

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0013028 (43) 공개일자 2016년02월03일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 417/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>C07D 213/75</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 487/04</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07D 417/04</i> (2013.01) <i>A61K 31/4439</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2015-7033201 (22) 출원일자(국제) 2014년05월29일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2015년11월20일 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/040076 (87) 국제공개번호 WO 2014/194127 국제공개일자 2014년12월04일 (30) 우선권주장 61/829,190 2013년05월30일 미국(US)		(71) 출원인 플렉시콘, 인코퍼레이티드 미국 94710 캘리포니아 버클리 수트 에이 볼리바 드라이브 91 (72) 발명자 장, 차오 미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브 91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내 허스, 클라우스-피터 미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브 91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **키나제 조절을 위한 화합물 및 그에 대한 적응증**

(57) 요약

단백질 키나제 상에서 활성인 화합물 및 단백질 키나제 경로의 조절 방법 뿐만 아니라 단백질 키나제의 이상 활성화와 연관된 질환 및 상태를 치료하기 위한 상기 화합물의 사용 방법이 기재된다.

[대표도]

도 1i

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
C07D 213/75 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

이브라힘, 프라바 엔.

미국 94710 캘리포니아주 버클리 불리바 드라이브
91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

네스피, 마리카

미국 94710 캘리포니아주 버클리 불리바 드라이브
91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

시, 송위안

미국 94710 캘리포니아주 버클리 불리바 드라이브
91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

스페바크, 웨인

미국 94710 캘리포니아주 버클리 불리바 드라이브
91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

하베츠, 개스톤 지.

미국 94710 캘리포니아주 버클리 불리바 드라이브
91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

버튼, 엘리자베스, 에이.

미국 94710 캘리포니아주 버클리 불리바 드라이브
91 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

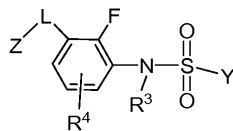
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

<화학식 I>



상기 식에서,

Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 시클로알킬이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

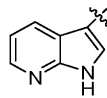
R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알콕시, 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 임의의 2개는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 임의로 치환된 비-방향족 고리를 형성하며; 단 각 경우에 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 2개 이상이 동시에 수소는 아니고;

R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 는 할로젠, 수소, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 할로알킬, CN, C_{1-2} 할로알콕시 또는 C_{1-2} 알콕시이고;

L은 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 임의로 치환된 $-C(=CH_2)-$ 이고, 여기서 $-C(=CH_2)-$ 기 내의 동일한 메틸렌 탄소에 부착된 2개의 치환기는 임의로 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고;

Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 단 R^4 가 페닐 고리 상의 -L-Z 치환기에 대해 오르



토 위치에 부착된 경우에 Z는 임의로 치환된 지 부분에 대한 부착 지점을 나타내고,

코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지

단

상기

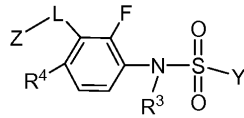
화합물은

4-[[[(1S)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물.

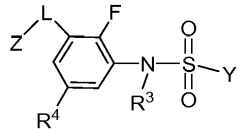
<화학식 Ia>



청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ib를 갖는 화합물.

<화학식 Ib>



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-N(R^1)(R^2)$ 인 화합물.

청구항 5

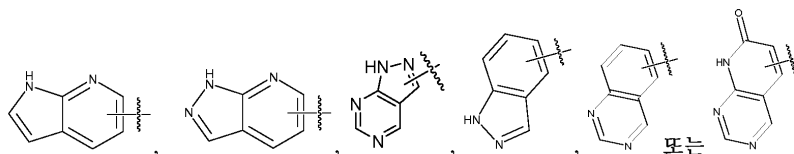
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴, 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-피라졸릴, 1-피라졸릴, 4-이미다졸릴,

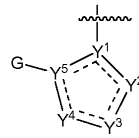


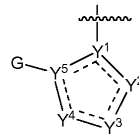
이고, 이들 각각은 임의로 치환되고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 1H-피라졸로[5,4-b]피리딘-4-일, 1H-피라졸로[5,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[5,4-b]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[5,4-d]피리미딘-3-일, 1H-피라졸로[5,4-d]피리미딘-1-일, 1H-인다졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 1H-인다졸-7-일, 퀴나졸린-5-일, 퀴나졸린-6-일, 7-옥소-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-5-일, 7-옥소-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-6-일이고, 이들 각각은 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 9



제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 화학식  을 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 상기 식에서

Y^1 및 Y^5 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 탄소 원자, 또는 O, N, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이며, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고;

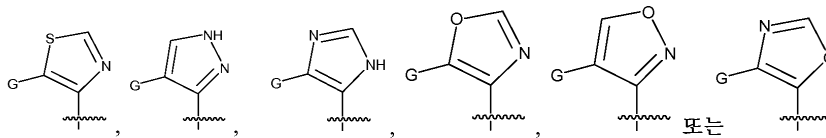
G는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

 은 Z가 방향족으로 유지되도록 하는 단일 결합 또는 이중 결합이며, 단 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 가 동시에 임의로 치환된 탄소는 아니고;

파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Z가



이고, 이들 각각은 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, G가 $-NH_2$ 또는 $-NH[CH_2CH(CH_3)NHC(O)OCH_3]$ 으로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-N(R^1)(R^2)$ 이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 2-옥소-1-피롤리디닐, 3-옥소-1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-모르폴리노 또는 4-티오모르폴리노이고, 이들 각각은 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L이 결합, $-C(O)-$ 또는 $-NHC(O)-$ 인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 H, F, Cl, CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, CN, -OCF₃, -OCHF₂ 또는 -OCH₂F인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 또 다른 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

돌연변이체 RAF 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제18항 또는 제19항의 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 돌연변이체 RAF 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 돌연변이체 RAF 단백질 키나제가 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제가 BRAF^{V600} 돌연변이를 갖는 것인 방법.

청구항 23

세포 내의 돌연변이체 BRAF 키나제를 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하는 방법.

청구항 24

대상체에게 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 돌연변이체 BRAF 키나제가 돌연변이체 BRAF^{V600} 단백질 키나제인 방법.

청구항 26

대상체에게 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 BRAF^{V600} 돌연변이체의 활성을 억제하는 방법.

청구항 27

BRAF^{V600} 돌연변이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, BRAF^{V600} 돌연변이를 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 28

전이성 흑색종, 갑상선암, 결장직장암, 폐암 또는 난소암의 치료가 필요한 대상체에게 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 전이성 흑색종, 갑상선암, 결장직장암, 폐암 또는 난소암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물을 사용하여 돌연변이체 RAF 키나제를 갖는 제1 세포에서 MAPK 경로를 선택적으로 억제하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 제2 세포에서 MAPK 경로의 활성화를 유도하지 않는 것인, MAPK 경로 신호전달을 조절하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 선택적으로 억제하는 것이 제1 세포에서 돌연변이체 RAF 키나제를 선택적으로 억제하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 돌연변이체 RAF 키나제가 돌연변이체 A-Raf 키나제, 돌연변이체 BRAF 키나제, 돌연변이체 C-Raf 키나제 또는 그의 조합인 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 돌연변이체 Raf 키나제가 돌연변이체 BRAF 키나제인 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 세포가 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 것인 방법.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제하는 것이 BRAF 키나제 억제제와 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기의 상호작용을 조절하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, BRAF 억제제가 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉하는 것인 방법.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 돌연변이체 Raf 키나제를 억제하는 것이 pERK 또는 pMEK의 수준의 모니터링에 의해 결정된 바와 같이 제2 세포에서 MAPK 경로의 활성화를 유도하지 않는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2013년 5월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 61/829,190을 우선권 주장하며, 상기 가출원 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

분야

[0004]

본 개시내용은 키나제를 선택적으로 조정하는 키나제 억제제 및 그의 용도에 관한 것이다. 특정한 실시양태는 키나제 활성의 조정에 의해 치료될 수 있는 질환 적응증을 고려한다.

배경 기술

[0005]

수용체 단백질 키나제는 과도한 생리학적 기능, 예를 들어 세포 성장 및 증식, 세포 분화, 세포 발생, 세포 분열, 세포 부착, 스트레스 반응, 단-범위 접촉-매개 축삭 유도, 전사 조절, 이상 유사분열촉진, 혈관신생, 혈관 발생 동안의 비정상적 내피 세포-세포 또는 세포-매트릭스 상호작용, 염증, 림프조혈 줄기 세포 활성화, 특정 박테리아에 대한 보호 면역, 알레르기성 천식, JNK 신호 전달 경로의 활성화에 대한 이상 조직-특이적 반응, 세포 형질전환, 기억, 아포토시스, 신경근육 시냅스에서의 경쟁적 활성 의존성 시냅스 변형, 질환의 면역학적 중재,

및 칼슘 조절을 제어하거나 또는 그의 제어에 관여하는 핵심 신호 전달 캐스케이드를 조절한다.

