H, m). 회전이성질체의 혼합물.

[1518]

[1519] 실시예 151

[1520] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메타논



[1521]

[1522] DMF 2 mL 중 (2-브로모-피리딘-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메타논 (0.46 mmol, 1.0 mol 당량) [실시예 102 (방법 1, 단계 3)], 2-메틸 벤조이미다졸 (0.56 mmol, 1.2 mol 당량), CuI (0.047 mmol, 0.5 mol 당량), (1R,2R)-N,N'-디메틸-시클로헥산-1,2-디아민 (0.093 mmol, 0.2 mol 당량)의 혼합물을 130°C에서 질소하에 48 시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc 50 mL 및 염수 50 mL로 희석하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. HPLC 정제로 표제 화합물 (31 mg, 14%)을 수득하였다.

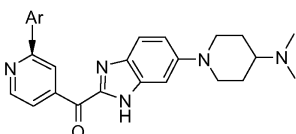
[1523]

HRMS m/z 480.2502 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.96 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.74-7.63 (3H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 7.17 (1H, d), 6.93 (1H, s), 4.16 (1H, bs), 3.77-3.74 (2H, m), 2.80-2.71 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.20 (6H, s), 1.89-1.85 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m).

[1524]

[1525] 하기 화합물을 실시예 151과 유사한 방식으로 제조하였다. 실시예 102 [방법 1, 단계 3]를 출발 물질로서 사용하였다.

[1526] 구조



[1526]

실시예	Ar	HRMS m/z	실시예	e.g.	HRMS m/z
152		444.2515 (M+H) ⁺ .	156		467.2300 (M+H) ⁺ .
153		444.2520 (M+H) ⁺ .	157		467.2300 (M+H) ⁺ .
154	 실시예 155와의 1:1 혼합물로서	467.2305 (M+H) ⁺	158		466.2350 (M+H) ⁺ .
155	 실시예 154와의 1:1 혼합물로서	467.2305 (M+H) ⁺			

[1527]

[1528]

실시예 152: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,5-디메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메탄논

[1529]

실시예 153: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-메탄논

[1530]

실시예 154: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메탄논

[1531]

실시예 155: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일-피리딘-4-일]-메탄논

[1532]

실시예 156: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-피리딘-4-일]-메탄논

[1533]

실시예 157: [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일-피리딘-4-일]-메탄논

[1534]

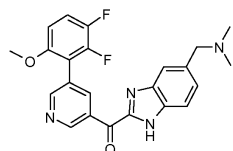
실시예 158: (2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-[6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄논

[1535]

실시예 159

[1536]

[5-(2,3-디플루오로-6-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-[5-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄논



[1537]

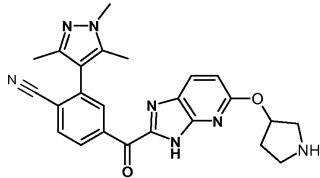
[1538] 화합물을 2-브로모-이소니코틴산 대신에 5-브로모-니코틴산으로부터 출발하여 실시예 67의 합성에 대한 절차에 따라 제조하였다.

MS(ESI) m/z 423 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.86 (1H, br), 9.89 (1H, s), 9.10-9.00 (1H, m), 8.94 (1H, s), 7.94-7.82 (1H, m), 7.61-7.46 (1.5H, m), 7.38 (0.5H, d), 7.22 (1H, q), 6.80-6.70 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.32 (6H, s).

[1539]

[1540] 실시예 160

[1541] 4-[5-(피롤리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

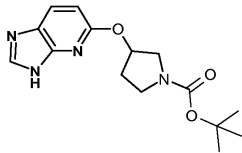


[1542]

HRMS (m/z): 계산치 442.1991, 실측치 442.2009.

[1543]

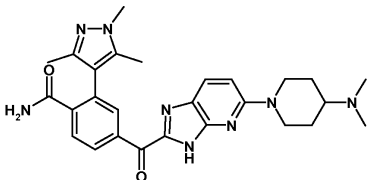
[1544] 표제 화합물을 3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (하기 참조)로부터 상기 기재된 것과 유사한 리튬화/아실화 방법을 이용하여 제조하였다.



[1545]

[1546] 실시예 161

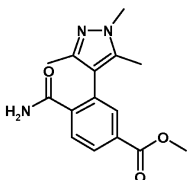
[1547] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드



[1548]

[1549] 단계 1:

[1550] 3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-테레프탈람산 메틸 에스테르



[1551]

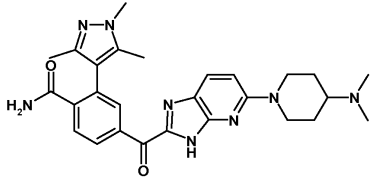
[1552] 4-브로모-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸 및 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하여 일반적 절차 L (스즈끼)에 따르고 조 혼합물을 실온에서 3 일 동안 방치함으로써, 4-시아노-3-[3,5-디메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[1553] MS(ESI) m/z 288.1 (M+H)⁺.

[1554] 단계 2:

[1555] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-

4-일)-벤즈아미드



[1556]

[1557]

3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-테레프탈람산 메틸 에스테르 및 [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민을 사용하여 일반적 절차 P (LDA 금속화, 케톤 형성 및 계내 탈보호)에 따라 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴 (84%)을 수득하였다.

[1558]

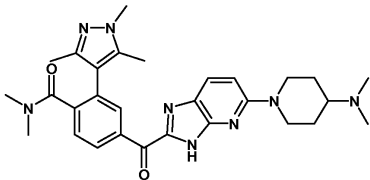
HRMS m/z 501.2721 (M+H)⁺.

[1559]

실시예 162

[1560]

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드



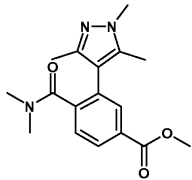
[1561]

[1562]

단계 1:

[1563]

N,N-디메틸-3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-테레프탈람산 메틸 에스테르



[1564]

[1565]

THF 중 NaH (60%, 10 mg, 3.5 당량)의 냉각 (0°C) 현탁액에 4-브로모-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸 및 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (20 mg, 0.07 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 MeI (50 mg, 5 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 물 중 50% AcOH로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여, N,N-디메틸-3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-테레프탈람산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[1566]

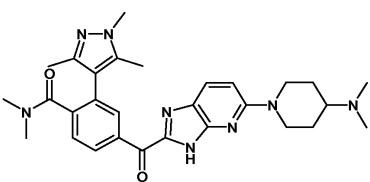
MS(ESI) m/z 316.2 (M+H)⁺.

[1567]

단계 2:

[1568]

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드



[1569]

[1570]

N,N-디메틸-3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-테레프탈람산 메틸 에스테르 및 [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-이

미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민을 사용하여 일반적 절차 P (LDA 금속화, 케톤 형성 및 계내 탈보호)에 따라 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴 (84%)을 수득하였다.

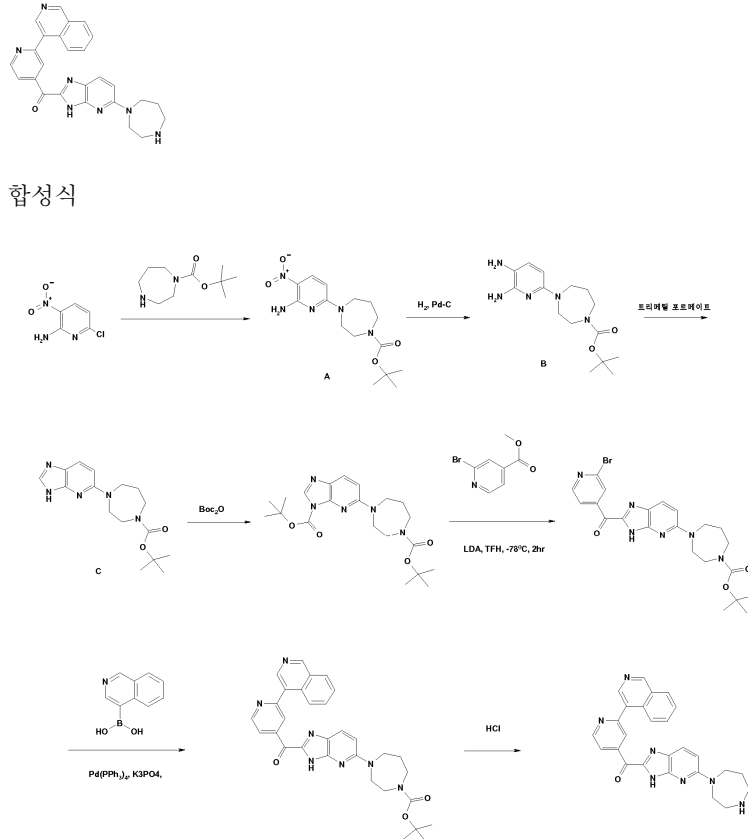
[1571] HRMS m/z 529.3036 (M+H)⁺.

[1572] 실시예 163

[1573] (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄론

[1574]

[1575] 합성식



[1576]

[1577] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-[1,4]디아제판-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[1578] 첫 번째 단계에서 디메틸 피페리딘-4-일-아민 대신에 N-tert-부톡시카르보닐 호모피페라진을 사용한 것을 제외하고는 실시예 160의 단계 1 내지 4에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 표제 화합물을 합성하였다. 중간체 A, B 및 C에 대한 특징규명 데이터를 하기 나타내었다.

[1579] 4-(6-아미노-5-니트로-피리딘-2-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3-니트로-피리딘-2-일-아민 (중간체 A):

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 및 1.44 (회전이성질체로 인한 2개의 단일선, 9H), 1.92 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 6.02 (d, J=8.00 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.00 Hz, 1H). MS: m/z 338.4 [M+1].

[1580]

[1581] 4-(5,6-디아미노-피리딘-2-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 B):

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 및 1.45(회전이성질체로 인한 2개의 단일선, 9H), 1.93 (m, 2H), 2.80 (br s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.29 (m, 6H), 4.20 (br s, 2H), 5.81 (d, J=8.00 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.00 Hz, 1H). MS: m/z 308.3 [M+1].

[1582]

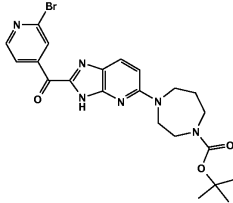
[1583] 4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 C):

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.35 및 1.39(회전이성질체로 인한 2개의 단일선, 9H), 1.99 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.45-3.86 (m, 7H), 6.54 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H). MS: m/z 318.3 [M+1].

[1584]

[1585] 단계 1

[1586] [4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1587]

[1588] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-[1,4]디아제판-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 1.44 mmol), 메틸-2-브로모-이소니코티네이트 (310 mg, 1.43 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5 ml)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 리튬 디이소프로필아미드 (2N, 1.43 ml, 2.87 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 40%의 EtOAc로 용리)를 이용하여 정제함으로써, [4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (130 mg, 18 %)를 수득하였다.

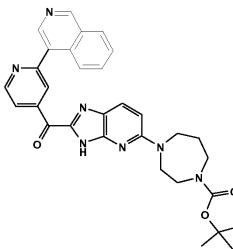
¹H NMR

(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.31 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 6.67 (d, J=9.54 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.03 Hz, 1H), 8.09 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H). MS (ESI) m/z 502 [M+1].

[1589]

[1590] 단계 2

[1591] [4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1592]

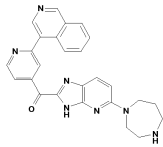
[1593] [4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40 mg, 0.08 mmol), 2-이소퀴놀린 보론산 (13.8 mg, 0.08 mmol), Pd(Ph₃)₄ (27.6 mg, 0.24 mmol), 2 몰의 수성 K₃PO₄ (0.08 ml, 0.16 mmol) 및 디옥산 (3.0 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브로 20 분 동안 120°C로 가열하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 50% → 100%의 EtOAc로 용리)를 이용하여 잔류물을 정제하여, [4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (15 mg, 34 %)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.27 (d, 9H), 1.89 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 6.65 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.53 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.53 Hz, J=7.53 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.03 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.03 Hz, 1H), 8.39 (d, J= 4.52 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.95 (d, J=5.02 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H). HR-MS m/z 550.2570 [M+1].

[1594]

[1595] 단계 3

[1596] (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄론



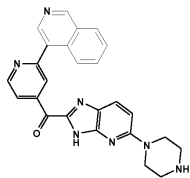
[1597]

[1598] 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (15 mg, 0.03 mmol) 및 에테르 중 2 몰 HCl (1 ml)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 에테르로 수 회 세척하여, (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄론 (6 mg, 49%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1599]

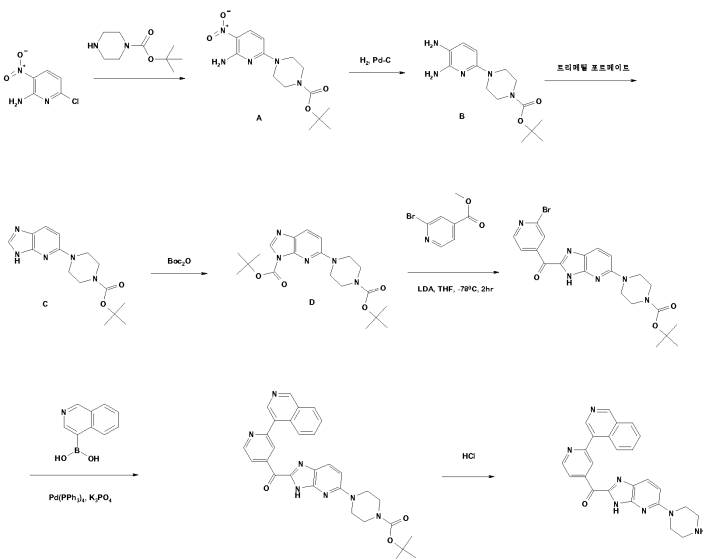
[1600] 실시예 164

[1601] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-메탄론



[1602]

[1603] 합성식



[1604]

[1605] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

[1606] 이를, 첫 번째 단계에서 디메틸 피페리딘-4-일-아민 대신에 N-tert-부톡시카르보닐 피페라진을 사용한 것을 제외하고는 실시예 160의 단계 1 내지 4에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 합성하였다. 중간체 A, B, C 및 D에 대한 특징규명 데이터를 하기 나타내었다.

[1607] 4-(6-아미노-5-니트로-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 A)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.49(s, 9H), 3.52 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.08 (d, J=9.00 Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.00 Hz, 1H). MS: m/z 324.2 [M+1].