[0006]

단백질 키나제의 이상 조절과 연관된 예시적인 질환 상태는 예를 들어 비제한적으로 제I형 첨두합지증, 급성 골수성 백혈병, AIDS-유발 비-호지킨 림프종, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 관절염, 천식, 아테롬성동맥 경화증, 아토피성 피부염, 자가면역 질환, 박테리아 감염, 방광암, 유방암, 중추신경계암, 결장암, 자궁내막암, 난관암, 위장관암, 난소암, 심부전, 만성 골수성 백혈병, 결장 암종, 결장직장암, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 크루존 증후군, 당뇨병, 당뇨병성 신병증, 기종, 자궁내막증, 표피양암, 섬유화 장애, 위장 기질 종양 (GIST), 사구체신염, 그레이브스병, 두부 손상, 간세포성 암종, 히르쉬스프룽병, 인간 신경교종, 면역결핍 질환, 염증성 장애, 허혈성 졸증, 잭슨-바이스 증후군, 평활근육종, 백혈병, 루푸스 신염, 악성 흑색종, 악성 신경화증, 비만 세포증, 비만 세포 종양, 결장의 흑색종, MEN2 증후군, 대사 장애, 편두통, 다발성 경화증, 골수증식성 장애, 신염, 신경변성 질환, 신경외상성 질환, 폐암, 비소세포 폐암, 기관 이식 거부, 골다공증, 통증, 파킨슨병, 파 이퍼 증후군, 다낭성 신장 질환, 원발성 림프부종, 전립선암, 건선, 혈관 재협착, 류마티스 관절염, 피부 및 조직 반흔형성, 선택적 T-세포 결손 (STD), 중증 복합 면역결핍 (SCID), 소세포 폐암, 척수 손상, 편평 세포 암종, 전신 홍반성 루푸스, 고환암, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 베케너 육아종증, X-연관 무감마글로불린혈증, 바이러스 감염, 당뇨병성 망막병증, 탈모증, 발기 기능장애, 황반 변성, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 신경섬유종증, 및 결절성 경화증을 포함한다.

[0007]

암에서 BRAF 돌연변이 (주로 발린-600 또는 BRAF^{V600}에 대한 미스센스 치환) 활성화의 확인은 이들 악성종양의 발병기전에 있어서 BRAF의 기능적으로 중요한 역할을 뒷받침한다 (Davies, H. et al. Nature 417, 949-954 (2002)). 베무라페닙 및 다브라페닙을 비롯한 특정 BRAF 억제제는 돌연변이체 BRAF^{V600} 유발 흑색종에서, 둘 다 객관적 종양 반응을 나타내었고, 베무라페닙의 경우에는 전체 생존 이익을 나타내었다 (Flaherty, K. T. et al. N Engl J Med 363, 809-819 (2010); Chapman, P. B. et al. N Engl J Med 364, 2507-2516 (2011); Sosman, J. A. et al. N Engl J Med 366, 707-714 (2012); Hauschild, A. et al. Lancet 380, 358-365 (2012); Bollag, G. et al. Nature 467, 596-599 (2010); 및 Stellwagen, J. C. et al. Bioorg Med Chem Lett 21, 4436-4440 (2011)). BRAF 억제제-기반 요법의 임상적 유효성은 BRAF 돌연변이를 보유하는 종양에서 MAPK 경로 결과물의 완전한 제거에 의존한다 (Bollag, G. et al. Nature 467, 596-599 (2010)). 그러나, 이들 화합물은 역설적으로 종양원성 RAS 또는 상승된 상류 수용체 신호전달을 보유하는 세포에서 MAPK 경로를 활성화시킨다 (Hatzivassiliou, G. et al. Nature 464, 431-435 (2010); Heidorn, S. J. et al. Cell 140, 209-221 (2010); 및 Poulidakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M. & Rosen, N. Nature 464, 427-430 (2010)). 이러한 활성화는 세포 증식으로 이어질 수 있고, 때로는 요법 개시 수 주 내에, 피부 편평 세포 암종 (cuSCC) 및 각화극세포종 (KA)의 발생과 임상적으로 연관된다 (Hauschild, A. et al. Lancet 380, 358-365 (2012); Bollag, G. et al. Nature 467, 596-599 (2010); Huang, V., Hepper, D., Anadkat, M. & Cornelius, L. Arch Dermatol 148, 628-633 (2012); 및 Anforth, R. M. et al. Br J Dermatol 167, 1153-1160 (2012)). 따라서, 관련 기술분야에는 수용체 단백질 키나제의 조절을 위한 화합물 및 그의 사용 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 개시내용은 본원에서 이러한 필요성 및 다른 필요성을 충족시킨다.

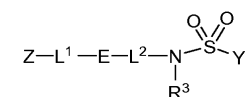
발명의 내용

[0008]

한 측면에서, 하기 화학식 I'를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체가 본원에 제공된다.

[0009]

<화학식 I'>



[0010]

[0011]

상기 식에서,

[0012]

Y는 -N(R¹)(R²) 또는 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰)이고;

[0013]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 시클로알킬이거나; 또는 R¹ 및 R²는 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의

로 치환된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0014]

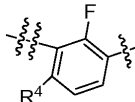
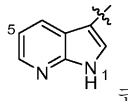
R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알콕시, 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 임의의 2개는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 임의로 치환된 비-방향족 고리를 형성하며; 단 각 경우에 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 2개 이상이 동시에 수소는 아니고;

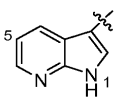
[0015]

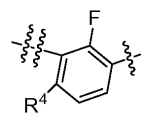
R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0016]

L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 임의로 치환된 $-C(=CH_2)-$ 이고, 여기서 $-C(=CH_2)-$ 기 내의 동일한 메틸렌 탄소에 부착된 2개의 치환기는 임의로 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; E는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로

치환된 헤테로아릴이며, L^2 가 결합이고 E가  인 경우에, Z는 5-위치 임의로 치환된  코

어 이외의 것이고, 여기서  에서의 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고, 여기서

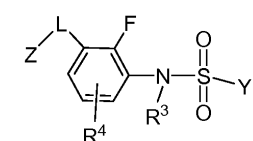
 에서의 단일 파상선은 $-N(R^3)SO_2Y$ 기에 대한 부착을 나타내고, 이중 파상선은 E에 대한 부착을 나타내고, 여기서 R^4 는 H 또는 F이다.

[0017]

일부 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체가 본원에 제공된다.

[0018]

<화학식 I>



[0019]

상기 식에서,

[0020]

Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고;

[0021]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 시클로알킬이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0022]

[0023]

R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알콕시, 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 임의의 2개는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 임의로 치환된 비-방향족 고리

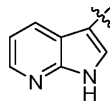
를 형성하며; 단 각 경우에 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 2개 이상이 동시에 수소는 아니고;

[0024] R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0025] R^4 는 할로젠, 수소, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 할로알킬, CN, C_{1-2} 할로알콕시 또는 C_{1-2} 알콕시이고;

[0026] L은 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 임의로 치환된 $-C(=CH_2)-$ 이고, 여기서 $-C(=CH_2)-$ 기 내의 동일한 메틸렌 탄소에 부착된 2개의 치환기는 임의로 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고;

[0027] Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 단 R^4 가 페닐 고리 상의 -L-Z 치환기에 대해 오르



토 위치에 부착된 경우에 Z는 임의로 치환된 코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타내며; 단 화합물은 4-[[[(1S)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 4-[[[(1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이 아니다.

[0028] 또 다른 측면에서, MAPK 경로 신호전달을 조절 또는 조정하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 돌연변이체 RAF 키나제를 선택적으로 억제하는 것을 포함하며, 여기서 돌연변이체 키나제의 억제는 pERK의 활성화 및 상류 EGFR 리간드의 발현을 유발 또는 유도하지 않는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 RAF 키나제는 돌연변이체 BRAF 키나제이다. 특정 실시양태에서, 방법은 MAPK 경로 신호전달을 조절 또는 조정하는데 있어서의 본원에 기재된 화합물의 용도를 포함한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 조성물이 본원에 제공된다. 조성물은 술파모일아미노 모이어터를 갖는 화합물, 화학식 I 또는 I', 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 임의의 청구항에 언급되고 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함한다. 본 개시 내용은 또한 청구항에 언급되고 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 및 또 다른 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1. 패러독스 브레이커(Paradox Breaker), 예를 들어 $-N(R^3)S(O)_2Y$ 모이어터를 함유하는 화합물은 대항 경로 활성화 특성으로부터 MAPK 경로 억제를 분리한다. (a) A375 (BRAF^{V600E}) 세포주에서의 pERK IC₅₀ 곡선 및 B9 (HRAS^{Q61L}) 및 IPC-298 (NRAS^{Q61L}) 세포주에서의 pERK EC₅₀ 곡선. EC₅₀의 경우, 데이터를 10 μ M 화합물 P-1000에 의해 유도된 pERK 수준 (100%로 설정)에 대해 정규화하였다. (b) 베무라페닙 또는 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A로 처리된 인간 SCC 세포주 A431 및 인간 유방 암종 세포주 SKBR3에서의 pERK의 이뮤노블롯 분석. (c) 화합물 A 및 베무라페닙 처리는 COLO205 인간 결장직장암 이종이식편의 성장을 억제하였다. (d) B9 세포는 증가하는 농도의 베무라페닙 및 화합물 P-1000의 존재 하에 증가된 부착 비의존성 세포 성장을 나타낸 반면, 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A는 어떠한 효과도 없었다. (e) B9 피하 이종이식편은 50mg/kg으로 투여된 베무라페닙에 의해 자극되었으나, 동일 용량 (및 노출)에서의 화합물 A에 의해서는 자극되지 않았다.

도 2. EGFR 신호전달과 베무라페닙-유도된 cuSCC 사이의 관계. (a) 베무라페닙 (233개 프로브) 또는 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A (4개 프로브) 처리에 반응하여 B9 세포에서 변경된 발현을 나타내는 239개 아피메트릭스 유전자 프로브 (전체 목록에 대해서는 표 4 참조)의 계층적 클러스터링. 단일 오버랩, Cyp1b1, 및 4개의 대표적인 MAPK 경로-반응성 유전자 뿐만 아니라 EGFR 리간드를 코딩하는 3개의 유전자가 표시되어 있다. 삽도는 EGFR 자체와 함께 4개의 EGFR 리간드의 발현의 변화 배수를 보여준다. (b) 베무라페닙은 B9 세포에서 TGF α 단백질 발현을 유도하였으나 화합물 A는 유도하지 않았다. (c) 외인성 TGF α 는 B9 세포의 부착 비의존성 성장을 자극하였다. (d) 에를로티닙은 B9 세포의 베무라페닙-유도된 성장을 억제하였다.

도 3. 패러독스 브레이커, 예를 들어 술파모일아미노 모이어터를 함유하는 화합물, 또는 화학식 I' 또는 I의 화

화합물의 차별적 분자 메카니즘의 예시. (a) 화합물 A에서의 N-에틸메틸-술폰모이드 테일 (녹색의 탄소 원자 함유)의 결합 및 베무라페닙의 프로필-술폰아미드 테일 (시안색의 탄소 원자 함유)의 결합의 비교. 복합체는 이량체 계면으로부터 보인다. 억제제, 및 4-잔기 R-스핀 (Leu505, Ile527, Leu567 및 Phe595) 및 αC 나선 (오렌지색)과의 그의 상호작용을 보여주기 위해 N-로브가 제거된다. 화합물 A 내의 N-메틸 기 주위의 점무늬 표면은 R-스핀 잔기 Leu505와의 그의 밀접한 접촉을 보여준다. DFG 모티프의 Phe595는 활성화 루프의 DFG-인(DFG-in) 입체형태 (유형 1 결합 방식)를 나타내기 위해 구체로 도시된다. 다른 포켓 잔기는 막대형으로 제시된다; (b) 증가하는 농도의 화합물 A 또는 베무라페닙으로의 1시간 처리 후의 B9 및 IPC-298 세포에서의 BRAF-CRAF 이중이량체, (c) SKMEL-239 모 세포주, 및 BRAF^{V600E}의 스플라이싱된 변이체를 발현하는 대표적인 베무라페닙-내성 클론 (C3)에서의 베무라페닙 및 화합물 A에 대한 pMEK 및 성장 IC50 곡선. 베무라페닙-저항성 세포는 비교적 패러독스 브레이크에 대한 감수성을 유지한다.

도 4. 패러독스 브레이크의 구조 결정기인 N-에틸메틸-술폰모이드 기를 또 다른 화학물질 계열로 옮겨 그의 생물학적 프로파일을 급격하게 변화시킬 수 있다. BRAF^{V600E} 세포주 내의 pERK의 고도로 강력한 억제제인 다브라페닙은 돌연변이체 NRAS 세포주 (B9 및 IPC-298)에서 특이한 벨-형상 pERK 활성화 곡선을 나타내었다. 2,6-디플루오로-페닐술폰아미드를 N-에틸메틸술폰모이드로 치환하면, BRAF^{V600E} 세포주 (A375)에서는 pERK IC₅₀을 단지 중간 정도로 감소시키면서 돌연변이체 RAS 세포에서는 pERK 활성화를 현저하게 감소시키는 화합물 (P-0352)이 생성된다.

도 5. 술폰모이드아미노 모이어티를 함유하는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물, 예컨대 화합물 A, 및 베무라페닙은 (a) 인간 BRAF^{V600E} 흑색종 세포 COLO829에서 pERK 신호전달을 차단하는데 있어서 유사한 효력을 나타내지만, (b) RAS 활성화된 인간 결장직장 암종 세포주 HCT116 (KRAS^{G13D}), (c) EGFR-과다발현된 인간 SCC 세포주 A431 또는 (d) HER2-과다발현된 인간 유방 암종 세포주 SKBR3에서, 베무라페닙은 MAPK 신호전달을 역설적으로 활성화시킨 반면, 화합물 A는 무시할 수 있을 정도의 pERK 증가를 일으킨다. COLO829 및 HCT116에서의 pERK 곡선을 알파스크린(AlphaScreen)® 검정을 이용하여 생성하였다. (c) 및 (d) 도 1c의 이뮤노블롯의 정량화.

도 6. 베무라페닙은 형질전환된 각질세포에서 EGFR 리간드의 발현을 유의하게 유도한다. (a) 베무라페닙의 B9 세포 상층액 중 AREG 단백질의 상향조절 및 (b) 그의 B9 세포 용해물 중 HB-EGF의 상향조절이 ELISA 검정에 의해 확인되었다. 술폰모이드아미노 모이어티를 함유하는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물은 EGFR 리간드의 발현을 유도하지 않는다. (c) 및 (d) 외인성 EGFR 리간드 AREG 및 HB-EGF는 베무라페닙의 성장 자극 효과를 재현한다.

도 7. RAF 억제제에 의한 RAF 이량체화의 조정. (a) 내인성 BRAF-CRAF 이중이량체를 검출하는 용해물의 이뮤노블롯. 패러독스 브레이크, 예를 들어 술폰모이드아미노 모이어티를 함유하는 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 제외하고는, 모든 공지된 RAF 억제제는 BRAF-CRAF 이량체 형성을 유도한다. (b) 재조합 키나제 도메인을 사용한 생화학적 이량체화 검정은 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A가 BRAF-CRAF 이중이량체 및 CRAF 동종이량체의 형성을 방해한다는 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

달리 명백하게 나타내지 않는 한 본원에 사용된 하기 정의가 적용된다:

본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥상 명확하게 달리 나타내지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 것을 유념한다.

"할로젠" 또는 "할로"는 모든 할로젠, 즉 클로로 (Cl), 플루오로 (F), 브로모 (Br) 또는 아이오도 (I)를 지칭한다.

"히드록실" 또는 "히드록시"는 기 -OH를 지칭한다.

"티올"은 기 -SH를 지칭한다.

그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 용어 "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 명시된 개수의 탄소 원자 (즉, C₁₋₆은 1 내지 6개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 대표적인 알킬

기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 추가의 대표적인 알킬 기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 본원의 각각의 정의 (예를 들어, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬티오, 알킬렌, 할로알킬, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬)에 대해, 알킬 부분에 탄소 원자의 개수를 나타내기 위한 접두어가 포함되지 않은 경우에, 알킬 모이어티 또는 그의 부분은 12개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 8개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 6개 이하의 주쇄 탄소 원자를 가질 것이다. 예를 들어, C₁₋₆ 알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭하고, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₆ 알킬, C₂₋₄ 알킬, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 알킬, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알킬 및 C₃₋₆ 알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "플루오로 치환된 알킬"은 1개 이상의 플루오로 원자로 치환된 알킬 기, 예컨대 퍼플루오로알킬을 나타내며, 여기서 바람직하게는 저급 알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 플루오로 원자, 또한 1, 2 또는 3개의 플루오로 원자로 치환된다. 치환은 안정한 화합물이 생성되도록 임의의 이용가능한 원자에 부착된 것으로 이해되는데, 임의로 치환된 알킬이 -OR (예를 들어, 알콕시), -SR (예를 들어, 티오알킬), -NHR (예를 들어, 알킬아미노), -C(O)NHR 등과 같은 모이어티의 R 기인 경우에, 알킬 R 기의 치환은, 모이어티의 임의의 O, S 또는 N (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우는 제외함)에 결합된 알킬 탄소의 치환이 모이어티의 임의의 O, S 또는 N에 결합된 알킬 탄소에 결합된 치환기의 임의의 O, S 또는 N (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우는 제외함)을 생성하는 치환기를 배제하도록 이루어진다. 본원에 사용된 "중수소화 C₁₋₆알킬"은 부분적 중수소화 또는 과중수소화 C₁₋₆알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 비제한적 예는 -CD₃, CD₃CH₂-, CD₃CD₂-, -CD(CD₃)₂, -CD(CH₃)₂ 등을 포함한다.

[0038]

그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 용어 "알킬렌"은, 접두어에 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는, 알칸으로부터 유도된 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 모이어티를 의미한다. 예를 들어, (즉, C₁₋₆은 1 내지 6개의 탄소를 의미하고; C₁₋₆ 알킬렌은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌, 헥실렌 등을 포함하는 것으로 의도된다.) C₁₋₄ 알킬렌은 메틸렌 -CH₂-, 에틸렌 -CH₂CH₂-, 프로필렌 -CH₂CH₂CH₂-, 및 이소프로필렌 -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂CH(CH₃)-을 포함한다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10개 이하, 8개 이하, 또는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본 개시내용에서 바람직하다. 알킬렌 부분에 탄소 원자의 개수를 나타내기 위한 접두어가 포함되지 않은 경우에, 알킬렌 모이어티 또는 그의 부분은 12개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 8개 이하의 주쇄 탄소 원자, 또는 6개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 4개 이하의 주쇄 탄소 원자를 가질 것이다.

[0039]

용어 "알케닐렌"은 접두어에 나타낸 개수의 탄소 원자를 가지며 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 즉 C₂₋₆은 2 내지 6개의 탄소를 의미하고; C₂₋₆ 알케닐렌은 -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃)-, -CH=CH-CH=CH- 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 유사하게, 용어 "알키닐렌"은 1개 이상의 삼중 결합을 함유하며 접두어에 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, C₂₋₆은 2 내지 6개의 탄소를 의미하고; C₂₋₆ 알키닐렌은 -C≡C-, -C≡CCH₂-, -CH₂-C≡CCH₂-, -C≡CCH(CH₃)- 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 알케닐렌 또는 알키닐렌 부분에 탄소 원자의 개수를 나타내기 위한 접두어가 포함되지 않은 경우, 알케닐렌 모이어티 또는 그의 부분은 12개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 8개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 6개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 4개 이하의 주쇄 탄소 원자를 가질 것이다.

[0040]

그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "시클로알킬", "카르보시클릭" 또는 "카르보사이클"은 접두어에 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖거나 또는 명시되지 않은 경우 고리당 3-10개, 또한 3-8개, 보다 바람직하게는 3-6개의 고리원을 갖는 포화 또는 불포화, 비-방향족 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄소 고리계, 예컨대 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 아다만틸 등을 의미하며, 여기서 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 카르보닐에 의해 임의로 대체될 수 있다. 시클로알킬은 나타낸 개수의 고리 원자를 갖는 탄화수소 고리를 지칭한다 (예를 들어, C₃₋₈ 시클로알킬은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 의미한다). "시클로알킬" 또는 "카르보사이클"은 모노-, 비시클릭 또는 폴리시클릭 기, 예컨대 예를 들어, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄 등을 지칭한다. 시클로알킬 치환기와 관련하여 사용되는 경우에, 용어 "폴리시클릭"은 본원에서 융합 및 비-융합된 알킬 시클릭 구조를 지칭한다. "시클로알킬" 또는 "카르보사이클"은 가교 고리 또는 스피로

고리를 형성할 수 있다. 시클로알킬 기는 1개 이상의 고리 이중 또는 삼중 결합(들)을 가질 수 있다.