[1608]

[1609] 4-(5,6-디아미노-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 B)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.47(s, 9H), 2.84 (br s, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 4.23 (br s, 2H), 5.97 (d, J=9.00 Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.00 Hz, 1H). MS: m/z 294.5 [M+1].

[1610]

[1611] 4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 C)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.50(s, 9H), 3.59 (m, 9H), 6.69 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H). MS: m/z 304.4 [M+1].

[1612]

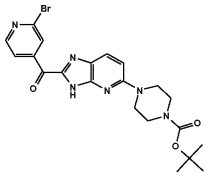
[1613] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 D)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 3.61 (m, 8H), 6.74 (d, J=9.00 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.00 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). MS: m/z 404.3 [M+1].

[1614]

[1615] 단계 1

[1616] 4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1617]

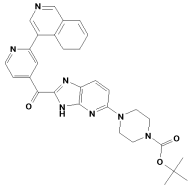
[1618] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 1.49 mmol), 메틸-2-브로모-이소니코티네이트 (321 mg, 1.49 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5 ml)의 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 리튬 디소프로필아미드 (2N, 2.23 ml, 4.46 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 40%의 EtOAc로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (120 mg, 16.6 %)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.58 (s, 9H), 3.59 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 6.89 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.03 Hz, 1H), 8.61 (d, J= 5.02 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H). MS (ESI) m/z 488 [M+1].

[1619]

[1620] 단계 2

[1621] 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1622]

[1623]

4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (44 mg, 0.08 mmol), 2-이소퀴놀린 보론산 (14.2 mg, 0.08 mmol), Pd(Ph₃)₄ (28.4 mg, 0.24 mmol), 2 물의 수성 K₃PO₄ (0.08 ml, 0.16 mmol) 및 디옥산 (3.0 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브로 20 분 동안 120°C로 가열하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 50% → 100%의 EtOAc로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg, 45.5 %)를 수득하였다.

¹H

NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.56 (s, 9H), 3.59 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 6.88 (d, J=9.54 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.01 (d, J=9.04 Hz, 2H), 8.31 (d, J=8.53 Hz, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.12 (d, J=5.52 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H). HR-MS m/z 536.2414 [M+1].

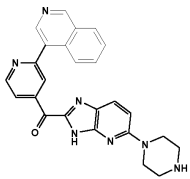
[1624]

[1625]

단계 3

[1626]

(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-메타논



[1627]

[1628]

4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (18 mg, 0.034 mmol) 및 에테르 중 2 몰 HCl (1 ml)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 에테르로 수 회 세척하여, (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-메타논 (10 mg, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.22 (s,

4H), 3.87 (s, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.10 (br, 1H), 8.34 (d, J=8.03 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.78 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.16 (br, 1H), 9.56 (br, 1H). HR-MS m/z 436.1884 [M+1].

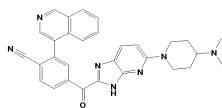
[1629]

[1630]

실시예 165

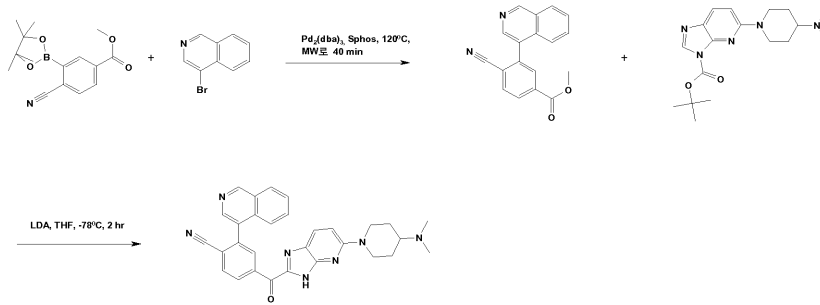
[1631]

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴



[1632]

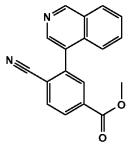
[1633] 합성식



[1634]

[1635] 단계 1

[1636] 4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조산 메틸 에스테르



[1637]

[1638] 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.348 mmol), 4-브로모-이소퀴놀린 (80 mg, 0.383 mmol), Pd₂(dba)₃ (31.9 mg, 0.035 mmol), Sphos (28.6 mg, 0.070 mmol), 2몰 수성 K₃PO₄ (0.4 ml, 0.8 mmol) 및 디옥산 (5 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브로 40 분 동안 120 °C로 가열하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄으로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조산 메틸 에스테르 (60 mg, 60 %)를 수득하였다.

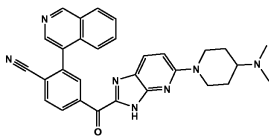
1H NMR

(400MHz, CD₂Cl₂) δ 3.88 (s, 3H), 7.45 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.53 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.29 (s, 1H). HR-MS m/z 289.0979 [M+1].

[1639]

[1640] 단계 2

[1641] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴



[1642]

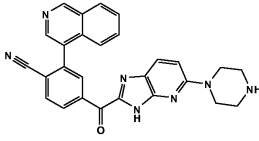
[1643] 5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 1) (50 mg, 0.145 mmol), 4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조산 메틸 에스테르 (41 mg, 0.145 mmol) 및 테트라히드로푸란 (3 ml)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 리튬 디소프로필아미드 (2N, 0.15 ml, 0.30 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 물로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시키고, 조 생성물을 HPLC (20% → 100% 아세트니트릴/물, 0.1% NH₄OH 함유)를 이용하여 정제함으로써, 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-이소퀴놀린-4-일-벤조니트릴 (2 mg, 3 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.59 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.44 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.86 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.89 (d, J=9.54 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.03 Hz, 1H), 8.18 (J=7.03 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.86 (d, J=8.03 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H). HR-MS m/z 502.2357 (M+1).

[1644]

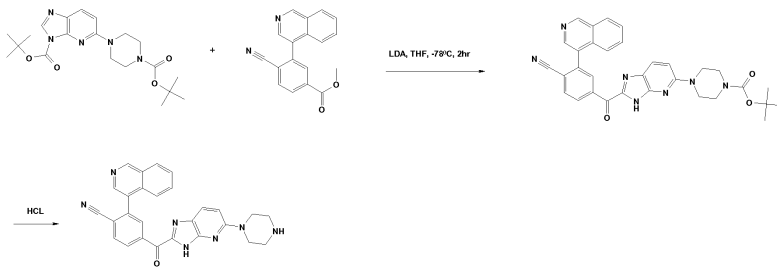
[1645] 실시예 166

[1646] 2-이소퀴놀린-4-일-4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-벤조니트릴



[1647]

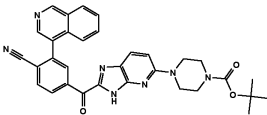
[1648] 합성식



[1649]

[1650] 단계 1

[1651] 4-[2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



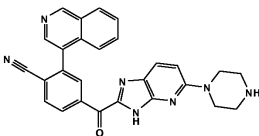
[1652]

[1653] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (56 mg, 0.139 mmol), 4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조산 메틸 에스테르 (40 mg, 0.139 mmol) 및 테트라히드로푸란 (2 ml)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 리튬 디소프로필아미드 (2N, 0.14 ml, 0.28 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중 20% → 100% EtOAc로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-[2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (18 mg, 23 %)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1654]

[1655] 단계 2

[1656] 2-이소퀴놀린-4-일-4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-벤조니트릴



[1657]

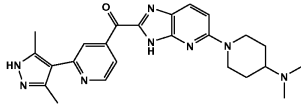
[1658] 2 M HCl 에틸에테르 (2 ml) 중 4-[2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 용액 (16 mg, 0.029 mmol)을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 고체를 에테르로 3회 세척하고, HPLC (0.1% NH₄OH를 함유하는 물 중 20% → 100% 아세토니트릴)를 이용하여 정제함으로써, 생성물 (4.6 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 2.86 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 6.73 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.00 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.03 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.03 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.03 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H). HR-MS m/z 460.1896 (M+1).

[1659]

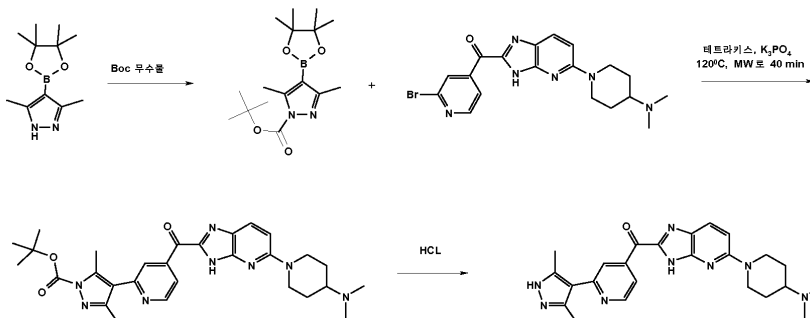
[1660] 실시예 167

[1661] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논



[1662]

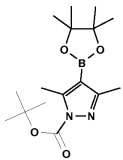
[1663] 합성식



[1664]

[1665] 단계 1

[1666] 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1667]

[1668] 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸 91 g, 4.5 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.18 g, 5.40 mmol), 2 몰의 Na₂CO₃ 수성 (4.5 ml, 9.01 mmol) 및 디옥산 (30 ml)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (헵탄 중 20% → 50% EtOAc로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

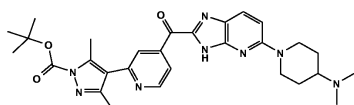
¹H

NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.33 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). HR-MS m/z 323.2132 (M+1).

[1669]

[1670] 단계 2

[1671] 4-{4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-3,5-디메틸-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1672]

[1673] [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-브로모-피리딘-4-일]-메타논 (실시예 162) (50 mg, 0.12 mmol), 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산

tert-부틸 에스테르 (37.5 mg, 0.12 mmol), Pd(Ph₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol), 2 몰의 수성 K₃PO₄ (0.1 ml, 0.23 mmol) 및 디옥산 (3.0 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브로 40 분 동안 120℃로 가열하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (0.1% NH₄OH를 함유하는 물 중 20% → 40%의 아세토니트릴)를 이용하여 정제함으로써, 4-{4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-3,5-디메틸-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg, 31.5%)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.68 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.74 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 4.16 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.54 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=5.02 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.93 (d, J= 5.02 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 545 [M+1].

[1674]

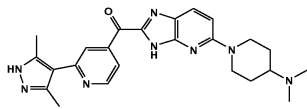
[1675]

단계 3

[1676]

[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논

[1677]



[1678]

2 몰 HCl 에틸에테르 (2 ml) 중 4-{4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]피리딘-2-일]-3,5-디메틸-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg, 0.037 mmol)를 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르로 3회 세척하고, HPLC (0.1% NH₄OH를 함유하는 물 중 20% → 100% 아세토니트릴)를 이용하여 정제함으로써, [5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논 (4 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1679]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.55 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 6.87 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.75 (d, J= 5.02 Hz, 1H). HR-MS m/z 445.2484 (M+1).

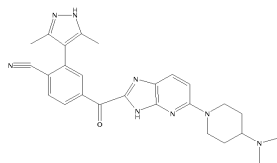
[1680]

실시예 168

[1681]

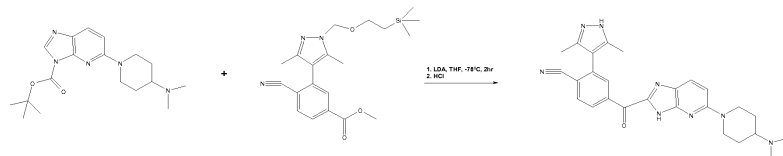
4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴 (이 화합물의 별법의 합성에 대해 - 실시예 147 참조)

[1682]



[1683]

합성식



[1684]

[1685]

5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 160) (50 mg, 0.145 mmol), 4-시아노-3-[3,5-디메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르 (55.8 mg, 0.145 mmol) 및 테트라히드로푸란 (2 ml)의 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 리튬 디이소프로필 아마이드 (2N, 0.22 ml, 0.43 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하고,

이어서 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (EtOAc 중 20% → 100% MeOH로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-[3,5-디메틸-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-벤조니트릴 (10 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 황색 고체를 HCl 에테르 용액 중에 현탁시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 HPLC (0.1%의 NH₄OH를 함유하는 물 중 10% → 20 % 아세트니트릴)를 이용하여 정제함으로써, 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴 (2 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.50 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 7.02 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.44 (m, 2H). HR-MS m/z 469.2451 (M+1).

[1686]

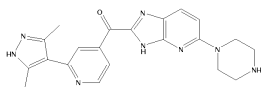
[1687]

실시예 169

[1688]

[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-메타논

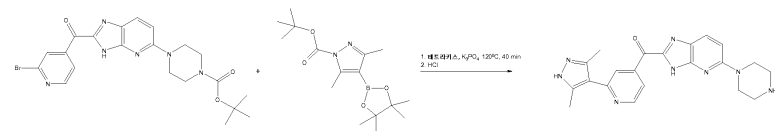
[1689]



[1690]

합성식

[1691]



[1692]

4-{2-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-카르보닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[1693]

[4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 164) (100 mg, 0.205 mmol), 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 167) (66 mg, 0.205 mmol), Pd(Ph₃)₄ (23 mg, 0.021 mmol), 2 몰의 수성 K₃PO₄ (0.21 ml, 0.41 mmol) 및 디옥산 (3.0 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브로 40 분 동안 120℃로 가열하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켜, 조 4-{2-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-카르보닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 120 mg을 수득하였고, 이를 2 몰 HCl 에테르 용액 3 ml에 용해시켰다. 산성 용액을 2 시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 세척하고, HPLC (물 (0.1%의 NH₄OH) 중 10 → 20 %의 아세트니트릴로 용리)를 이용하여 정제함으로써, [2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-메타논 (20 mg, 24%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.41 (s,

6H), 2.94 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 6.88 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.94 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.76 (d, J= 5.02 Hz, 1H). HR-MS m/z 403.1981 (M+1).