- [0041] "시클로알킬알킬"은 -(알킬렌)-시클로알킬 기를 의미하며, 여기서 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌은 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖거나 또는 명시되지 않은 경우에 6개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 주쇄 탄소 원자를 갖고; 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬은 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖거나 또는 명시되지 않은 경우에 고리당 3-10개, 또한 3-8개, 보다 바람직하게는 3-6개의 고리원을 갖는다. C_{3-8} 시클로알킬- C_{1-2} 알킬은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 및 1 내지 2개의 알킬렌 쇠 탄소 원자를 갖는 것으로 의도된다. 예시적인 시클로알킬알킬은, 예를 들어 시클로프로필메틸렌, 시클로부틸메틸렌, 시클로부틸메틸렌 등을 포함한다.
- [0042] "할로알킬"은 1 내지 7개의 할로젠 원자에 의해 치환된 알킬을 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬은 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함한다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0043] "할로알콕시"는 -O-할로알킬 기를 의미하며, 여기서 할로알킬은 본원에 정의된 바와 같고, 예를 들어 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 디플루오로메톡시, 플루오로메톡시 등이다.
- [0044] "알콕시"는 -O-알킬 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬 기를 지칭하며, 여기서 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다. "플루오로 치환된 알콕시"는 알킬이 1개 이상의 플루오로 원자로 치환된 알콕시를 나타내며, 여기서 바람직하게는 알콕시는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 플루오로 원자, 또한 1, 2 또는 3개의 플루오로 원자로 치환된다. 알콕시 상의 치환은 안정한 화합물이 생성되도록 임의의 이용가능한 원자에 부착된 것으로 이해되는데, 알콕시의 치환은 O, S 또는 N (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우는 제외함)이 알콕시 O에 결합된 알킬 탄소에 결합되지 않도록 이루어진다. 추가로, 알콕시가 또 다른 모이어티의 치환기로서 기재되는 경우에, 알콕시 산소는 다른 모이어티의 O, S 또는 N (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우는 제외함), 또는 다른 모이어티의 알켄 또는 알킨 탄소에 결합된 탄소 원자에 결합되지 않는다.
- [0045] "아미노" 또는 "아민"은 기 $-NH_2$ 를 나타낸다.
- [0046] "알킬아미노"는 $-NH-$ 알킬 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 예시적인 알킬아미노 기는 CH_3NH- , 에틸아미노 등을 포함한다.
- [0047] "디알킬아미노"는 $-N(알킬)(알킬)$ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 본원에 정의된 바와 같다. 예시적인 디알킬아미노 기는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틸메틸아미노 등을 포함한다.
- [0048] "시클로알킬아미노"는 기 $-NR^{dd}R^{ee}$ 를 나타내며, 여기서 R^{dd} 및 R^{ee} 는 질소와 조합되어 5-7원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 여기서 헤테로시클로알킬은 고리 내에 추가의 헤테로원자, 예컨대 O, N, 또는 S를 함유할 수 있고, 또한 알킬로 추가로 치환될 수 있다. 대안적으로, "시클로알킬아미노"는 $-NH-$ 시클로알킬 기를 지칭하며, 여기서 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0049] "알킬티오"는 $-S-$ 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 예시적인 알킬티오 기는 CH_3S- , 에틸티오 등을 포함한다.
- [0050] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "아릴"은, 단일 고리일 수 있거나 또는 함께 융합되거나 공유적으로 연결된 다중 고리 (3개까지의 고리)일 수 있는, 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 다중불포화 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 비치환된 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 및 4-비페닐을 포함한다. 예시적인 아릴 기, 예컨대 페닐 또는 나프틸은, 바람직하게는 5-7개, 보다 바람직하게는 5-6개의 고리원의 시클로알킬과 임의로 융합될 수 있다.
- [0051] "아릴알킬"은 -(알킬렌)-아릴을 지칭하며, 여기서 알킬렌 기는 본원에 정의된 바와 같고, 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖거나 또는 명시되지 않은 경우 6개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 4개 이하의 주쇄 탄소 원자를 갖고; 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. 아릴알킬의 예는 벤질, 페네틸, 1-메틸벤질 등을 포함한다.
- [0052] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "헤테로아릴"은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1-4개, 보다 바람직하게는 1-3개, 보다 더 바람직하게는 1-2개의 헤테로원자를 함유하는, 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리 라디칼, 또는 8 내지 10개의 원자를 갖는 비시클릭 방향족 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴은 또한 산화된 S 또는 N, 예컨대 술피닐, 술포닐, 및 3급 고리 질소의 N-옥시드를 포함하는 것으로 의도된다. 탄소 또는 질소 원자는 안정한 화합물이 생성되도록 하

는 헤테로아릴 고리 구조의 부착 지점이다. 헤테로아릴 기의 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 벤조[b]티에닐, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 푸라닐, 벤조푸릴, 인돌릴, 트리아지닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 벤조이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 프테리디닐 및 티아디아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "질소 함유 헤테로아릴"은 임의의 헤테로원자가 N인 헤테로아릴을 지칭한다. 본원에 사용된 "헤테로시클릭 방향족 고리"는 헤테로아릴 고리인 것으로 의도된다.

[0053]

"헤테로아릴알킬"은 -(알킬렌)-헤테로아릴을 지칭하며, 여기서 알킬렌 기는 본원에 정의된 바와 같고, 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖거나 또는 명시되지 않은 경우 6개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 4개 이하의 주쇄 탄소 원자를 갖고; 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다. 헤테로아릴알킬의 예는 2-피리딜메틸, 2-티아졸릴에틸 등을 포함한다.

[0054]

"헤테로시클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 비-방향족 시클로알킬 기를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화되고, 나머지 고리 원자는 C이며, 여기서 1 또는 2개의 C 원자는 카르보닐에 의해 임의로 대체될 수 있다. 헤테로시클로알킬은 3 내지 12개, 바람직하게는 4 내지 10개의 고리 원자, 보다 바람직하게는 5 내지 8개의 고리 원자의 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 수 있으며, 여기서 1 내지 5개의 고리 원자는 -N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로부터 선택된 헤테로원자이고, 추가로 여기서 1 또는 2개의 고리 원자는 -C(O)- 기에 의해 임의로 대체된다. 헤테로시클로알킬은 또한 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 헤테로시클릭 알킬 고리일 수 있다. 다중 고리가 존재하는 경우에, 이들은 함께 융합되거나 또는 공유적으로 연결될 수 있다. 각각의 헤테로사이클은 전형적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 독립적으로 선택된 헤테로원자를 함유한다. 바람직하게는, 이들 기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 질소 원자, 0, 1 또는 2개의 황 원자, 및 0, 1 또는 2개의 산소 원자를 함유한다. 보다 바람직하게는, 이들 기는 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 함유한다. 헤테로시클로알킬 기의 비제한적 예는 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 부티로락탐 모이어티, 발레로락탐 모이어티, 이미다졸리딘 모이어티, 히단토인, 디옥솔란 모이어티, 프탈이미드 모이어티, 피페리딘, 1,4-디옥산 모이어티, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-S-옥시드, 티오모르폴리닐-S,S-옥시드, 피페라지닐, 피라닐, 피리딘 모이어티, 3-피롤리닐, 티오피라닐, 피론 모이어티, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 퀴누클리디닐, 1-메틸피리딘-2-온 모이어티, 1-메틸-2-옥소-3-피리딜, 1-메틸-2-옥소-4-피리딜, 1-메틸-2-옥소-5-피리딜, 1-메틸-2-옥소-6-피리딜 등을 포함한다. 헤테로시클로알킬 기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 본원에 사용된, 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일 부분으로서의 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 2가 헤테로시클로알킬을 지칭하며, 여기서 헤테로시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 헤테로시클로알킬렌의 비제한적 예는 피페라진-1,4-디일, 피페리딘-1,4-디일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1,4-디일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1,5-디일, 2,3,6,7-테트라히드로-1H-아제핀-1,4-디일, 2,3,6,7-테트라히드로-1H-아제핀-1,5-디일, 2,5-디히드로-1H-피롤-1,3-디일, 아자비시클로[3.2.1]옥탄-3,8-디일, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3,8-디일, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3,8-디일, 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2,5-디일, 2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2,5-디일, 3-옥소모르폴린-2-일, 3-옥소모르폴린-4-일, 3-옥소모르폴린-5-일, 3-옥소모르폴린-6-일, 2-옥소피페라진-3-일, 2-옥소피페라진-4-일, 2-옥소피페라진-5-일, 2-옥소피페라진-6-일, 2-옥소피페라진-7-일, 피페라진-1-옥시드-2-일, 피페라진-1-옥시드-3-일, 피페라진-1-옥시드-4-일, 피리딘-2-온-3-일, 피리딘-2-온-4-일, 피리딘-2-온-5-일, 피리딘-2-온-6-일, 피리딘-2-온-7-일, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 이속사졸리닐, 피라졸리닐, 이미다졸리닐, 피라졸-5-온-3-일, 피라졸-5-온-4-일, 피롤리딘-2,5-디온-1-일, 피롤리딘-2,5-디온-3-일, 피롤리딘-2,5-디온-4-일, 이미다졸리딘-2,4-디온-1-일, 이미다졸리딘-2,4-디온-3-일, 이미다졸리딘-2,4-디온-5-일, 피롤리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 테트라히드로벤조옥사제피닐, 디히드로디벤조옥세피닐 등을 포함한다.