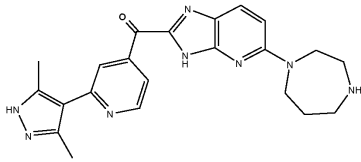
[1694]

[1695]

실시예 170

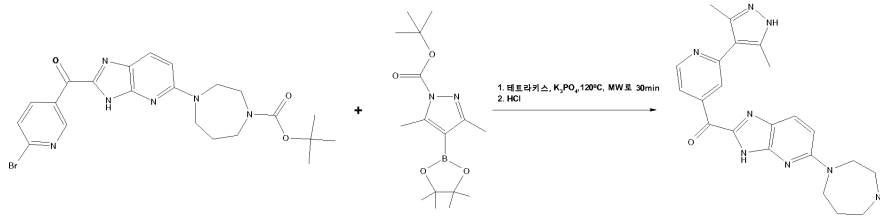
[1696]

(5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]-피리딘-2-일)-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논



[1697]

[1698] 합성식



[1699]

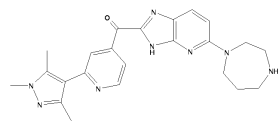
[1700] [4-[2-(2-브로모-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 163) (58 mg, 0.116 mmol), 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 167) (37 mg, 0.116 mmol), Pd(Ph₃)₄ (13.4 mg, 0.012 mmol), 2 몰의 수성 K₃PO₄ (0.12 ml, 0.23 mmol) 및 디옥산 (3.0 ml)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브로 40 분 동안 120°C로 가열하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켜, 조 4-{2-[2-(1-tert-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-카르보닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 40 mg을 수득하였고, 이를 2 몰 HCl 에테르 용액 2 ml에 용해시켰다. 산성 용액을 2 시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 세척하고, HPLC (물 (0.1%의 NH₄OH) 중 10 → 20 %의 아세토니트릴로 용리)를 이용하여 정제함으로써, (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논 (7 mg, 42%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1701]

1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.98 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.84 (m, 5H), 6.78 (m, 1H), 7.83 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.19 (d, J=17.07 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H). HR-MS m/z 417.2144 (M+1).

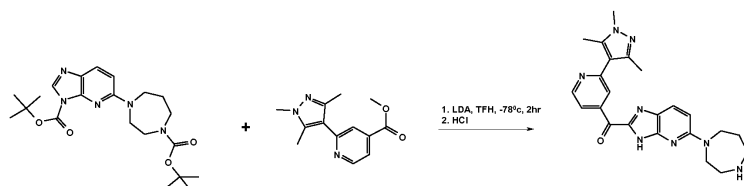
[1702] 실시예 171

[1703] (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메타논



[1704]

[1705] 합성식



[1706]

[1707] 5-(4-tert-부톡시카르보닐-[1,4]디아제판-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.24 mmol), 2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (58.7 mg, 0.24 mmol) 및 테트라히드로푸란 (5 ml)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 리튬 디소프로필아미드 (2N, 0.3 ml, 0.60 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켜, 조 4-{2-[2-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일]-피리딘-4-카르보닐]-3H-이미다조

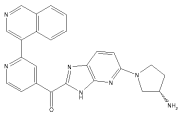
[4,5-b]피리딘-5-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 133 mg을 수득하였고, 이를 2 몰 HCl 에테르 용액 2 ml에 용해시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 세척하고, HPLC (물 (0.1%의 NH₄OH) 중 10 → 20 %의 아세트니트릴로 용리)를 이용하여 정제함으로써, (5-[1,4]디아제판-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일)-메탄논 (20 mg, 24%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.28 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.54 Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.79 (d, J= 5.02 Hz, 1H). HR-MS m/z 431.2296 (M+1).

[1708]

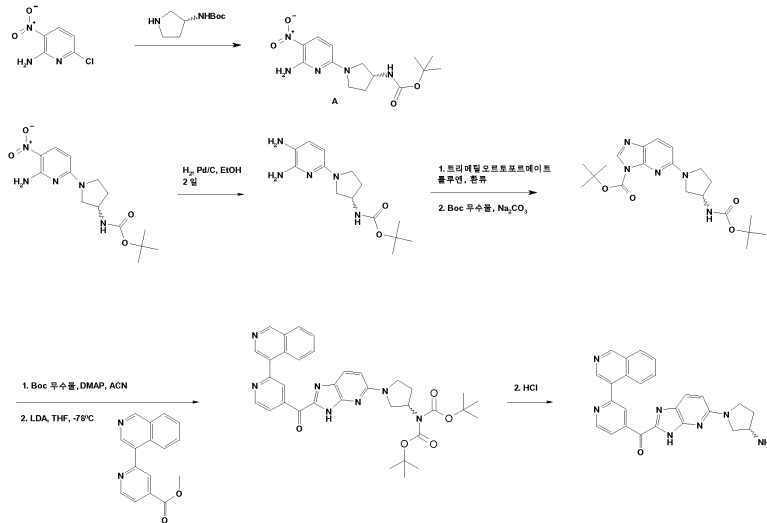
[1709] 실시예 172

[1710] [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메탄논



[1711]

[1712] 합성식



[1713]

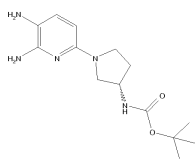
[1714] [1-(6-아미노-5-니트로-피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 6-클로로-3-니트로-피리딘-2-일-아민으로부터 실시예 160의 단계 1에 기재된 절차를 이용하여 (피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 아민으로서 사용한 것만 변함) 합성하였다. 중간체 A는 하기 스펙트럼 특성을 가졌다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 1.88-2.3 (2 br m, 1H), 3.32-3.90 (br m, 3H), 4.31-4.74 (2 br m, 1H), 5.87 (d, J=9.00 Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.00 Hz, 1H). MS: m/z 324.4 [M+1].

[1715]

[1716] 단계 1

[1717] [1-(5,6-디아미노-피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르



[1718]

[1719] [1-(6-아미노-5-니트로-피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2 g, 2.17 mmol), Pd/C

(148 mg, 1.23 mmol) 및 EtOH (100 ml)의 혼합물을 H₂ 기체하에 2 일 동안 진탕시켰다. 반응 용액을 여과하고, 여과물을 농축시켜, [1-(5,6-디아미노-피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.8 g, 약 100%)를 암녹색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD)

δ 1.17 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.86 (m, 16H), 2.18 (m, 12H), 3.14 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.505 (m, 1H), 6.67 (d, J=6.53 Hz, 1H), 6.920 (m, 1H). MS (ESI) m/z 294 [M+1].

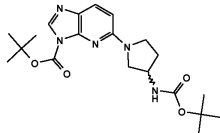
[1720]

[1721]

단계 2

[1722]

[5-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복산 tert-부틸 에스테르



[1723]

[1724]

[1-(5,6-디아미노-피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2 g, 6.82 mmol), 트리메틸오르토포르메이트 (3.83 g, 25.9 mmol), 벤젠술폰산 (43 mg, 0.27 mmol) 및 톨루엔 (100 ml)의 용액을 환류하에 밤새 가열하였다. 반응 용액을 NaHCO₃으로 염기성화시키고, 농축시켜, 조 [1-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피롤린-3-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.96 g, 94%)를 암녹색 고체로서 수득하였다.

[1725]

MS(ESI) m/z 304 [M+1].

[1726]

[1-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피롤린-3-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1 g, 3.30 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.44 g, 6.59 mmol), NaHCO₃ (0.84 g, 9.89 mmol) 및 테트라히드로푸란/물 (3:1, 100 ml)의 용액을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc → 100%의 EtOAc)를 이용하여 정제함으로써, [5-(3-tert-부톡시 카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복산-tert-부틸 에스테르를 녹색 고체 (700 mg, 52%)로서 수득하였다.

¹H NMR(400MHz,

CD₂Cl₂) δ 1.47 (s, 18H), 2.00 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 8.04 (m, 1H) 8.44 (s, 1H). MS(ESI) m/z 404 [M+1].

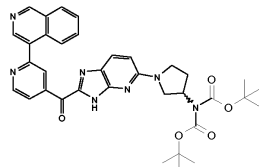
[1727]

[1728]

단계 3

[1729]

[5-(3-N,N-디-tert-부톡시카르보닐-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논



[1730]

[1731]

[5-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복산-tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.50 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.0 g, 4.96 mmol), DMAP (60.5 mg, 0.50 mmol) 및 테트라히드로푸란/물 (3:1, 50 ml)의 용액을 실온에서 5 일 동안 교반하였다 (약 20%의 출발 물질이 남아있었음). 용매를 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄, 헵탄 중 EtOAc)를 이용하여 정제함으로써, [5-(3-N,N-디-tert-부톡시카르보닐-아미노-피롤리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복산-tert-부틸 에스테르를 녹색 고체 (60 mg, 24%)로서 수득하였다.

[1732]

MS(ESI) m/z 504 [M+1].

[1733]

[5-(3-N,N-디-tert-부톡시카르보닐-아미노-피롤리딘-1-일)-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복산-tert-부틸 에스테르

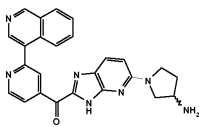
르 (35 mg, 0.07 mmol), 2-이소퀴놀린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르 (18.4 mg, 0.07 mmol) 및 테트라히드로푸란 (2 ml)의 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 리튬 디소프로필아미드 (2N, 0.1 ml, 0.18 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축시키고, 조 생성물을 HPLC (0.01% NH₄OH를 함유하는 물 중 20% → 100%의 아세토니트릴)를 이용하여 정제함으로써, [5-(3-N,N-디-tert-부톡시카르보닐-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다졸[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (20 mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.36 (m, 1H), 1.52 (s, 18H), 2.37 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.64 (d, J=9.54 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.42 (d, J=8.53 Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.02 Hz, 1H), 8.64 (d, J=8.53 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.13 (d, J=5.02 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H). MS: m/z 636 [M+1].

[1734]

[1735] 단계 4

[1736] [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다졸[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논



[1737]

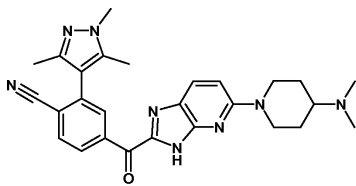
[1738] [5-(3-N,N-디-tert-부톡시카르보닐-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다졸[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (20 mg, 0.03 mmol) 및 에테르 중 2 몰 HCl (1 ml)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 에테르로 수 회 세척하여, [5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다졸[4,5-b]피리딘-2-일]-2-(이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논 (4 mg, 29%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.32 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.16-3.92 (m, 3H), 4.02-4.19 (m, 1H), 6.87-7.10 (dd, J=7.10 Hz, J=88.3 Hz, 1H), 7.91-8.10 (dd, J=9.03 Hz, J=30.12 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.40-8.54 (dd, J=8.53 Hz, J=48.9 Hz, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.80-8.89 (m, 1H), 8.95-9.16 (dd, J=5.02 Hz, J=76.8 Hz, 1H), 9.92 (d, J=11.0 Hz, 1H). HR-MS m/z 436.1748 [M+1].

[1739]

[1740] 실시예 173

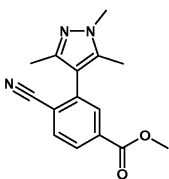
[1741] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴



[1742]

[1743] 단계 1:

[1744] 4-시아노-3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르



[1745]

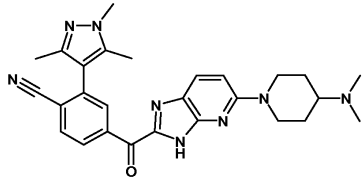
[1746] 일반적 절차 L (스즈끼)에 따라, 4-브로모-1,3,5-트리메틸-1H-피라졸 및 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하여, 4-시아노-3-[3,5-디메틸-1-(2-트리메틸실라닐)-

톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[1747] MS(ESI) m/z 270.1 (M+H)⁺.

[1748] 단계 2:

[1749] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

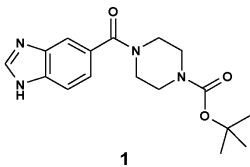


[1750]

[1751] 일반적 절차 P (LDA 금속화, 케톤 형성 및 계내 탈보호)에 따라, 4-시아노-3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 및 [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민을 사용하여, 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴 (84%)을 수득하였다.

[1752] HRMS m/z 483.2620 (M+H)⁺.

[1753] 실시예 174

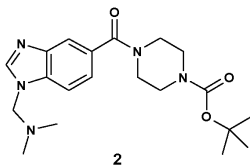


[1754]

[1755] 4-(1H-벤조이미다졸-5-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1): 교반 막대가 들어있는 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 DMF (35 mL) 중 벤조이미다졸-5-카르복실산 (2.00 g, 12.3 mmol), Boc-피페라진 (2.41 g, 13.0 mmol, 1.05 당량) 및 휘니그 염기 (3.78 mL, 27.1 mmol, 2.2 당량)를 첨가하였다. 5 분 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (2.60 g, 13.6 mmol, 1.1 당량)를 조금씩 첨가하고, 암색 용액을 23 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물 (50 ml) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기부를 물 (2 x 50 ml), 염수 (30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 암색 오일로 농축시켰다. 반응물을 바이오타지 MPLC 시스템 (40M 칼럼 크기, 0→20% 메탄올/CH₂Cl₂, 35 칼럼 부피에 걸쳐)을 이용하여 정제함으로써, 목적 생성물을 베이지색 고체 (1.45 g, 4.39 mmol, 35.6%)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.6 (s, 1H), δ 8.31 (s, 1H), δ 7.66-7.60 (m, 2H), δ 7.25 (bs, 1H), δ 3.60-3.25 (m, 8H), δ 1.40 (s, 9H); LRMS (m/z): 353 (M+Na), 331 (M+H), 275.

[1756]



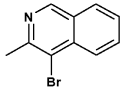
[1757]

[1758] 4-(1-디메틸아미노메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2): 디클로로메탄 (20 mL) 중 1 (1.50 g, 4.54 mmol)의 교반중인 용액에 탄산칼륨 (690 mg, 4.99 mmol, 1.1 당량) 및 숙신산 무수물 (500 mg, 4.99 mmol, 1.1 당량)을 23°C에서 첨가하였다. 이어서, N,N,N',N'-테트라메틸아미노 메탄 (0.68 mL, 4.99 mmol, 1.1 당량)을 적가하고, 현탁액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 20% NaOH (수성) (50 ml)로 쉐킹하였다. 층을 분리하고, 유기부를 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 희백색 고체 (1.76 g, 4.74 mmol, 100%)로 농축시켰다.

¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (s, 1H), δ 7.79-7.71 (m, 1H), δ 7.60 (s, 0.5H), δ 7.50-7.48 (d, 0.5H), δ 7.38-7.35 (d, 0.5H), δ 7.25-7.22 (d, 0.5H), δ 4.80-4.78 (d, 2H), δ 3.80-3.35 (m, 8H), δ 2.28 (s, 6H), δ 1.41 (s, 9H)

[1759]



3

[1760]

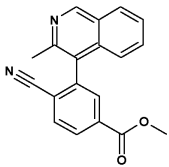
[1761]

4-브로모-3-메틸-이소퀴놀린 (3): 교반 막대가 들어있는 40 ml 스크류-탑(screw-top) 바이알에 브롬화수소산 (6 mL) 중 3-메틸-이소퀴놀린 (6.00 g, 41.9 mmol)을 첨가하고, 이어서 브롬 (2.2 mL, 42.7 mmol, 1.02 당량)을 적가하였다. 전체 현탁액을 100 내지 120°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 믹스를 냉각시키고, DCM (100 mL)으로 희석하고, 1N NaOH를 서서히 첨가하여 반응물을 중화시켰다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 암오렌지색 오일로 농축시켰다. 조 반응물을 바이오타지 MPLC 시스템 (40M 칼럼 크기, 0→15% 에틸 아세테이트/헵탄, 30CV에 걸쳐)을 이용하여 정제함으로써, 황갈색 결정질 고체를 목적 생성물 (3.48 g, 14.57 mmol, 34.8%)로서 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), δ 8.12-8.10 (d, 1H), δ 7.87-7.85 (d, 1H), δ 7.72-7.68 (dt, 1H), δ 7.54-7.50 (dt, 1H), δ 2.80 (s, 3H); LRMS (m/z): 224, 222 (M+H).

[1762]



4

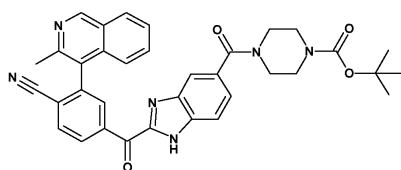
[1763]

[1764]

4-시아노-3-(3-메틸-이소퀴놀린-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 (4): 교반 막대가 들어있는 40 mL 스크류-탑 바이알에 1,4-디옥산:H₂O의 10:1 혼합물 (10 mL/1 mL) 중 3 (500 mg, 2.25 mmol), 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (776 mg, 2.70 mmol, 1.2 당량) (문헌 [J. Am. Chem. Soc., 127, 10539, (2005)]의 절차에 따라 제조) 및 K₃PO₄ (1.004 g, 4.73 mmol 2.1 당량)를 첨가하였다. 용액에 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (31.9 mg, 2 mol %)을 첨가하고, 바이알을 캡핑하고, 내용물을 4 시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 물 (2 x 30 mL), 염수로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 황색 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 바이오타지 MPLC 시스템 (25S 칼럼 크기, 0→30% 에틸 아세테이트/헵탄, 30CV에 걸쳐, 이어서 30% 등용매, 10CV 동안)을 이용하여 정제함으로써, 백색 고체를 생성물 (455 mg, 1.51 mmol, 67%)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.34 (s, 1H), δ 8.30-8.27 (dd, 1H), δ 8.13 (s, 1H), δ 8.08-8.05 (m, 1H), δ 8.00-7.98 (d, 1H), δ 7.64-7.61 (m, 2H), δ 7.17-7.15 (m, 1H), δ 3.99 (s, 1H), δ 2.51 (s, 3H); LRMS (m/z): 303 (M+H)

[1765]



5

[1766]

[1767]

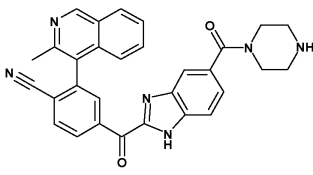
4-({2-[4-시아노-3-(3-메틸-이소퀴놀린-4-일)-벤조일]-1H-벤조이미다졸-5-카르보닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5): -78°C에서, THF (5 mL) 중 2 (76 mg, 0.195 mmol) 및 4 (62 mg, 0.205 mmol, 1.05 당

량)의 교반중인 용액에 새로 제조한 1M LDA (디소프로필아민 및 헥산 중 2.5M n-부틸 리튬으로부터 제조)를 적가하였다. LDA의 첨가에 따라, 반응물 전체에 걸쳐 오렌지색이 형성되어 유지되었다. -78℃에서 1.5 시간 교반 후, 반응물을 50% 수성 아세트산 (5 mL)으로 켄칭하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, pH 약 9까지 28-30% 수산화암모늄 (수성)을 사용하여 중화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추가로 1회 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 황색 결정질 고체로 농축시켰다. 조 혼합물을 바이오타지 MPLC 시스템 (25S 칼럼 크기, 0→10% 메탄올/CH₂Cl₂, 70CV에 걸쳐)을 이용하여 정제함으로써, 표제 화합물을 희백색 고체 (60 mg, 0.100 mmol, 51%)로서 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.9 (s, 1H), δ 9.44 (s, 1H), δ 8.84-8.82 (d, 1H), δ 8.57 (s, 1H), δ 8.39-8.37 (d, 1H), δ 8.27-8.25 (d, 1H), δ 7.90 (bs, 1H), 7.79-7.64 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), δ 7.30-7.28 (d, 1H), δ 3.70-3.30 (m, 8H), δ 2.46 (s, 3H), δ 1.41 (s, 9H); **LRMS** (m/z): 601 (M+H), 545

[1768]



6

[1769]

[1770]

2-(3-메틸-이소퀴놀린-4-일)-4-[5-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴 (6): 실온에서, 건조 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 6 (55 mg, 0.092 mmol)의 교반중인 용액에 디옥산 중 4M HCl (0.50 mL, 2.014 mmol, 22 당량)을 첨가하였다. 대략 30 초 후, 용액이 혼탁해졌고, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다. 반응물을 추가로 16 시간 동안 교반한 후, 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (40 mg, 0.078 mmol, 85%)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.75-9.71 (d, 1H), δ 8.79-

8.77 (d, 1H), δ 8.55-8.52 (d, 2H), δ 8.37-8.35 (d, 1H), δ 8.12-7.96 (m, 2H), δ 7.88-7.81 (m, 2H), δ 7.55-7.49 (m, 2H), δ 3.77 (bs, 4H), δ 3.21 (bs, 4H), δ 2.58 (s, 3H);

HRMS (m/z): 계산치 501.2039, 실측치 501.2058.

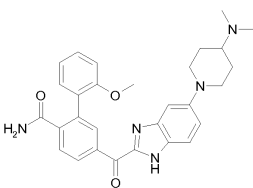
[1771]

[1772]

실시예 175

[1773]

5-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-메톡시-비페닐-2-카르복실산 아마이드.



[1774]

[1775]

실시예 88 (50 mg, 0.1 mmol)을 스크류 캡 바이알에서 2-메톡시 에탄올 (0.7 mL)에 용해시켰다. 2.45M KOH의 수용액 (0.21 mL, 0.52 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 105℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)으로 희석하고, 이어서 CHCl₃/ⁱPrOH의 혼합물 (3:1; 3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 적색 고체 (12 mg, 24%)로서 수득하였다.

MS(ESI) m/z 498.2

(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.32 (0.2H, bs), 13.15 (0.8H, s), 8.59-8.51 (1H, m), 8.37 (1H, m), 7.73-7.62 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.46 (0.2H, d), 7.40-7.32 (1H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.20 (0.2H, s), 7.13 (0.8H, dd), 7.10-6.98 (2H, m), 6.87 (0.8H, s), 3.79-3.65 (5H, m), 2.81-2.63 (2H, m), 2.28-2.14 (7H, m), 1.87 (2H, d), 1.52 (2H, q).

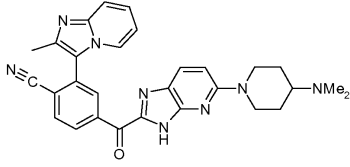
[1776]

[1777]

하기 실시예 176 내지 194의 화합물을 본원에 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1778] 실시예 176

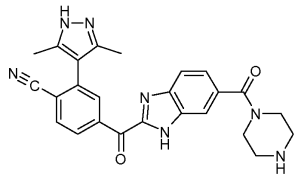
[1779] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤조니트릴



[1780]

[1781] 실시예 177

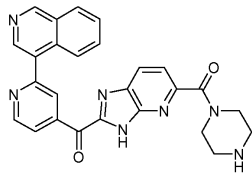
[1782] 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴



[1783]

[1784] 실시예 178

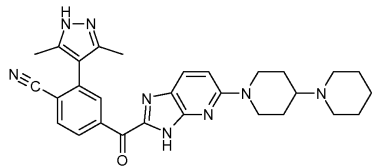
[1785] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[5-(피페라진-1-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-메탄론



[1786]

[1787] 실시예 179

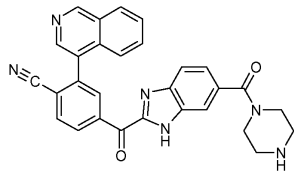
[1788] 4-(5-[1,4']비피페리디닐-1'-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴



[1789]

[1790] 실시예 180

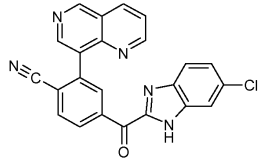
[1791] 2-이소퀴놀린-4-일-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴



[1792]

[1793] 실시예 181

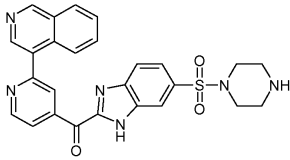
[1794] 4-(6-클로로-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐)-2-[1,6]나프티리딘-8-일-벤조니트릴



[1795]

[1796] 실시예 182

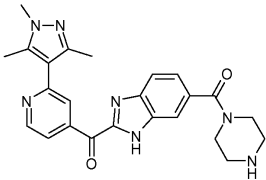
[1797] (2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-[6-(피페라진-1-술포닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-메탄올



[1798]

[1799] 실시예 183

[1800] [6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-메탄올

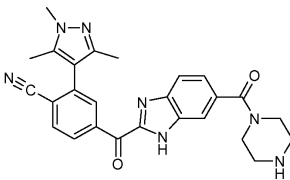


[1801]

[1802] HRMS m/z 444.2167 (M+H)⁺.

[1803] 실시예 184

[1804] 4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

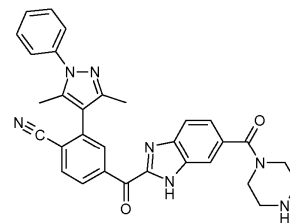


[1805]

[1806] HRMS m/z 468.2156 (M+H)⁺.

[1807] 실시예 185

[1808] 2-(3,5-디메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴

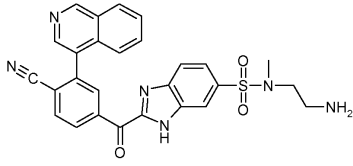


[1809]

[1810] HRMS m/z 530.2297 (M+H)⁺.

[1811] 실시예 186

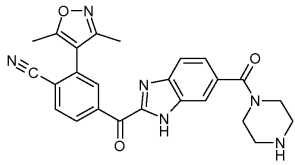
[1812] 2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-벤조이미다졸-5-술폰산 (2-아미노-에틸)-메틸-아미드



[1813]

[1814] 실시예 187

[1815] 2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-4-[6-(피페라진-1-카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카르보닐]-벤조니트릴



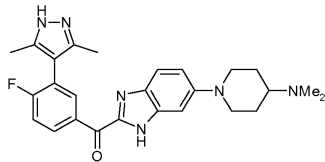
[1816]

[1817] HRMS m/z 455.1842 (M+H)⁺.

[1818]

실시예 188

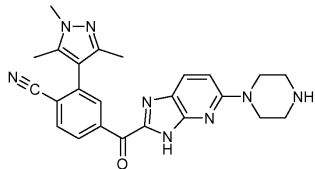
[1819] 6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-플루오로-페닐]-메타논



[1820]

[1821] 실시예 189

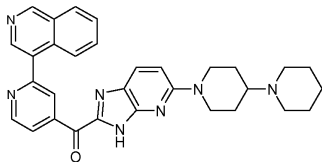
[1822] 4-(5-피페라진-1-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐)-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴



[1823]

[1824] 실시예 190

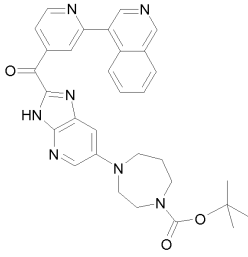
[1825] (5-[1,4']비피페리딘일-1'-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-메타논



[1826]

[1827] 실시예 191

[1828] 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



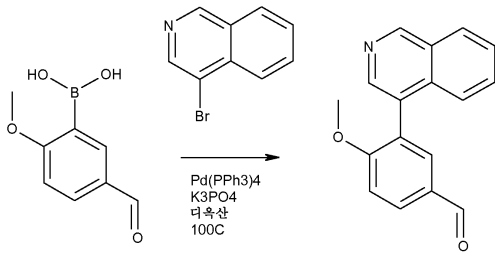
[1829]

[1830] 실시예 192

[1831] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-페닐)-메탄논

[1832] 단계 1

[1833] 3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-벤즈알데히드



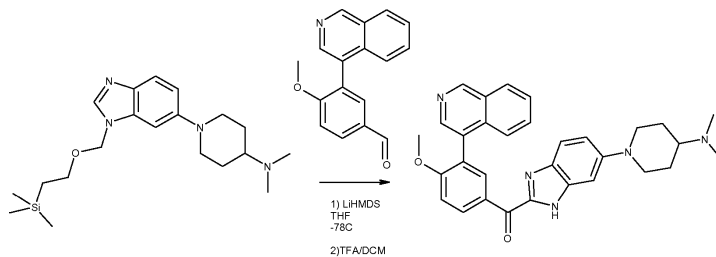
[1834]

[1835] 50 ml 밀봉 튜브에서, 디옥산 중 4-메톡시-벤즈알데히드-3-보론산 (545 mg, 3 mmol), 4-브로모-이소퀴놀린 (945 mg, 4.5 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (1.27 g, 6 mmol)의 혼합물을 질소 기체로 버블링시키고, 이어서 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (347 mg, 0.1 당량)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 120°C 오일 조에서 10 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc:헵탄)로 정제하여, 3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-벤즈알데히드를 97% 수율로 수득하였다.

[1836] MS m/z 264.4 (M+H)⁺.

[1837] 단계 2.