[0055]

"헤테로시클로알킬알킬"은 -(알킬렌)-헤테로시클로알킬을 지칭하며, 여기서 알킬렌 기는 본원에 정의된 바와 같고, 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖거나 또는 명시되지 않은 경우 6개 이하의 주쇄 탄소 원자 또는 4개 이하의 주쇄 탄소 원자를 갖고; 헤테로시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 헤테로시클로알킬의 비제한적 예는 예를 들어 2-피리딜메틸, 2-티아졸릴에틸, 피롤리딘-1-일메틸, 2-피페리디닐메틸 등을 포함한다.

[0056]

알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬에 대한 치환기는 치환기는 0 내지 $(2m'+1)$ 개 범위의 개수 (여기서, m' 는 기 내의 탄소 원자의 총 개수임)의 R' , 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR'$, $-SR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(S)R'$, $-C(O)R'$, $-C(S)R'$, $-C(O)OR$, $-C(S)OR$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-C(O)NHR'$, $-C(S)NHR'$, $-C(O)NR''$, $-C(S)NR''$, $-S(O)_2NHR'$, $-S(O)_2NR''$, $-C(NH)NHR'$, $-C(NH)NR''$, $-NHC(O)R'$, $-NHC(S)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(S)R'$, $-NHS(O)_2R'$, $-NR''S(O)_2R''$, $-NHC(O)NHR'$, $-NHC(S)NHR'$, $-NR''C(O)NH_2$, $-NR''C(S)NH_2$, $-NR''C(O)NHR''$, $-NR''C(S)NHR''$, $-NHC(O)NR''$, $-NHC(S)NR''$, $-NR''C(O)NR''$, $-NR''C(S)NR''$, $-NHS(O)_2NHR'$, $-NR''S(O)_2NH_2$, $-NR''S(O)_2NHR''$, $-NHS(O)_2NR''$, $-NR''S(O)_2NR''$, $-NHR'$, 및 $-NR''$ 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 C_{1-8} 티오알콕시 기, 또는 비치환된 아릴- C_{1-4} 알킬 기를 지칭한다. R' 및 R'' 가 동일한 질소 원자에 부착된 경우에, 이들은 질소 원자와 조합되어 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-NR'R''$ 는 1-피롤리딘 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것으로 의도된다. R' , R'' 및 R''' 는 0 내지 $(2n'+1)$ 개 범위의 개수 (여기서 n' 는 기 내의 탄소 원자의 총 개수임)의 R^{a1} , 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(S)R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(S)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(S)OR^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$, $-C(O)NHR^{a1}$, $-C(S)NHR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1,a2}$, $-C(S)NR^{a1,a2}$, $-S(O)_2NHR^{a1}$, $-S(O)_2NR^{a1,a2}$, $-C(NH)NHR^{a1}$, $-C(NH)NR^{a1,a2}$, $-NHC(O)R^{a1}$, $-NHC(S)R^{a1}$, $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$, $-NHS(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$, $-NHC(O)NHR^{a1}$, $-NHC(S)NHR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NH_2$, $-NR^{a1}C(S)NH_2$, $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$, $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$, $-NHC(O)NR^{a1,a2}$, $-NHC(S)NR^{a1,a2}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2,a3}$, $-NR^{a3}C(S)NR^{a1,a2}$, $-NHS(O)_2NHR^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$, $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$, $-NHS(O)_2NR^{a1,a2}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2,a3}$, $-NHR^{a1}$, 및 $-NR^{a1,a2}$ 로 추가로 치환될 수 있다. R^{a1} , R^{a2} 및 R^{a3} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 C_{1-8} 티오알콕시 기, 또는 비치환된 아릴- C_{1-4} 알킬 기를 지칭한다. R^{a1} , R^{a2} 및 R^{a3} 은 0 내지 $(2p'+1)$ 개 범위의 개수 (여기서 p' 는 기 내의 탄소 원자의 총 개수임)의 R^{b1} , 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-OC(O)R^{b1}$, $-OC(S)R^{b1}$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(S)R^{b1}$, $-C(O)OR^{b1}$, $-C(S)OR^{b1}$, $-S(O)R^{b1}$, $-S(O)_2R^{b1}$, $-C(O)NHR^{b1}$, $-C(S)NHR^{b1}$, $-C(O)NR^{b1,b2}$, $-C(S)NR^{b1,b2}$, $-S(O)_2NHR^{b1}$, $-S(O)_2NR^{b1,b2}$, $-C(NH)NHR^{b1}$, $-C(NH)NR^{b1,b2}$, $-NHC(O)R^{b1}$, $-NHC(S)R^{b1}$, $-NR^{b2}C(O)R^{b1}$, $-NR^{b1}C(S)R^{b2}$, $-NHS(O)_2R^{b1}$, $-NR^{b1}S(O)_2R^{b2}$, $-NHC(O)NHR^{b1}$, $-NHC(S)NHR^{b1}$, $-NR^{b1}C(O)NH_2$, $-NR^{b1}C(S)NH_2$, $-NR^{b1}C(O)NHR^{b2}$, $-NR^{b1}C(S)NHR^{b2}$, $-NHC(O)NR^{b1,b2}$, $-NHC(S)NR^{b1,b2}$, $-NR^{b1}C(O)NR^{b2,b3}$, $-NR^{b3}C(S)NR^{b1,b2}$, $-NHS(O)_2NHR^{b1}$, $-NR^{b1}S(O)_2NH_2$, $-NR^{b1}S(O)_2NHR^{b2}$, $-NHS(O)_2NR^{b1,b2}$, $-NR^{b1}S(O)_2NR^{b2,b3}$, $-NHR^{b1}$, 및 $-NR^{b1,b2}$ 로 추가로 치환될 수 있다. R^{b1} , R^{b2} 및 R^{b3} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 C_{1-8} 티오알콕시 기, 또는 비치환된 아릴- C_{1-4} 알킬 기를 지칭한다.

[0057]

아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기는 다양하고, 일반적으로 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자의 총 수

범위의 개수의 R' , 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR'$, $-SR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(S)R'$, $-C(O)R'$, $-C(S)R'$, $-C(O)OR$, $-C(S)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NHR$, $-C(S)NHR$, $-C(O)NR''$, $-C(S)NR''$, $-S(O)_2NHR$, $-S(O)_2NR''$, $-C(NH)NHR$, $-C(NH)NR''$, $-NHC(O)R$, $-NHC(S)R$, $-NR'C(O)R$, $-NR'C(S)R$, $-NHS(O)_2R$, $-NR'S(O)_2R$, $-NHC(O)NHR$, $-NHC(S)NHR$, $-NR'C(O)NH_2$, $-NR'C(S)NH_2$, $-NR'C(O)NHR$, $-NR'C(S)NHR$, $-NHC(O)NR''$, $-NHC(S)NR''$, $-NR'C(O)NR''$, $-NR'C(S)NR''$, $-NHS(O)_2NHR$, $-NR'S(O)_2NH_2$, $-NR'S(O)_2NHR$, $-NHS(O)_2NR''$, $-NR'S(O)_2NR''$, $-NHR$, $-NR''$, $-N_3$, 퍼플루오로(C_1 - C_4)알콕시 및 퍼플루오로(C_1 - C_4)알킬로부터 선택되고; 여기서 R' , R'' 및 R''' 는 독립적으로 수소, 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-8} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 시클로알킬알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴- C_{1-4} 알킬 및 아릴옥시- C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1-4개의 탄소 원자의 알킬렌 테더에 의해 고리 원자에 부착된 각각의 상기 아릴 치환기를 포함한다. R' , R'' 및 R''' 는 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자의 총 수 범위의 개수의 R^{a1} , 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(S)R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(S)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(S)OR^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$, $-C(O)NHR^{a1}$, $-C(S)NHR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1a2}$, $-C(S)NR^{a1a2}$, $-S(O)_2NHR^{a1}$, $-S(O)_2NR^{a1a2}$, $-C(NH)NHR^{a1}$, $-C(NH)NR^{a1a2}$, $-NHC(O)R^{a1}$, $-NHC(S)R^{a1}$, $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$, $-NHS(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$, $-NHC(O)NHR^{a1}$, $-NHC(S)NHR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NH_2$, $-NR^{a1}C(S)NH_2$, $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$, $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$, $-NHC(O)NR^{a1a2}$, $-NHC(S)NR^{a1a2}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2a3}$, $-NR^{a3}C(S)NR^{a1a2}$, $-NHS(O)_2NHR^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$, $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$, $-NHS(O)_2NR^{a1a2}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2a3}$, $-NHR^{a1}$, $-NR^{a1a2}$, $-N_3$, 퍼플루오로(C_1 - C_4)알콕시 및 퍼플루오로(C_1 - C_4)알킬로 추가로 치환될 수 있고; 여기서 R^{a1} , R^{a2} 및 R^{a3} 은 각각 독립적으로 수소, 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-8} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 시클로알킬알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴- C_{1-4} 알킬 또는 아릴옥시- C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1-4개의 탄소 원자의 알킬렌 테더에 의해 고리 원자에 부착된 각각의 상기 아릴 치환기를 포함한다.