[1838] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-페닐)-메탄논



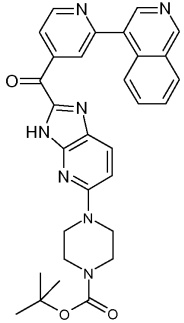
[1839]

[1840] THF 중 리튬 헥사메틸디실라잔 (0.88 mL, 0.88 mmol)의 냉각 (-78°C) 1M 용액에 THF 1 mL 중 N3,N3-디메틸-N1-[3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-벤조이미다졸-5-일]-펜탄-1,3-디아민 (82 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 용액이 밝은 오렌지색으로 변하였다. 5 분 후, 반응 혼합물을 THF 1 mL 중 3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-벤즈알데히드 (58 mg, 0.22 mmol)로 처리하였다. 20 분 후, 반응 혼합물을 냉각 조로부터 꺼내고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 DCM:TFA에 용해시켰다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, HPLC (델타팩 (Deltapak) C18, 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하고, 이어서 PL-HCO₃ SPE를 이용하여 중화시켜, [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-페닐)-메탄논 19 mg을 17% 수율로 수득하였다.

[1841] MS m/z 506.5 (M+H)⁺.

[1842] 실시예 193

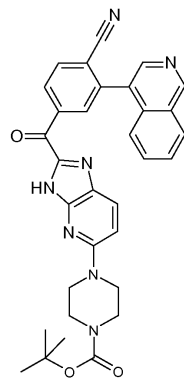
[1843] 4-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-카르보닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1844]

[1845] 실시예 194

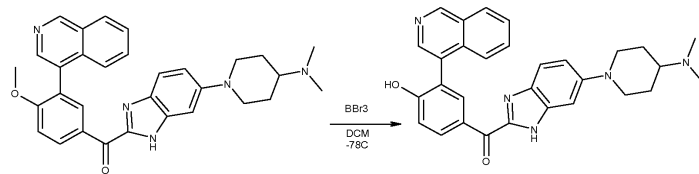
[1846] 4-[2-(4-시아노-3-이소퀴놀린-4-일-벤조일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1847]

[1848] 실시예 195

[1849] [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4-히드록시-3-이소퀴놀린-4-일-페닐)-메타논



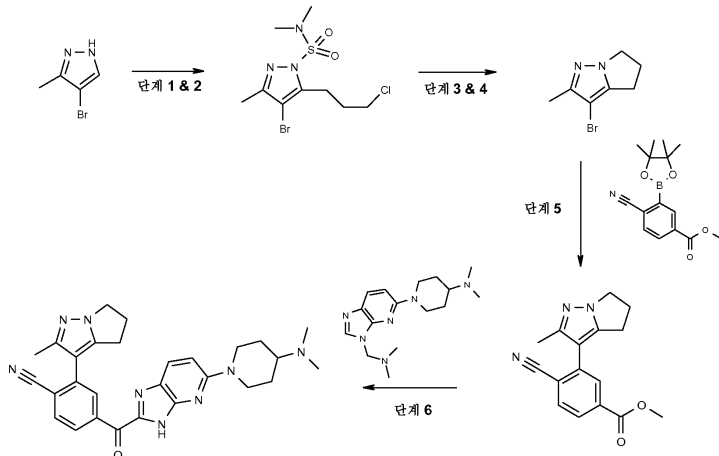
[1850]

[1851] 디클로로메탄 (6 mL) 중 [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(3-이소퀴놀린-4-일-4-메톡시-페닐)-메타논 (6 mg, 0.012 mmol)의 냉각 (-78°C) 용액에 삼브롬화붕소 (0.118 mL, 10 당량)를 적가하자 밝은 황색 용액이 생성되었다. 반응 혼합물을 가운하고, 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, HPLC (델타팩 C18, 아세트오닐트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제한 후, PL-HCO₃ SPE를 이용하여 중화시켜, [6-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-(4-히드록시-3-이소퀴놀린-4-일-페닐)-메타논 1 mg을 20% 수율로 수득하였다.

[1852] MS m/z 492.4 (M+H)⁺.

[1853] 실시예 196

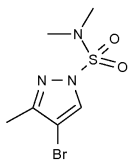
[1854] 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)-벤조니트릴



[1855]

[1856]

단계 1: 4-브로모-3-메틸-피라졸-1-술폰산 디메틸아미드



[1857]

[1858]

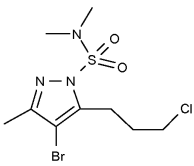
0°C에서, DMF (30 mL) 중 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일 분산액, 1.5 g, 37.3 mmol)의 현탁액에 DMF (30 mL) 중 4-브로모-3-메틸 피라졸 (5.0 g, 31 mmol)의 용액을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 1 시간에 걸쳐 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, DMF (20 mL) 중 디메틸 술폰닐 클로라이드 (4.5 g, 31 mmol)의 용액을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl의 포화 수용액으로 켄칭하였다. 켄칭 반응 혼합물을 헵탄으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 실리카 상에서 (헵탄 중 5% EtOAc로 출발, 10 분 동안, 이어서 헵탄 중 50% EtOAc로 증가, 20 분 동안) 정제하여, 목적 생성물을 투명한 황색 오일 (8.0 g, 30.0 mmol)로서 수득하였다.

[1859]

MS m/z 270.3 (M+H)⁺.

[1860]

단계 2: 4-브로모-5-(3-클로로-프로필)-3-메틸-피라졸-1-술폰산 디메틸아미드



[1861]

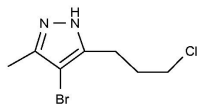
[1862]

-78°C에서 N₂하에, 디에틸 에테르 (75 mL) 중 4-브로모-3-메틸-피라졸-1-술폰산 디메틸아미드 (6.7 g, 25 mmol)의 용액에 디부틸 에테르 중 페닐 리튬 (1.8 M, 14.6 mL, 26.3 mmol)을 적가하였다. 15 분 동안 0°C로 가온한 후, 반응 혼합물을 -78°C로 재냉각시키고, THF 20 mL 중 3-클로로-요오도프로판 (15.3 g, 75 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl의 포화 수용액으로 켄칭하였다. 켄칭 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 실리카 상에서 (헵탄 중 5% EtOAc로 출발, 10 분 동안, 이어서 헵탄 중 50% EtOAc로 증가, 20 분 동안) 정제하여, 목적 생성물을 투명한 오일 (3.85 g, 11.2 mmol)로서 수득하였다.

[1863]

MS m/z 346.3 (M+H)⁺.

[1864] 단계 3: 4-브로모-5-(3-클로로-프로필)-3-메틸-1H-피라졸

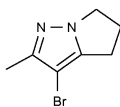


[1865]

[1866] 0°C에서, MeOH (50 ml) 중 4-브로모-5-(3-클로로-프로필)-3-메틸-피라졸-1-술폰산 디메틸아미드 (3.85 g, 11.2 mmol)의 용액에 6 N HCl (50 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 8의 pH가 얻어질 때까지 진한 NH₄OH를 첨가하여 반응물을 쉐칭하였다. 농축시켜 MeOH를 제거한 후, 남아있는 반응 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 실리카 상에서 (헵탄 중 10% EtOAc로 출발, 5 분 동안, 이어서 헵탄 중 100% EtOAc로 증가, 40 분에 걸쳐) 정제하여, 목적 생성물을 투명한 오일 (2.42 g, 10.2 mmol)로서 수득하였다.

[1867] MS m/z 239.3 (M+H)⁺.

[1868] 단계 4: 3-브로모-2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸

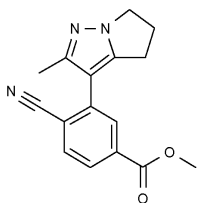


[1869]

[1870] 이소프로필 알콜 (35 mL) 중 4-브로모-5-(3-클로로-프로필)-3-메틸-1H-피라졸 (2.42 g, 10.2 mmol)의 용액에 물 (7 mL)에 용해된 KOH (0.86 g, 15.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류하에 4 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응물을 부분적으로 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 밝은 황색 오일을 목적 생성물 (1.01 g, 5.0 mmol)로서 수득하였다.

[1871] MS m/z 203.4 (M+H)⁺.

[1872] 단계 5: 4-시아노-3-(2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르

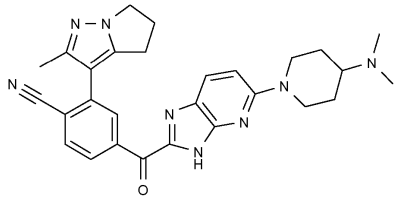


[1873]

[1874] 압력 밀봉 플라스크에서, 디옥산 (50 mL) 중 3-브로모-2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸 (1.01 g, 5.0 mmol), 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (1.8 g, 6.25 mmol) 및 K₃PO₄ (2.65 g, 12.5 mmol)의 현탁액을 실온에서 30 분 동안 N₂ 버블링에 의해 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.58 g, 0.5 mmol)을 첨가한 후, 반응 플라스크를 밀봉하고, 내용물을 5 시간 동안 95°C로 가열하였다. 냉각 후, EtOAc를 사용하여 반응 혼합물을 몇 배 희석하고, 묽은 수성 NaHCO₃에 에어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 실리카 상에서 (100% DCM으로 출발, 5 분 동안, 이어서 DCM 중 10% MeOH로 증가, 25 분에 걸쳐) 정제하여, 목적 생성물을 황색 고체 (0.70 g, 2.49 mmol)로서 수득하였다.

[1875] MS m/z 282.5 (M+H)⁺.

[1876] 단계 6: 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)-벤조니트릴



[1877]

[1878]

-78℃에서 N₂ 하에, THF (5 mL) 중 [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민 (0.36 g, 1.2 mmol)의 용액에 THF 중 리튬 디소프로필아민 (1M, 1.5 mL, 1.5 mmol)의 새로 제조한 용액을 적가하였다. 10 분 후, -78℃에서 THF (5 mL) 중 4-시아노-3-(2-메틸-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르 (0.28 g, 1.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 N₂ 하에 15 분 동안 교반한 후, 아세트산 및 물의 1:1 용액 (2 mL)으로 켄칭하였다. 실온으로 가온한 후, EtOAc를 사용하여 켄칭 반응물을 몇 배 희석하고, 물은 NH₄OH에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 역상 HPLC에 의해 조 생성물을 정제한 후, 생성물을 수성 Na₂CO₃으로 중화시켜, 목적 생성물을 오렌지색 고체 (50 mg, 0.10 mmol)로서 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.32 - 1.44 (m, *J*=12.00, 11.81, 11.81, 3.79 Hz, 2 H) 1.85 (d, *J*=10.61 Hz, 2 H) 2.20 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.33 - 2.46 (m, 1 H) 2.53 - 2.63 (m, 2 H) 2.89 - 3.02 (m, 4 H) 4.43 (d, *J*=13.14 Hz, 2 H) 7.04 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H); MS *m/z* 495.5 (M+H)⁺.

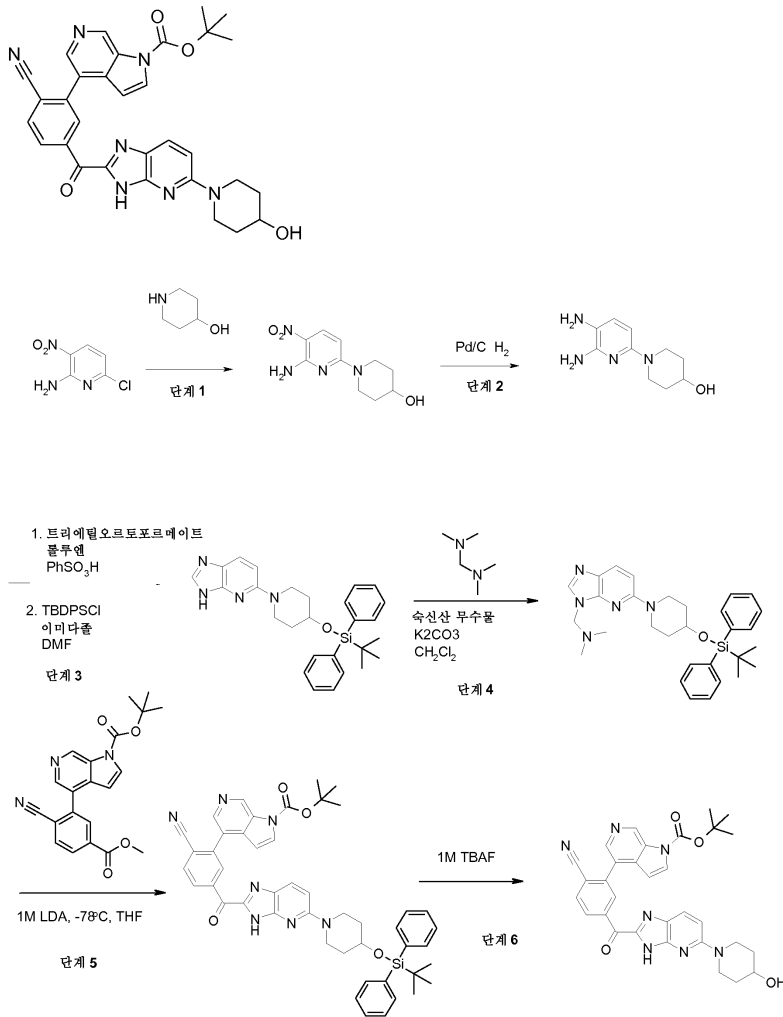
[1879]

[1880]

실시예 197 - 중간체

[1881]

4-{2-시아노-5-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-페닐}-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1882]

[1883]

단계 1: 아세토니트릴 (200 ml) 중 2-클로로-5-니트로아닐린 (15.0 g, 87 mmol) 및 4-히드록시피페리딘 (9.0 g, 89 mmol, 1.0 당량)의 용액에 탄산칼륨 (20 g, 145 mmol, 1.7 당량)을 한번에 첨가하였다. 슬러리를 50°C에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 CH₂Cl₂ 및 물 (100 ml)에 녹이고, 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (2x100 ml)로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고 (MgSO₄), 황색 고체로 농축시키고, 이를 아세토니트릴로 추가 연화처리하여, 6'-아미노-5'-니트로-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올을 황색 고체 (16.9 g, 71.2 mmol 82%)로서 수득하였다.

[1884]

MS ESI *m/z* 239.1 (M+H)⁺.

[1885]

단계 2: 파르 플라스크에 6'-아미노-5'-니트로-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올 (10.0 g, 42.0 mmol) (단계 1), 10% Pd/C (2.5g) 및 MeOH (100 ml)를 첨가하였다. 플라스크를 진탕하면서 H₂를 사용하여 12 시간 동안 50psi로 가압하였다. 플라스크의 내용물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물 (암녹색)을 농축시켜, 5',6'-디아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올을 암자주색 고체 (8.90 g, 39.7 mmol, 95%)로서 수득하였다.

[1886]

MS ESI *m/z* 209.2 (M+H)⁺.