[0058]

2개의 치환기가 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상에 존재하는 경우에, 상기 치환기는 화학식 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U$ 의 치환기로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 2개의 치환기가 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상에 존재하는 경우에, 상기 치환기는 화학식 $-A-(CH_2)_r-B$ 의 치환기로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 1개는 이중 결합으로 임의로 대체될 수 있다. 대안적으로, 2개의 치환기가 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상에 존재하는 경우에, 상기 치환기는 화학식 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t$ 의 치환기로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. $-NR'-$ 및 $-S(O)_2NR'-$ 에서 치환기 R'는 수소 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0059]

"보호기"는 분자 내의 반응성 기에 부착된 경우에 그 반응성을 차폐, 감소 또는 방지하는 원자단을 지칭한다. 보호기의 예는 문헌 [T.W. Greene and P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, Tetrahedron 48:2223-2311 (1992), 및 Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996)]에서 찾아볼 수 있다. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐 (CBZ), tert-부톡시카르보닐 (Boc), 트리메틸 실릴 (TMS), 2-트리메틸실릴-에탄술포닐 (SES), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카르보

닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 니트로-베라트릴옥시카르보닐 (NVOC), 트리-이소프로필실릴 (TIPS), 페닐술포닐 등을 포함한다 (또한, 문헌 [Boyle, A. L. (Editor), 카르바메이트, 아마이드, N-술포닐 유도체, 화학식 $-C(O)OR$ (여기서 R은, 예를 들어 메틸, 에틸, t-부틸, 벤질, 페닐에틸, $CH_2=CHCH_2-$ 등임)의 기, 화학식 $-C(O)R'$ (여기서 R'는, 예를 들어 메틸, 페닐, 트리플루오로메틸 등임)의 기, 화학식 $-SO_2R''$ (여기서 R''는, 예를 들어 톨릴, 페닐, 트리플루오로메틸, 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-일, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시페닐 등임)의 기, 및 실라닐 함유 기, 예컨대 2-트리메틸실릴에톡시메틸, t-부틸디메틸실릴, 트라이소프로필실릴 등, Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000] 참조).

[0060] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 하나 이상의 제약 활성 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는, 의도된 동물 대상체에게 치료 목적을 위해 투여하기에 적합한 제제를 지칭한다.

[0061] 용어 "제약상 허용되는"은 지시된 물질이, 매우 신중한 진료가 치료할 질환 또는 상태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 환자에게 상기 물질을 투여하는 것을 피하게 하는 특성을 갖지 않는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 이러한 물질은 통상적으로, 예를 들어 주사용으로서, 본질적으로 무균성일 것이 요구된다.

[0062] "제약상 허용되는 염"은 환자, 예컨대 포유동물에 대한 투여가 허용되는 염 (예를 들어, 제시된 투여 요법에 대해 허용되는 포유동물 안전성을 갖는 염)을 지칭한다. 이러한 염은 본원에 기재된 화합물 상에서 발견되는 특정한 치환기에 따라, 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기, 및 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유도될 수 있다. 본원에 개시된 화합물이 비교적 산성인 관능기를 함유할 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와 단독으로 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 염기 부가염을 획득할 수 있다. 제약상 허용되는 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 제약상 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 치환된 아민, 시클릭 아민, 자연 발생 아민 등을 비롯한 1급, 2급, 3급 및 4급 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본원에 개시된 화합물이 비교적 염기성인 관능기를 함유할 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 단독으로 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 산 부가염을 획득할 수 있다. 제약상 허용되는 산으로부터 유도된 염은 아세트산, 아스코르브산, 벤젠술포산, 벤조산, 캄포르술포산, 시트르산, 에탄술포산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 히푸르산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술포산, 뮤신산, 나프탈렌술포산, 니코틴산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술포산 등을 포함한다.

[0063] 또한 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트 등, 및 유기산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산의 염 등이 포함된다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19] 참조). 본원에 개시된 특정한 구체적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있게 하는 염기성 및 산성의 관능기 둘 다를 함유한다.

[0064] 화합물의 중성 형태는 상기 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 모 화합물을 통상의 방식으로 단리시킴으로써 생성될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매 중 용해도에 있어서 다양한 염 형태와 상이하지만, 그 외에는 염은 본 개시내용의 목적을 위한 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0065] 본 발명의 맥락에서, 용어 "치료상 유효한" 또는 "유효량"은 물질 또는 물질의 양이 질환 또는 의학적 상태의 하나 이상 증상을 예방, 완화 또는 개선하고/거나 치료받는 대상체의 생존을 연장하는데 유효하다는 것을 나타낸다. 치료 유효량은 화합물, 질환, 장애 또는 상태, 및 그의 중증도, 및 치료할 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 약 0.1 내지 약 10 g/kg 대상체 체중의 1일 투여량으로 대상체에서의 만족스러운 결과가 얻어지는 것으로 제시된다. 일부 실시양태에서, 1일 용량은 약 0.10 내지 10.0 mg/kg 체중, 약 1.0 내지 3.0 mg/kg 체중, 약 3 내지 10 mg/kg 체중, 약 3 내지 150 mg/kg 체중, 약 3 내지 100 mg/kg 체중, 약 10 내지 100 mg/kg 체중, 약 10 내지 150 mg/kg 체중, 또는 약 150 내지 1000 mg/kg 체중의 범위이다. 투여량은, 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 용량으로 또는 지속 방출 형태로 편리하게 투여될 수 있다.

[0066] 본 발명의 맥락에서, 용어 "상승작용적으로 유효한" 또는 "상승작용 효과"는 조합되어 사용되는 경우에 치료상 유효한 2종 이상의 화합물이, 독립적으로 사용된 각각의 화합물의 효과를 기준으로 하여 예상되는 상가 효과보

다 더 큰 개선된 치료 효과를 제공하는 것을 나타낸다.

[0067] "검정하는"은 실험 조건을 창출하고, 구체적인 실험 조건에 대한 노출의 특정한 결과에 관한 데이터를 모으는 것을 의미한다. 예를 들어, 효소는 검출가능한 기질에 대해 작용하는 그의 능력을 기반으로 하여 검정될 수 있다. 화합물은 특정한 표적 분자 또는 분자들에 결합하는 그의 능력을 기반으로 하여 검정될 수 있다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "리간드" 및 "조정제"는 표적 생체분자, 예를 들어 효소, 예컨대 키나제의 활성을 변화(즉, 증가 또는 감소)시키는 화합물을 지칭하는 것으로 동등하게 사용된다. 일반적으로 리간드 또는 조절제는 소분자일 것이며, 여기서 "소분자"는 1500 달톤 이하, 또는 바람직하게는 1000 달톤 이하, 800 달톤 이하 또는 600 달톤 이하의 분자량을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, "개선된 리간드"는 참조 화합물과 비교하여 보다 우수한 약리학적 및/또는 약동학적 특성을 보유하는 것이며, 여기서 "보다 우수한"은 특정한 생물학적 시스템 또는 치료 용도에 대해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 의해 정의될 수 있다.

[0069] 표적 및 잠재적 결합 화합물 사이의 상호작용과 관련하여 용어 "결합하다"는 잠재적 결합 화합물이 일반적으로 단백질과 회합되는 것(즉, 비특이적 결합)과 비교하여 통계적으로 유의한 정도로 표적과 회합하는 것을 나타낸다. 따라서, 용어 "결합 화합물"은 표적 분자와 통계적으로 유의한 회합을 갖는 화합물을 지칭한다. 바람직하게는 결합 화합물은 1 mM 이하, 1 μ M 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하 또는 1 nM 이하의 해리 상수 (K_D)로 명시된 표적과 상호작용한다.

[0070] 표적에 결합하는 화합물의 맥락에서, 용어 "보다 높은 친화도" 및 "선택적"은 화합물이 참조 화합물보다, 또는 참조 조건 하에서의 동일한 화합물보다 더 단단히, 즉 보다 낮은 해리 상수로 결합하는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 보다 높은 친화도는 적어도 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000 또는 10,000배 더 높은 친화도이다. 용어 "선택적"은 또한 다른 287종의 키나제와 비교하여 RAF 키나제를 선택적으로 억제하는 화합물, 즉 일반적으로 허용되는 RAF 키나제 활성 검정에서 결정시에 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만 또는 1 nM 미만의 IC_{50} 을 갖고 대등한 일반적으로 허용되는 다른 키나제 활성 검정에서 결정시에 다른 키나제에 대한 IC_{50} 을 RAF 키나제에 대한 IC_{50} 으로 나눈 비가 >20 , 또한 >30 , 또한 >40 , 또한 >50 , 또한 >60 , 또한 >70 , 또한 >80 , 또한 >90 , 또한 >100 인 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 다른 단백질 키나제에 영향을 미치지 않고 RAF 단백질 키나제 매개된 질환 또는 상태를 치료하는데 효과적이다. 이러한 화합물은 반드시 아니지만, 바람직하게는 다른 단백질 키나제와 비교하여 선택적이며, 즉 또 다른 단백질 키나제와 비교시에, 다른 키나제에 대한 IC_{50} 을 RAF 키나제에 대한 IC_{50} 으로 나눈 값이 >20 , 또한 >30 , 또한 >40 , 또한 >50 , 또한 >60 , 또한 >70 , 또한 >80 , 또한 >90 , 또한 >100 이다. 바람직하게는, 화합물은 야생형 BRAF 및 CRAF 키나제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 단백질 키나제와 비교하여 선택적이다. RAF 선택적 억제제는 임의의 RAF 단백질 키나제 매개 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 이해되지만, RAF 선택성은 흑색종, 전이성 흑색종, 갑상선암, 폐암, 결장직장암 및 난소암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 질환 또는 상태를 치료하는데 있어서 유익한 효과를 제공한다.