[1887]

단계 3: 톨루엔 중 5',6'-디아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올 (8.90 g, 39.7 mmol) 및 *p*-톨루엔술포산 (1.63 g, 8.55 mmol, 0.2 당량)의 교반중인 현탁액에 트리에틸 오르토포르메이트 (21.5 mL, 129 mmol, 3.0 당량)를 2번으로 나누어 첨가하였다. 제1 분량 (11 mL)을 빠른 적가 방식으로 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 16 시간 교반하였다. 메탄올 (10 ml)에 이어서 최종 분량의 트리에틸 오르토포르메이트 (10.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 110°C에서 추가로 1 시간 교반하였다. 용액을 냉각시키고, 암색 고체로 농축시켰다. 생성된 고체를 아세토니트릴/물 (20:1)로부터 연화처리하여, 벤즈이미다졸 6.0 g을 갈색 분말로서 수득하였다.

벤즈이미다졸 (5.72 g, 26.2 mmol)을 DMF (100 ml)에 용해시키고, 이미다졸 (3.75 g, 55.1 mmol, 2.1 당량)에 이어서 tert-부틸-디페닐실릴클로라이드 (15.0 ml, 58.4 mmol, 2.2 당량)를 첨가하고, 반응물을 23°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ (20 ml)으로 켄칭하고, 이어서 물 (100 ml)로 희석하였다. EtOAc (500 ml)를 첨가하고, 층을 분배하였다. 유기부를 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄으로 용리)로 정제하여, 목적 생성물을 오일로서 수득하였고, 이를 아세톤 중에서 침전시켜, 5-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-피페리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘을 오렌지색 고체 (4.75 g, 10.4 mmol, 40%)로서 수득하였다.

[1888] MS ESI *m/z* 457.3 (M+H)⁺.

[1889] 단계 4: CH₂Cl₂ (50 ml) 중 5-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-피페리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (4.65 g, 10.2 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.60 g, 11.6 mmol, 1.1 당량), 숙신산 무수물 (1.15 g, 11.5 mmol, 1.1 당량) 및 N,N,N',N'-테트라메틸메탄디아민 (1.6 mL, 11.7 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 23°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 20% NaOH (50 ml), 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, {5-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-피페리딘-1-일]-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일메틸}-디메틸-아민을 오렌지색 오일 (5.13 g, 9.89 mmol, 97%)로서 수득하였다.

[1890] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.0Hz, 4H), 7.42 (m, 6H), 6.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.01 (sept, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.10 (s, 9H).

[1891] 단계 5: -78°C로 냉각시킨 THF (0.1M) 중 {5-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-피페리딘-1-일]-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일메틸}-디메틸-아민 (574 mg, 1.12 mmol) 및 4-(2-시아노-5-메톡시카르보닐-페닐)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (474 mg, 1.26 mmol, 1.1 당량) (단계 1 실시예 140)의 용액에 1M LDA (2 mol 당량)를 서서히 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 -78°C에서 물 중 50% 아세트산 (0.25 부피)으로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 농축시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, pH > 8까지 수성 수산화암모늄 (30%)으로 염기성화시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 아세토니트릴로부터 연화처리하여 정제함으로써, 4-(5-{5-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-피페리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐}-2-시아노-페닐)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 적색 고체 (900 mg, 1.01 mmol, 90%)로서 수득하였다.

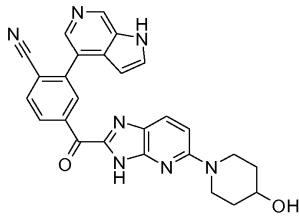
[1892] MS ESI *m/z* 802.7 (M+H)⁺.

[1893] 단계 6: THF (0.2M) 중 4-(5-{5-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-피페리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐}-2-시아노-페닐)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 용액에 23°C에서 THF 중 1M TBAF 용액을 첨가하였다. 24 시간 후, 반응물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 적색 고체로 농축시켰다. 조 물질을 크로마토그래피 (MeOH/DCM 혼합물로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-{2-시아노-5-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-페닐}-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 적색-오렌지색 고체 (420 mg, 0.738 mmol, 66%)로서 수득하였다.

[1894] MS ESI *m/z* 564.5 (M+H)⁺.

[1895] 실시예 198

[1896] 4-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴



[1897]

[1898]

tert-부틸디페닐실릴 탈보호를 위한 반응을, THF 중 1M TBAF (2.1 mL, 4 당량)를 사용하여 (모두 THF (0.05M) 중) 실시예 A의 단계 6에서와 같이 수행하였다 (430 mg, 0.536 mmol). 정제 후, 생성된 고체를 DCM에 녹이고, 용액에 디옥산 중 4M HCl (2.0 ml, 15 당량)을 23°C에서 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였고, 상기 시간 동안 플라스크의 측면 상에 침전물이 형성되었다. 반응물을 감압하에 농축시키고, 생성된 고체를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 고체를 물에 녹이고, 1M NaOH를 사용하여 pH 약 10으로 염기성화시키고, 수성부를 20% IPA/CH₂Cl₂ (3X)로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 적색 고체 (90 mg, 0.184 mmol, 34%)로 농축시켰다.

MS(ESI) *m/z* 564.6 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.5 (br s, 1H), 11.9 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.02 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.72 (d, *J*=4.5Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

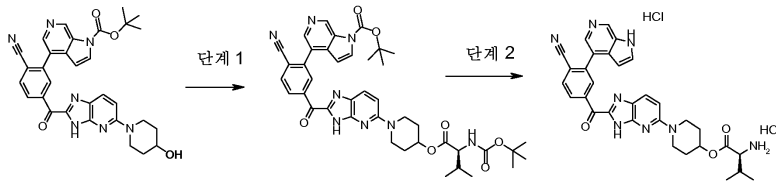
[1899]

[1900]

실시예 199

[1901]

(S)-2-아미노-3-메틸-부티르-산-1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-피페리딘-4-일 에스테르



[1902]

[1903]

단계 1: 실시예 A를 출발 물질 (100 mg, 0.177 mmol)로서 사용하여, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (EDCI) (70 mg, 0.365 mmol, 2.0 당량), Boc-L-발린 (155 mg, 0.713, 4.0 당량) 및 4-디메틸아미노-피리딘 (5 mg, 0.041 mmol, 0.2 당량)을 23°C에서 반응 용기로 CH₂Cl₂ (5 mL)에 첨가하였다. 반응물에 휘니그 염기 (0.250 ml, 1.43 mmol, 8.0 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 23°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)을 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 분배하였다. 유기부를 5% KHSO₄에 이어서 1/2 포화 NaHCO₃ 및 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오렌지색 고체로 농축시켰다. 물질을 추가 정제없이 사용하였다 (60 mg, 0.079 mmol, 44%).

[1904]

MS(ESI) *m/z* 763.5 (M+H)⁺.

[1905]

단계 2: 23°C에서, CH₂Cl₂ (5 mL) 중 단계 1의 교반중인 용액에 디옥산 중 4M HCl을 적가하였다. 16 시간 후, 반응물을 감압하에 농축시켜, 목적 생성물을 디-히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 563.2 (M+H)⁺. ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.26 (1H, s), 8.92 (s, 1H), 8.84 (d, *J*= 8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.23 (t, *J*=7.8Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=3Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.00 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.10 (m, 6H).

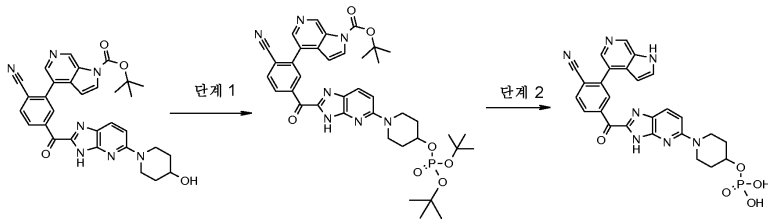
[1906]

[1907]

실시예 200

[1908]

인산-모노-(1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-피페리딘-4-일) 에스테르.



[1909]

[1910]

무수 CH_2Cl_2 중 실시예 A를 출발 물질 (250 mg, 0.444 mmol)로서 사용하여, 23°C에서 디-tert-부틸-디에틸포스포르아미다이트 (0.411 mL, 1.33 mmol, 3.0 당량) 및 테트라졸 (아세트니트릴 중 0.45M, 2.96 mL, 3.0 당량)을 연속적으로 첨가하였다. 30 분 후, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 30% H_2O_2 (0.906 mL, 8.87 mmol, 20 당량)를 적가하였다. 추가로 45 분 후, 반응물을 0°C에서 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL)으로 켄칭하고, 반응물을 2 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 및 물로 희석하고, 층을 분배하고 분리하였다. 유기부를 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 아세트니트릴로부터 연화처리하고, 여과하고, 이어서 크로마토그래피 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리)로 정제하여, 4-(2-시아노-5-{5-[4-(디-tert-부톡시-포스포릴옥시)-피페리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐}-페닐)-피롤로-[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 오렌지색 고체 (194 mg, 0.254 mmol, 58%)로서 수득하였다.

[1911]

HRMS m/z 756.3310 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1912]

단계 2: 0°C에서, 무수 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 4-(2-시아노-5-{5-[4-(디-tert-부톡시-포스포릴옥시)-피페리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐}-페닐)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.132 mmol) (단계 1)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (0.331 mL, 1.32 mmol, 10 당량)을 첨가하고, 용액을 23°C로 가온하고, 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 감압하에 농축시켜, 인산-모노-(1-{2-[4-시아노-3-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조일]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-5-일}-피페리딘-4-일) 에스테르를 적색-오렌지색 고체 (75 mg, 0.122 mmol, 92%)로서 수득하였다.

HRMS m/z 544.1523 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD)

δ : 9.24 (1H, s), 8.90 (s, 1H), 8.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

[1913]

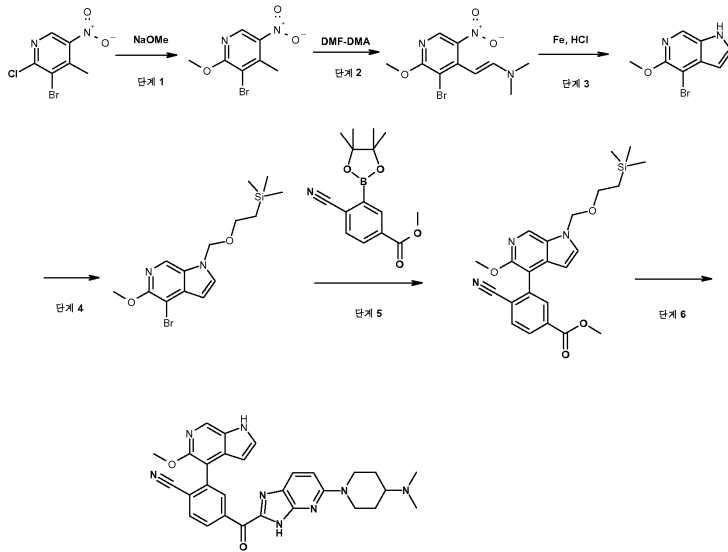
[1914]

실시예 201

[1915]

4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(5-메톡시-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴

[1916] 합성식:



[1917]

[1918] 단계 1: 무수 메탄올 중 3-브로모-2-클로로-4-메틸-5-니트로-피리딘 (5.00 g, 19.9 mmol)의 용액에 25% 메탄올성 NaOMe 용액 (10.7 mL, 2.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 고체를 수득하였다. 물 (100 ml)을 플라스크에 첨가하고, 플라스크를 5 분 동안 초음파 처리하였다. 침전물을 여과하고, 물 (50 ml)로 세척하여, 베이지색 분말을 수득하였다. 수성 모액을 EtOAc (1x)로 추출하고, 유기부를 염수로 세척하고, 건조시켰다. 두 고체를 합하여, 3-브로모-2-메톡시-4-메틸-5-니트로-피리딘 (2.75 g, 10.6 mmol, 53%)을 수득하였다.

[1919] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

[1920] 단계 2: DMF (0.6M) 중 3-브로모-2-메톡시-4-메틸-5-니트로-피리딘 (3.00 g, 12.1 mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드-디메틸아세탈 (3.0 ml, 22.4 mmol, 1.8 당량)을 주사기를 통해 빠른 적가 방식으로 첨가하였다. 용액을 90℃에서 2 시간 동안 가열하고, 23℃로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하였다. 세척 반응 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, [(E)-2-(3-브로모-2-메톡시-5-니트로-피리딘-4-일)-비닐]-디메틸-아민을 적색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (3.45 g, 10.9 mmol, 89%).

MS ESI *m/z* 304.2 (M+2H)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl₃) δ

8.36 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=13.5Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=13.5Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

[1921]

[1922] 단계 3: 철 분말 (1.62 g, 28.9 mmol, 5.5 당량), [(E)-2-(3-브로모-2-메톡시-5-니트로-피리딘-4-일)-비닐]-디메틸-아민 (1.59 g, 5.27 mmol) 및 EtOH (0.05M)의 현탁액을 90℃로 가열하면서 교반하였다. 현탁액에 진한 HCl (1.6 mL)을 적가하고, 현탁액을 2시간 동안 환류시켰다 (100℃). 반응물을 냉각시키고, 반응 혼합물을 1N NaOH 200 ml에 붓고 교반하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3x100 ml)로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, 베이지색 분말로 농축시켰다. 조 고체를 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄으로 용리)를 이용하여 추가 정제함으로써, 4-브로모-5-메톡시-1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘을 베이지색 고체 (0.980 g, 4.10 mmol, 78%)로서 수득하였다.

MS ESI *m/z* 229.2 (M+2H)⁺. ¹NMR (400MHz,

CDCl₃) δ 8.55 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.12 (s, 3H).

[1923]

[1924] 단계 4: 0℃에서, THF 중 NaH (0.238 g, 5.95 mmol, 1.3 당량, 60%)의 현탁액에 THF 중 4-브로모-5-메톡시-1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘 (1.05 g, 4.62 mmol)의 용액을 첨가하고, 비등이 관찰되지 않을 때까지 (대략 5 분) 용액을 교반하였다. 반응 혼합물에 (2-클로로메톡시-에틸)-트리메틸-실란 (1.00 ml, 5.64 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 용액을 23℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ (수성)을 사용하여 반응물을 쉐킷하고,

대부분의 THF를 감압하에 제거하였다. 수성 층을 EtOAc (100 ml) 사이에 분배하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 반응물을 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산으로 용리)를 이용하여 정제함으로써, 4-브로모-5-메톡시-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘을 베이지색 결정질 생성물 (0.950 g, 2.53 mmol, 55%)로서 수득하였다.

MS ESI m/z 359.2 (M+2H)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=0.6Hz 1H), 8.36 (s, 1H), 7.39 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3.2Hz, 0.6Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1925]

[1926]

단계 5: 디옥산 및 물의 10:1 혼합물 중 4-브로모-5-메톡시-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (0.940 g, 2.63 mmol), 4-시아노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사-보롤란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (실시에 140 단계 1 출발 물질) (0.840 g, 2.93 mmol, 1.1 당량), 비스(디-tert 부틸-(4-디메틸아미노페닐)-포스핀)-디-클로로팔라듐 (II) (0.046 g, 0.066 mmol, 2 mol%) 및 삼염기성 인산칼륨 (1.12 g, 5.26 mmol, 2 당량)의 혼합물을 2.5 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 23°C로 냉각시키고, 내용물을 분리 깔대기로 경사분리하고, 바이알 내의 잔류물을 많은 양의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기부를 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 혼합물을 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용리)로 추가 정제하여, 4-시아노-3-[5-메톡시-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 황색 무정형 고체 (0.790 g, 1.81 mmol, 69%)로서 수득하였다.

MS ESI m/z 438.4 (M+H)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.20 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.54 (d, J=5.0Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1927]

[1928]

단계 6: THF (0.05M) 중 4-시아노-3-[5-메톡시-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르 (125 mg, 0.285 mmol, 1.05 당량) 및 [1-(3-디메틸아미노메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민 (실시에 140으로부터의 단계 2 생성물) (82 mg, 0.271 mmol)의 -78°C 용액에 THF 중 1M 리튬 디이소프로필아미드 (2 mol 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 -78°C에서 50% 수성 아세트산으로 켄칭하고, 용액을 23°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 대략 pH 9까지 30% NH₄OH로 중화시켰다. 이상 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 혼합물을 ACN으로 연화처리하여 정제함으로써, 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-[5-메톡시-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-벤조니트릴을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 물질을 무수 CH₂Cl₂ (0.03M)에 녹이고, 디옥산 중 4M HCl (0.250 ml, 10 당량)을 적가하였다. 48 시간 후, 용매를 제거하고, 암색 고체를 물에 녹이고, 포화 NaHCO₃으로 중화시키자, 적색 침전물이 생성되었다. 침전물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 4-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(5-메톡시-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴을 적색 고체 (20 mg, 0.038 mmol, 39%)로서 수득하였다.

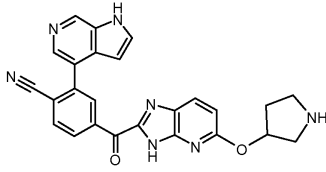
MS ESI m/z 551.4 (M+H)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.6 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.69 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.62 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.43 (d, J=13Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.83 (d, J=11.0Hz, 2H), 1.37 (m, 2H).

[1929]

[1930]

실시에 202

[1931] 4-[5-(피롤리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴

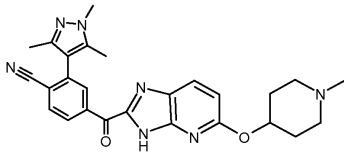


[1932] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1933] HRMS (m/z): 계산치 450.1678, 실측치 450.1684.

[1934] 실시예 203

[1936] 4-[5-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

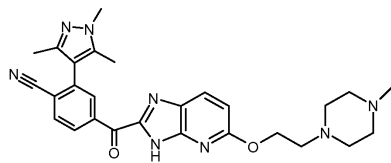


[1937] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1938] HRMS (m/z): 계산치 470.2304, 실측치 470.2320.

[1939] 실시예 204

[1941] 4-{5-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

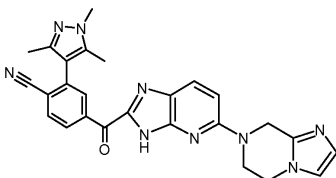


[1942] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1943] HRMS (m/z): 계산치 499.2570, 실측치 499.2585.

[1944] 실시예 205

[1946] 4-[5-(5,6-디히드로-8H-이미다조[1,2-a]피라진-7-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

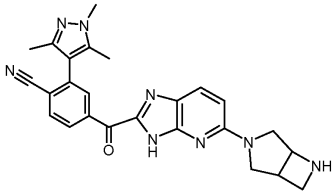


[1947] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1948] HRMS (m/z): 계산치 478.2104, 실측치 478.2107.

[1949] 실시예 206

[1951] 4-[5-(3,6-디아자-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴



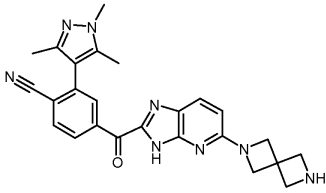
[1952]

[1953] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1954] HRMS (m/z): 계산치 453.2151, 실측치 453.2164.

[1955] 실시예 207

[1956] 4-[5-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴



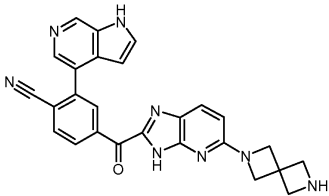
[1957]

[1958] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1959] HRMS (m/z): 계산치 453.2151, 실측치 453.2137.

[1960] 실시예 208

[1961] 4-[5-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-벤조니트릴



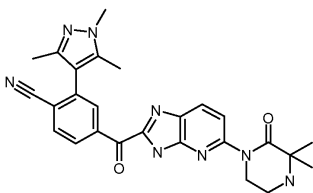
[1962]

[1963] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1964] HRMS (m/z): 계산치 461.1838, 실측치 461.1852.

[1965] 실시예 209

[1966] 4-[5-(3,3-디메틸-2-옥소-피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

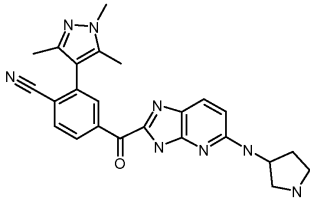


[1967]

[1968] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1969] 실시예 210

[1970] 4-[5-(피롤리딘-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴

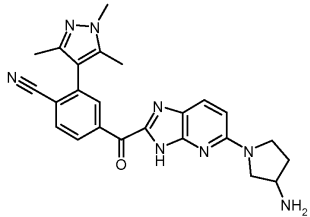


[1971]

[1972] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1973] 실시예 211

[1974] 4-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조트리azol

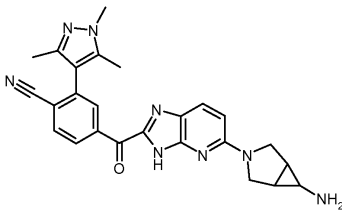


[1975]

[1976] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[1977] 실시예 212

[1978] 4-[5-(6-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조트리azol

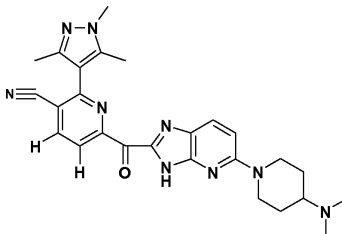


[1979]

[1980] 표제 화합물을 상기 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

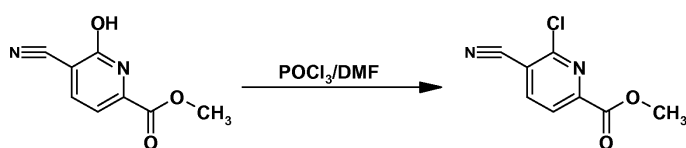
[1981] 실시예 213

[1982] 6-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-니코티노니트릴



[1983]

[1984] 단계 1: 6-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

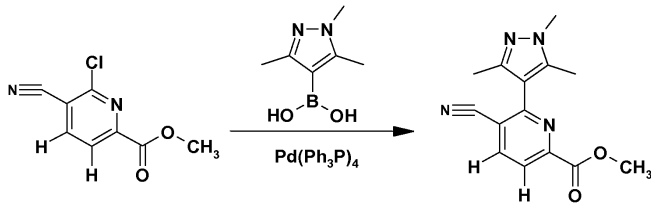


[1985]

[1986] 5-시아노-6-히드록시-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 공지된 방법에 따라 디메틸포름아미드 중 옥시염화인으로 처리하여, 6-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

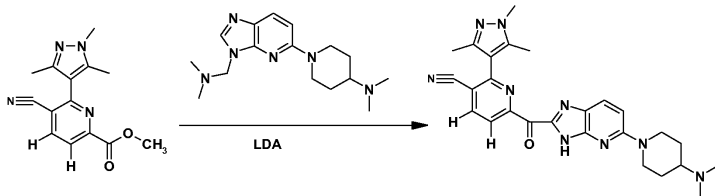
[1987] 출발 물질의 제조에 이용할 수 있는 방법에 대한 언급에 대해, 문헌 [Yonezawa, Yasuchika; Konn, Akihito; Shin, Chung-gi. Useful synthesis of 2,3,6-tri- and 2,3,5,6-tetrasubstituted pyridine derivatives from aspartic acid. Heterocycles (2004), 63(12), 2735-2746]을 참조한다.

[1988] 단계 2: 5-시아노-6-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



[1989] 표제 화합물을, 6-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 상기 실시예에 기재된 바와 같은 스즈끼 반응 조건하에 1,3,5-트리메틸피라졸-4-일 보론산과 반응시켜 제조할 수 있었다.

[1991] 단계 3: 6-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-카르보닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-니코티노니트릴



[1992] 표제 화합물을, 상기 실시예에 기재된 반응 조건하에 5-시아노-6-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 리튬 디소프로필아미드에 이어서 [1-(3-디메틸-아미노메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-피페리딘-4-일]-디메틸-아민과 반응시켜 제조할 수 있었다.

[1994] 실시예 214

[1995] CDK4/시클린 D1 효소적 활성 검정 - 프로토콜 A

[1996] CDK4/시클린 D1 키나제 활성 측정을 위해 384-웰 마이크로타이터 랜스(Lance) TR-FRET (시간 분해 - 형광 에너지 전달) 종점 검정을 이용하였다. 동일한 검정을 소분자 억제제의 IC₅₀ 측정을 위해 이용하였다. 일반적으로, 키나제 반응을 다음을 함유하는 반응 용액 중에서 30 μl 부피로 수행하였다: 화합물 2 μl (20% DMSO 중), 검정 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.05% BSA, 0.02% 트윈-20) 중 CDK4/시클린 D1 18 μl, pRb152 및 ATP의 혼합물 10 μl. 최종 반응 혼합물은 0.005 내지 10 M의 다양한 농도를 갖는 화합물 (억제제), 2% DMSO, 0.3 nM CDK4/시클린 D1, 175 nM pRb152 및 3 μM ATP (아머삼 파마시아(Amersham Pharmacia), 카탈로그 번호 27-2056-01)를 함유하였다. 모든 반응은 실온에서 60분 동안 384-웰 백색 편평-바닥 옵티플레이트(OptiPlates, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 카탈로그 번호 6007290)에서 수행하였고, 이어서 120 mM EDTA 10 μl를 첨가하여 켄칭하였다. 신호는 다음을 함유하는 검출 용액 40 μl를 첨가하여 포착하였다: 검출 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.5, 30 mM EDTA, 0.1% 트리톤 x-100, 0.05% BSA), 70 ng/mL 항-포스포-pRb (S780) (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 카탈로그 번호 9307S), 1 nM 랜스 Eu-W1024-토끼 항-IgG (퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 AD0082) 및 20 nM 슈어라이트(SureLight)TM, 알로피코시아닌-스트랩타비딘 (퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 CR130-100). 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 엔비전 멀티라벨 (Evision Multilabel) 판독기 (퍼킨 엘머, 엔비전 2102-0010)에서 판독하였다. 비고: IC₅₀ < 0.005 nM 또는 IC₅₀ > 10 μM은 실제 IC₅₀이 검출 범위의 밖에 있음을 나타낸다.

[1997] 효소적 활성 검정에 사용된 CDK4/시클린 D1 재조합 단백질은 Sf21 세포에서 pDEST10-CDK4 (N-말단 His₆) 및 pFastBacDual-GST-h시클린D1 바이러스를 공동 발현시킴으로써 제조하였다. 과다 발현된 단백질을 사이징 (Sizing) HPLC로, Ni-NTA 친화력에 의해 80% 초과 순도로 정제하였다.

[1998] 실시예 49, 50, 66, 73, 79A, 79B, 80 내지 84, 86 내지 90, 92 내지 95, 98, 99, 101, 103, 105 내지 115,

119, 120, 122 내지 126, 129, 133, 135, 137 내지 140, 144 내지 146, 148 내지 152, 155 내지 157, 159, 160, 163 내지 174, 176 내지 189, 207, 209 및 210 내지 212의 화합물은 상기 검정에서 CDK4에 대해 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1999] 화학식 I의 대표적인 화합물의 CDK4 키나제에 대한 특이적 IC₅₀ 값을 하기 표에 제시하였다.

실시예	IC ₅₀ (μ M)	실시예	IC ₅₀ (μ M)
84	0.057	164	0.024
86	0.027	165	0.003
89	0.004	166	0.008
98	0.033	167	0.195
99	0.026	169	0.260
103	0.06	170	0.548
140	0.004	173	0.012
148	0.067	174	0.005
135	0.012	182	0.077
163	0.014	189	0.095

[2000]

실시예 215

[2001]

[2002]

CDK2, 4 및 6 효소 활성의 측정 - 프로토콜 B

[2003]

ELISA 포맷을 이용하여 CDK 효소 활성을 측정할 수 있었다. 간략하게, 플레이트를 GST-pRb⁷⁶⁹⁻⁹² (내부적으로 제조)로 코팅하고, TBST (100 mM 트리스 pH7.5, 150 mM NaCl, 0.5% 트윈-20)로 세척하고, 슈퍼블록(Superblock) (퍼마이오 사이언스(Perbio Science), 노섬벌랜드)으로 차단하였다. 검정 완충제 (최종 농도: 15 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7.4, 1 mM DTT, 1mM EGTA, pH 8.0, 0.02% 트리톤 X-100 및 2.5% DMSO) 및 효소 (CDK4-시클린 D1 또는 CDK2-시클린 D1 또는 CDK6)를 각 웰에 첨가하고, ATP를 첨가하여 반응을 개시하였다. 이어서, 플레이트를 TBST로 세척하고, 슈퍼블록에 희석한 1차 항체 (CDK4 및 CDK6: 항-p-Rb 세린 780, 뉴 잉글랜드 바이오랩(New England Biolab), 영국 히친, CDK2: p-Rb 테로닌 821, 바이오소스(Biosource), 스코틀랜드 페이즐리)와 함께 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 잉여 항체를 세척하고, 이어서 플레이트를 2차 항체 (알칼리성 포스파타제 연결된 항-토끼 (뉴 잉글랜드 바이오랩, 영국 히친)와 함께 추가의 시간 동안 인큐베이션하였다. 잉여 2차 항체를 제거한 후, 아토포스(Attophos) 시스템 (프로메가, 영국 사우샘프턴)을 이용하여 플레이트를 발색시키고, 여기 450 nm 및 방출 580 nm에서 스펙트라맥스 제미니 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스) 상에서 형광을 판독하였다. 프리즘 그래프패드(Prism GraphPad) 소프트웨어로부터 에스자형 용량 반응 방정식을 이용하여 IC₅₀ 값 (CDK 활성의 50%를 억제하는 데 필요한 시험 화합물의 농도)을 결정할 수 있었다.