[0071] 본원에 개시된 화합물과 관련하여 본원에 사용된 용어 "합성하는" 및 유사 용어는 하나 이상의 전구체 물질로부터의 화학적 합성을 의미한다. 또한, "검정하는"은 실험 조건을 창출하고 상기 실험 조건의 특정한 결과에 관한 데이터를 모으는 것을 의미한다. 예를 들어, 효소는 검출가능한 기질에 대해 작용하는 그의 능력으로 하여 검정될 수 있다. 화합물 또는 리간드는 특정한 표적 분자 또는 분자들에 결합하는 그의 능력으로 하여 검정될 수 있다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "조정하는" 또는 "조정하다" 또는 "조절하는"은 생물학적 활성, 특히 특정한 생체분자, 예컨대 단백질 키나제와 연관된 생물학적 활성을 변경하는 효과를 지칭한다. 예를 들어, 특정한 생체분자의 효능제 또는 길항제는 생체분자, 예를 들어 효소의 활성을 증가시키거나(예를 들어, 효능제, 활성화제) 또는 감소시킴으로써(예를 들어, 길항제, 억제제), 생체분자, 예컨대 효소의 활성을 조정한다. 이러한 활성은 전형적으로, 예를 들어 효소에 관한 억제제 또는 활성화제 각각에 대한 화합물의 억제 농도 (IC_{50}) 또는 흥분 농도 (EC_{50})의 관점으로 나타내어 진다.

[0073] "전구약물"은 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 생체내에서 화학식 I에 따른 활성 모 약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 화학식 I의 화합물 또는 임의의 하위화학식의 화합물의 전구약물은, 생체내에서 절단되어 모 화합물을 방출할 수 있도록 하는 변형 방식으로 화학식 I의 화합물 또는 임의의 하위화학식의 화합물 내에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조된다. 전구약물은, 통상의 조작으로 또는 생체내에

서 모 화합물로 절단되도록 하는 변형 병식으로 화합물 내에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은 화학식 I의 화합물 내의 히드록실, 아미노, 카르복실 또는 술포히드릴 기가, 생체내에서 절단되어 각각 유리 히드록실, 아미노, 또는 술포히드릴 기를 재생시킬 수 있는 임의의 기에 결합된 화학식 I의 화합물 또는 임의의 하위화학식의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 화학식 I의 화합물 또는 임의의 하위화학식의 화합물 내의 히드록시 관능기의 에스테르 (예를 들어, 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체), 아마이드, 구아니딘, 카르바메이트 (예를 들어, N,N-디메틸아미노카르보닐) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전구약물의 제조, 선택 및 용도는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 논의되며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0074]

화학식 I의 화합물 또는 임의의 하위화학식의 화합물의 에스테르는 화합물의 분자 구조 내에 존재할 수 있는 히드록실 및/또는 카르복실 기의 관능화를 통해 제조될 수 있다. 아마이드 및 전구약물은 또한 통상의 기술자에게 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 아마이드는 적합한 아민 반응물을 사용하여 에스테르로부터 제조될 수 있거나, 또는 무수물 또는 산 클로라이드로부터 암모니아 또는 저급 알킬 아민과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 임의의 하위화학식의 화합물의 에스테르, 우레아제, 술포아마이드 및 아마이드는 0 내지 60℃의 온도에서 적합한 유기 용매 (예를 들어, 테트라히드로푸란, 아세톤, 메탄올, 피리딘, N,N-디메틸포름아미드) 중에서 카르보닐화제 (예를 들어, 에틸 포르메이트, 아세트산 무수물, 메톡시아세틸 클로라이드, 벤조일 클로라이드, 메틸 이소시아네이트, 에틸 클로로포르메이트) 또는 메탄술포닐 클로라이드 및 적합한 염기 (예를 들어, 4-디메틸아미노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, 탄산칼륨)와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 전구약물은 전형적으로, 개체의 대사 시스템에 의해 변형될 때까지 화합물이 치료적으로 불활성이 되도록 하는 모이어티의 공유 부착에 의해 제조된다.

[0075]

"호변이성질체"는 분자의 1개의 원자의 양성자가 또 다른 원자로 이동하는 현상에 의해 생성된 화합물을 의미한다. 문헌 [Jerry March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992)]을 참조한다. 호변이성질체는 또한, 평형 상태로 존재하며 한 이성질체 형태로부터 또 다른 형태로 용이하게 전환되는 2종 이상의 구조 이성질체 중 1종을 지칭한다. 그 예는 케토-엔올 호변이성질체, 예컨대 아세톤/프로펜-2-올, 이민-엔아민 호변이성질체 등, 고리-쇄 호변이성질체, 예컨대 글루코스/2,3,4,5,6-펜타히드록시-헥산알 등, $N=C(H)-NH-$ 고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기의 호변이성질체 형태, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸 및 테트라졸을 포함한다. 화합물이 예를 들어 케토 또는 옥심 기 또는 방향족 모이어티를 함유하는 경우, 호변이성질체 이성질현상 ('호변이성질현상')이 발생할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 호변이성질체를 가질 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체를 포함할 수 있다. 통상의 기술자는 다른 호변이성질체 고리 원자 배열이 가능하다는 것을 인지할 것이다. 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 본 개시내용에 명백하게 포함된다.

[0076]

"이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 특성 또는 순서, 또는 공간상 그의 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간상 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 칭해진다. "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은, 화합물이 1개 이상의 비대칭 중심 또는 비대칭 치환이 있는 이중 결합을 보유하는 경우에 상이한 입체이성질체 형태로 존재하는 화합물을 지칭하고, 따라서 이는 개별 입체이성질체 또는 혼합물로서 생성될 수 있다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 칭해지고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 칭해진다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우에, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prelog)의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다. 달리 나타내지 않는 한, 기재내용은 개별 입체이성질체 뿐만 아니라 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 하나 이상의 입체 중심의 키랄성이 상이한 입체이성질체의 입체화학의 결정 방법 및 분리 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (문헌 [Advanced Organic Chemistry, 6th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007]의 챕터 4의 논의 참조).

[0077]

본원에 개시된 특정 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 수화 형태를 비롯한 용매화 형태로 존재할 수 있다. "수화물"은 물 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. "용매화물"은 용매 분

자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 용매화물은 수화물을 포함하는 것으로 의도된다. 용매의 일부 예는 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디메틸설폭시드 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하고, 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다. 본원에 개시된 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에서 고려되는 용도에 대해 동등하고, 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0078] 조절제이거나 또는 조절제일 수 있는 화합물의 사용, 시험 또는 스크리닝의 맥락에서, 용어 "접촉시키는"은, 화합물(들)이 특정한 분자, 복합체, 세포, 조직, 유기체 또는 다른 명시된 물질에 충분히 근접하도록 하여, 상기 화합물 및 다른 명시된 물질 사이의 잠재적 결합 상호작용 및/또는 화학 반응이 일어날 수 있도록 하는 것을 의미한다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 치료하는 살아있는 유기체, 예를 들어 비제한적으로 임의의 포유동물, 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠용 동물, 상업적 관심 동물, 예컨대 소, 가축, 예컨대 말, 또는 애완동물, 예컨대 개 및 고양이를 지칭한다.

[0080] "고체 형태"는 치료 목적을 위해 의도된 동물 대상체에게 투여하기에 적합한 제약 활성 화합물의 고체 제제(즉, 기체도 액체도 아닌 제제)를 지칭한다. 고체 형태는 화합물의 임의의 복합체, 예컨대 염, 공-결정 또는 무정형 복합체, 뿐만 아니라 임의의 다형체를 포함한다. 고체 형태는 실질적으로 결정질, 반결정질 또는 실질적으로 무정형일 수 있다. 고체 형태는 직접 투여될 수 있거나 또는 개선된 제약 특성을 갖는 적합한 조성물의 제제에 사용될 수 있다. 예를 들어, 고체 형태는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제제에 사용될 수 있다.

[0081] "통증" 또는 "통증 상태"는 급성 및/또는 만성 통증, 예를 들어 비제한적으로 지주막염; 관절염 (예를 들어, 골관절염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 통풍); 요통 (예를 들어, 좌골신경통, 추간관 탈출증, 척추전방전위증, 신경근병증); 화상 통증; 암 통증; 월경곤란증; 두통 (예를 들어, 편두통, 군발성 두통, 긴장성 두통); 두부 및 안면 통증 (예를 들어, 두개 신경통, 삼차 신경통); 통각과민; 통각과민증; 염증성 통증 (예를 들어, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 방광염과 연관된 통증, 박테리아, 진균 또는 바이러스 감염으로부터의 통증); 켈로이드 또는 반흔 조직 형성; 출산 또는 분만 통증; 근육 통증 (예를 들어, 다발근염, 피부근염, 봉입체 근염, 반복 스트레스 손상 (예를 들어, 필기 근육 경련, 손목 터널 증후군, 건염, 건활막염)의 결과로서); 근막 통증 증후군 (예를 들어, 섬유근육통); 신경병증성 통증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 자결통, 포착 신경병증, 상완 신경총 결찰, 후두 신경통, 통풍, 반사 교감신경 이영양증 증후군, 환상 사지 또는 절단후 통증, 포진후 신경통, 중추성 통증 증후군, 또는 외상 (예를 들어, 신경 손상), 질환 (예를 들어, 당뇨병, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 중증 근무력증, 신경변성 질환 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 또는 암 치료)으로부터 유발된 신경 통증; 피부 장애 (예를 들어, 대상포진, 단순포진, 피부 종양, 낭종, 신경섬유종증)와 연관된 통증; 스포츠 손상 (예를 들어, 절상, 염좌, 좌상, 타박상, 탈구, 골절, 척수, 두부); 척추관 협착; 외과적 통증; 측각 이질통; 측두하악 장애; 혈관 질환 또는 손상 (예를 들어, 혈관염, 관상 동맥 질환, 재관류 손상 (예를 들어, 허혈, 줄종 또는 심근경색 후)); 다른 특정 기관 또는 조직 통증 (예를 들어, 안구 통증, 각막 통증, 골통, 심장통, 내장통 (예를 들어, 신장, 담낭, 위장), 관절통, 치통, 골반 과민증, 골반통, 신산통, 요실금); 다른 질환 연관 통증 (예를 들어, 겸상 적혈구성 빈혈, AIDS, 대상 포진, 건선, 자궁내막증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 궤양, 폐 사르코이드증, 식도염, 가슴쓰림, 위식도 역류 장애, 위 및 십이지장 궤양, 기능성 소화불량, 골 재흡수 질환, 골다공증, 뇌 말라리아, 박테리아 성 수막염); 또는 이식편 대 숙주 거부 또는 동종이식편 거부로 인한 통증일 수 있다.