[2004]

실시예 216

[2005]

CDK1 효소 활성의 측정 - 프로토콜 C

[2006]

방사측정 검정을 이용하여 γ -³³P-ATP로부터의 γ -포스페이트의 히스톤 H1로의 도입을 측정함으로써 CDK1/시클린B (업스테이트 디스커버리(Upstate Discovery)) 활성을 결정할 수 있었다. 화합물의 존재 하에 20 mM MOPS pH7.2, 25 mM β -글리세로포스페이트, 5 mM EDTA, 15 mM MgCl₂, 45 μ M γ -³³P-ATP (0.78 Ci/mmol), 0.1 mg/ml BSA, 1 mM 나트륨 오르토탐나테이트, 1 mM DTT, 0.12 μ g/ml 히스톤 H1 및 CDK1/시클린B를 함유하는 검정 반응을 준비하고, 2시간 동안 진행하였다. 과량의 인산을 첨가하여 반응을 중지시키고, 이어서 인산화 히스톤 H1을 밀리포어 MAPH 필터 플레이트 상에서 잉여 ATP로부터 분리하였다. 세척한 후, 섬광체를 첨가하고, 플레이트를 팩커드 탐카운트 상에서 계수하였다. IC₅₀ 값을 상기 기재된 바와 같이 계산하였다.

[2007]

실시예 217

[2008] 항-증식성 활성

[2009] 본 발명의 화합물의 항-증식성 활성을, 수많은 세포주의 세포 성장을 억제하는 화합물의 능력을 측정함으로써 결정할 수 있었다. 세포 성장의 억제는 알라마르 블루 검정을 이용하여 측정하였다 (문헌 [Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167]). 상기 방법은 레자주린을 그의 형광 생성물 레조루핀으로 환원시키는 생존 세포의 능력을 기반으로 한다. 각각의 증식 검정을 위해, 세포를 96 웰 플레이트에 플레이팅하고, 16시간 동안 회복시킨 후, 추가로 72시간 동안 억제제 화합물을 첨가하였다. 인큐베이션 기간의 종료 시점에, 10% (v/v) 알라마르 블루를 첨가하고, 추가로 6시간 동안 인큐베이션 한 후, 535nm ex / 590nm em에서 형광 생성물을 측정하였다. 비-증식 세포 검정의 경우, 세포를 전면 배양하에 96시간 동안 유지한 후, 추가로 72시간 동안 억제제 화합물을 첨가하였다. 생존 세포의 수를 상기와 같은 알라마르 블루 검정에 의해 결정하였다. 세포주는 ECACC (European Collection of cell Cultures)로부터 입수할 수 있었다.

[2010] 실시예 218

[2011] JEKO-1 세포 검정 프로토콜

[2012] 본 검정에서는 시험 화합물로 처리한 후 JEKO-1 세포 내 Ser780에서의 Rb의 인산화를 모니터링하였다. 이는 포획 항체로서의 Rb4H1 (셀 시그널링(Cell Signaling) #9309) 및 1차 Ab로서의 pRb Ser780 (셀 시그널링 #9307)을 사용하여 포획 ELISA를 이용함으로써 수행하였다.

[2013] Jeko-1 세포를 96 웰 플레이트 (코닝 #3598)에서 RPMI 배지 (겝코 #11875-093), 20% 태아 소 혈청 (겝코 #1600-044), 2mM L-글루타민 (겝코 #15140-122), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (겝코 #15140-122)에 40,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에 밤새 인큐베이션하였다. 세포는 처리시에 60% 전면배양률을 보였다.

[2014] 4H1 Ab를 DPBS (겝코 #14190-144) 중에 1ug/mL로 희석하여 웰당 50ng의 포획 항체 (Rb (4H1) 마우스 mAb (셀 시그널링 #9309); 로트 4 및 5는 1mg/ml 농도)를 얻었다. 50uL/웰을 맥시소르프 96 (농크(Nunc) # 442404) 웰 플레이트에 첨가하고, 진탕기를 이용하여 4°C에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 링거 항체를 제거하였다. 플레이트를 TBST (테크노바(Teknova) #9501) 200uL로 세척하였다. 250uL/웰의 슈퍼블록 (TBS 중) (피어스(Pierce) #37535)을 첨가하고, 실온에서 1 시간 이상 동안 진탕기에서 인큐베이션하거나 (10분 후에 1 회 슈퍼블록을 교환함), 또는 4°C에서 밤새 내지 수일 인큐베이션하였다.

[2015] A열에 시험 화합물 (DMSO중 10mM) 100μl를 첨가하고, B 내지 H열에 DMSO 75μl를 첨가하고, 이어서 연속적으로 희석함으로써 (예를 들어, A열의 25μl를 B열로, B열의 25μl를 C열로 등) 하기 요약된 바와 같이 희석 플레이트를 생성하였다.

[2016] 희석 플레이트

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	화합물 A	화합물 B	화합물 C	화합물 D	화합물 E	화합물 F	화합물 G	화합물 H				
A	10 mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM				
B	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
C	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625				
D	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156				
E	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039				
F	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010				
G	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002				
H	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO				

[2017]

[2018] 배지 198μl를 각각의 웰 1 내지 8의 A 내지 H열에 첨가하고, 이어서 원액 화합물 2μl를 배지 198μl에 첨가하였다 (1/100 희석). 희석 화합물 10μl를 세포 플레이트의 3중 웰에 첨가하고, 24 시간 동안 인큐베이션하였다.

[2019] 세포 플레이트

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	화합물 A	화합물 A	화합물 A	화합물 B	화합물 B	화합물 B	화합물 C	화합물 C	화합물 C	화합물 D	화합물 D	화합물 D
A	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM	10 uM
B	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
C	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
D	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
E	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04
F	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
G	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
H	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM

[2020]

[2021] 표에서, DM은 디메틸설폭사이드 (DMSO)를 지칭한다.

[2022] 다음날 아침, 세포 및 상청액을 폴리-리신 코팅된 플레이트로 옮기고, 30 분 내지 1 시간 동안 부착시킨 후, 상청액을 흡출하고, 이를 용해시켰다. 얼음 상에서 용해 완충제 50ul를 첨가하여 세포를 용해시켰다 (4mL 빙냉 도리아노(Doriano) 용해 완충제 [dH₂O 500 ml 중 1M 트리스 25 ml pH 7.2; 5M NaCl 12 ml, 0.5M EDTA 1 ml, 0.5M EGTA 6 ml, NP40 5 ml], 400 uL 10x원액 프로테아제 억제제 [하나의 로슈 완전, 미니 EDTA 무함유 Cat# 11-836-170-001, 미니 정제를 1mL 도리아노 용해 완충제 중에 용해시킴] 및 40 uL 100x 원액 포스파타제 억제제 카테일 [칼바이오클(Calbiochem) 포스파타제 억제제 카테일 세트 II Cat# 524625]). 세포를 4°C에서 5분 동안 냉장실 내의 회전 플랫폼에서 인큐베이션하고, 이어서 1000 rpm에서 5분 동안 회전시켰다. 용해물을 즉시 사용하거나, 또는 향후 사용을 위해 냉동시켰다. 웰당 15uL의 세포 용해물에 PBS/10% 슈퍼블록 35uL를 첨가하였다 (최종 부피 50uL). 실온에서 2 시간 동안 (또는 4°C에서 밤새) 회전기 상에서 결합시키고, 이어서 250uL/웰의 TBST로 4회 세척하였다.

[2023] PBS/10% 슈퍼블록 중 1:1000의 pRb Ser780 (셀 시그널링 #9307)을 50uL/웰로 첨가하고, 이어서 실온에서 1 시간 동안 회전기 상에서 인큐베이션하였다. 이어서, 250uL/웰의 TBST로 4회 세척하였다.

[2024] 이어서, PBS/10% 슈퍼블록 중 1:2500의 염소-항-토끼-HRP (프로메가 Cat# W401B)를 50uL/웰로 첨가하고, 실온에서 30분 동안 회전기 상에서 인큐베이션하였다. 이어서, 250uL/웰의 TBST로 4회 세척하였다.

[2025] 50uL/웰의 울트라 TMB ELISA (피어스 #34028)를 첨가하여 검출을 수행하고, 색상이 발색될 때까지 5 내지 10 분 동안 인큐베이션하였다. 50uL/웰의 2M 황산을 첨가하여 반응을 중지시키고, 450nm에서 흡광도를 판독하였다.

[2026] 용해물 (15µl)을 인비트로젠 Rb (전체) 인간 ELISA 키트 (SKU# KH00011)에 첨가하고, 키트 내의 제조업체 지침에 따라 시험 프로토콜을 수행하였다. 전체 Rb에 대한 pRb를 정규화시키고, 프리즘을 이용하여 IC₅₀ 값을 얻었다.

[2027] 실시예 219

[2028] 제약 제제

[2029] (i) 정제 제제

[2030] 화학식 I의 화합물을 함유하는 정제 조성물을, 50 mg의 화합물을 희석제로서의 197 mg의 락토스 (BP), 및 운할제로서의 3 mg의 스테아르산마그네슘과 혼합하고, 공지된 방식으로 압축하여 정제를 형성함으로써 제조하였다.

[2031] (ii) 캡슐 제제

[2032] 캡슐 제제를, 100 mg의 화학식 I의 화합물을 100 mg의 락토스와 혼합하고, 생성된 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전함으로써 제조하였다.

[2033] (iii) 주사가능한 제제 I

[2034] 주사에 의한 투여를 위한 비경구 조성물을, 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 염 형태의 화합물)을 10% 프로필렌 글리콜을 함유하는 물 중에 용해시켜 1.5 중량%의 활성 화합물 농도를 얻음으로써 제조할 수 있었다. 이어서, 용액을 여과에 의해 멸균하여, 앰플에 충전하고 밀봉하였다.

[2035] (iv) 주사가능한 제제 II

- [2036] 주사용 비경구 조성물을, 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 염 형태의 화합물) (2 mg/ml) 및 만니톨 (50 mg/ml)을 물에 용해시킨 후, 이 용액을 멸균 여과하여, 밀봉가능한 1 ml 바이알 또는 앰플에 충전함으로써 제조하였다.
- [2037] (v) 주사가능한 제제 III
- [2038] 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달용의 제제를, 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 염 형태의 화합물)을 20 mg/ml로 물에 용해시켜 제조할 수 있었다. 이어서, 바이알을 밀봉하고 오토클레이빙하여 멸균시켰다.
- [2039] (vi) 주사가능한 제제 IV
- [2040] 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달용 제제를, 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 염 형태의 화합물)을 완충제 (예를 들어, 0.2 M 아세테이트, pH 4.6)를 함유하는 물에 20 mg/ml로 용해시켜 제조할 수 있었다. 이어서, 바이알을 밀봉하고 오토클레이빙하여 멸균시켰다.
- [2041] (vii) 피하 주사 제제
- [2042] 피하 투여용 조성물을, 화학식 I의 화합물을 제약 등급의 옥수수 오일과 혼합하여 5 mg/ml의 농도를 얻음으로써 제조하였다. 조성물을 멸균하고, 적합한 용기에 충전하였다.
- [2043] (viii) 동결건조된 제제
- [2044] 제제화된 화학식 I의 화합물의 분취량을 50 ml 바이알에 넣고 동결건조시켰다. 동결건조 동안, 이 조성물을 -45°C에서의 1-단계 냉동 프로토콜을 이용하여 냉동시켰다. 어닐링을 위해 온도를 -10°C로 증가시킨 후, 다시 낮추어 -45°C에서 냉동시키고, 이어서 +25°C에서 대략 3400분 동안 1차 건조시키고, 이어서 온도가 50°C가 될 때까지 단계적으로 증가시키면서 2차 건조시켰다. 1차 및 2차 건조 동안 압력은 80 밀리토르(millitor)로 설정하였다.
- [2045] (ix) 고체 용액 제제
- [2046] 화학식 I의 화합물을 디클로로메탄/에탄올 (1:1) 중에 5 내지 50 % (예를 들어, 16 또는 20 %)의 농도로 용해시키고, 용액을 하기 표에 제시된 것에 해당하는 조건을 이용하여 분무 건조시켰다. 표에 주어진 데이터에는 화학식 I의 화합물의 농도, 및 분무 건조기의 유입구 및 배출구 온도가 포함되어 있다.

용액 농도 (w/vol)	유입구 온도	배출구 온도
16 %	140 °C	80 °C
16 %	180 °C	80 °C
20 %	160 °C	80 °C
20 %	180 °C	100 °C

- [2047]
- [2048] 화학식 I의 화합물 및 PVP의 고용체를 경질 젤라틴 또는 HPMC (히드록시프로필메틸 셀룰로스) 캡슐에 직접 충전하거나, 또는 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 별킹제, 활택제 또는 분산제와 혼합할 수 있다. 캡슐은 2) 사이의 양으로 화학식 I의 화합물을 함유할 수 있다.
- [2049] 동등물
- [2050] 상기 실시예는 본 발명을 설명하려는 목적을 위해 제시되는 것으로, 본 발명의 범위에 대해 어떤 제한을 가하는 것으로 해석되어서는 안된다. 다양한 변형 및 변경이 상기 기재된 본 발명의 구체적 실시양태에 대해 이루어질 수 있으며, 본 발명의 기초가 되는 원칙에서 벗어나지 않으면서 실시예로 예시될 수 있음이 쉽게 명백해질 것이다. 이러한 모든 변형 및 변경은 본원에 포함되는 것으로 의도된다.