[0082] 본원에 사용된 "MAPK"는 미토겐-활성화 단백질 키나제를 지칭한다. MAPK 경로는 HIF-1 α 수준 및 활성화에 영향을 미치는 중요한 제2 신호 전달 경로이고, 또한 MN/CA9 발현에 영향을 미칠 수 있다. 다수의 증거는 MAPK 경로가 인간 암에서 중요하다는 것을 나타낸다. 상기 중추적 경로는 Ras, Raf, MEK 및 ERK가 관여하는 특정 인산화 사건의 캐스케이드를 통해 세포의 신호를 핵으로 전달하여 증식, 분화 및 세포 생존을 비롯한 기본적인 세포 과정을 조절한다 (Kolch, W., Biochem. J, 351: 289-305 (2000); 및 Lu and Xu, IUBMB Life, 58(11): 621-631 (2006)). 부적절한 Ras 활성화는 모든 인간 암의 거의 1/3과 연관된다 (Downward, J. Nat Rev Cancer, 3: 11-22 (2003)). Raf 이소형 중 하나인 BRAF는 악성 흑색종 (27-70%), 유두상 갑상선암 (36-53%), 난소암 (30%) 및 결장직장암 (5-22%)을 비롯한 다수의 암에서 돌연변이되며, 돌연변이는 빈번히, 구성적 활성을 유발하는 기능 획득 치환이다 (Messersmith et al., Clin Adv. Hematol. Oncol., 4(11): 831-836 (2006); Garnett and Marais, Cancer Cell, 6: 313-319 (2004)). ERK는 유방암의 거의 50%에서 상승되며, 불량한 예후와 연관된다

(Messersmith et al. (2006)).

- [0083] "단위 투여 형태"는 질환 또는 의학적 상태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위해 단위 투여용으로 의도된 조성물을 지칭한다. 각각의 단위 투여 형태는 전형적으로 본 개시내용의 각각의 활성 성분에 더하여 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 단위 투여 형태의 예는 개별 정제, 개별 캡슐, 벌크 분말, 액체 용액, 연고, 크림, 점안제, 좌제, 에멀전 또는 현탁액이다. 질환 또는 상태의 치료는 단위 투여 형태의 주기적 투여, 예를 들어 하나의 단위 투여 형태의 1일 2회 이상, 각각의 식사마다 1회, 4시간 마다 또는 다른 간격으로 1회, 또는 1일에 단 1회 투여를 필요로 할 수 있다. 표현 "경구 단위 투여 형태"는 경구로 섭취하기 위해 설계된 단위 투여 형태를 나타낸다.
- [0084] 본원에 개시된 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들어 삼중수소 (^3H), 아이오딘-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)로 방사성표지될 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든 관계 없이, 본 개시내용의 범위에 포괄되는 것으로 의도된다.
- [0085] 단독으로 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "중수소화"는 치환된 중수소 원자를 의미한다. 특정한 위치가 중수소를 보유하는 것으로 ("D" 또는 "중수소"로서 언급됨) 지정되는 경우에, 그 위치에 있는 중수소의 존재비는 0.015%인 중수소의 천연 존재비보다 실질적으로 더 큰 것 (즉, 적어도 50.1%의 중수소 혼입)으로 이해된다.
- [0086] 단독으로 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "중수소화 유사체"는 수소 대신에 치환된 중수소 원자를 의미한다. 화합물의 중수소화 유사체는 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 유도체일 수 있다. 바람직하게는, 중수소 치환된 화합물은 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기를 보유한다. 한 실시양태에서, 중수소 치환된 화합물은 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 알킬 기, 예를 들어 $-\text{CD}_3$, CD_2CD_3 , $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ (n-프로필-D7), $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ (이소-프로필-D7), $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ (n-부틸-D9), $-\text{CD}_2-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ (이소-부틸-D9) 등을 보유한다. 또 다른 실시양태에서, 중수소 치환된 화합물은 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 아릴, 예컨대 페닐, 예를 들어 C_6D_5 또는 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 헤테로아릴, 예를 들어 피라졸릴-d₂, 티아졸릴-d₂, 피리딜-d₃ 등을 보유한다.
- [0087] 화합물과 RAF 키나제, 예를 들어, BRAF 키나제의 결합과 관련하여 사용된 용어 "상호작용하다"는 결합된 화합물로부터 특정한 아미노산 잔기까지의 거리가 5.0 옹스트롬 이하임을 의미한다. 특정한 실시양태에서, 화합물로부터 특정한 아미노산 잔기까지의 거리는 4.5 옹스트롬 이하, 4.0 옹스트롬 이하, 3.5 옹스트롬 이하 또는 3 옹스트롬 이하이다. 이러한 거리는 예를 들어, 공-결정학을 이용하여 결정될 수 있거나, 또는 BRAF 활성 부위에서의 화합물의 컴퓨터 핏팅을 이용하여 추정될 수 있다.
- [0088] "결합 부위"는 리간드가 비-공유 결합할 수 있는 표적 분자의 영역을 의미한다. 결합 부위는 특정한 형상을 구현하고, 종종 결합 부위 내에 존재하는 다중 결합 포켓을 함유한다. 특정한 형상은 종종 분자, 예컨대 분자 패밀리의 부류 내에 보존된다. 부류 내의 결합 부위는 또한 보존된 구조 예컨대, 예를 들어, 화학적 모이어티, 결합 포켓의 존재, 및/또는 결합 부위 또는 결합 부위의 일부 부분에서의 정전하를 함유할 수 있으며, 이들 모두는 결합 부위의 형상에 영향을 미칠 수 있다.
- [0089] 본원에 사용된 "결합 포켓"은 결합 부위 내의 특정 부피를 의미한다. 결합 포켓은 종종 결합 부위에서의 특정한 형상, 함입 또는 공동일 수 있다. 결합 포켓은, 예를 들어 분자 사이의 이온, 수소 결합 또는 반 데르 발스 상호작용에 기여하는 기와 같은 또 다른 분자의 비공유 결합에서 중요한 특정한 화학적 기 또는 구조를 함유할 수 있다.
- [0090] 아미노산 또는 핵산 서열과 관련하여 본원에 사용된 용어 "단리시키다"는 서열이 정상적으로 회합되어 있는 아미노산 및/또는 핵산 서열의 적어도 일부로부터 이를 분리하는 것을 나타낸다.
- [0091] 아미노산 또는 핵산 서열과 관련하여, 용어 "정제된"은 대상 분자가 조성물 내에서 기존 조성물, 예를 들어 세포 배양물에서 관찰된 비율보다 유의하게 더 높은 비율의 생체분자를 구성하는 것을 나타낸다. 보다 높은 비율은 기존 조성물에서 발견된 비율에 대해 2배, 5배, 10배 또는 10배 초과일 수 있다.
- [0092] 본 개시내용은 또한, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것들과 동일한 본 개시내용

의 동위원소 표지된 화합물을 포괄한다. 본원에 개시된 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 비제한적으로 ^2H (중수소, D), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl 및 ^{125}I 를 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지정되는 경우에, 상기 위치는 천연 존재비 동위원소 조성의 수소 또는 그의 동위원소, 예컨대 중수소 (D) 또는 삼중수소 (^3H)를 갖는 것으로 이해된다. 특정 동위원소-표지된, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것들)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화 (즉, ^3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 특성의 치료 이점 (예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 일반적으로, 동위원소 표지된, 본원에 개시된 화합물은 하기 본원의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것들과 유사한 절차 따르면서 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다.

[0093]

II. 일반사항

[0094]

본 개시내용은 RAF 억제제와 돌연변이체 RAF 키나제의 상호작용을 조절함으로써, 예를 들어 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제의 선택적 억제에 의해 MAPK 경로 신호전달을 조정, 조절, 매개 또는 억제하기 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 놀랍게도, 본원에 기재된 화합물을 사용한 야생형 RAF 키나제의 억제는, 예를 들어 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서, pERK 또는 pMEK에 의해 관찰된 바와 같은 MAPK 경로의 활성화를 유도하거나 유발하지 않는다.

[0095]

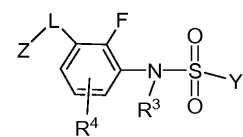
III. 화합물

[0096]

한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I을 갖는 화합물을 제공한다.

[0097]

<화학식 I>



[0098]

상기 식에서, 가변기 및 치환기는 발명의 내용에 정의된 바와 같다.

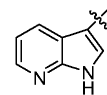
[0099]

[0100]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 800 미만의 분자량을 갖고, 바람직하게는 화합물은 750 미만의 분자량을 갖고, 보다 바람직하게는 화합물은 700 미만의 분자량을 갖고, 보다 더 바람직하게는 화합물은 650 미만의 분자량을 갖고, 보다 더욱 바람직하게는, 화합물은 600 미만의 분자량을 갖는다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 화합물은 550 미만의 분자량을 갖는다. 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물은 500 미만의 분자량을 갖는다. 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물은 450 미만의 분자량을 갖는다.

[0101]

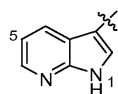
화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 단 R^4 가



페닐 고리 상의 -L-Z 치환기에 대해 오르토 위치에 부착된 경우에 Z는 임의로 치환된 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 특정 실시양태에서, Z는 임의로



치환된 코어 이외의 것이다. 특정 실시양태에서, R^4 가 페닐 고리 상의 -L-Z 치환기에 대해 오르토



위치에 부착된 경우에 Z는 5-위치 임의로 치환된 코어 이외의 것이다. 한 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 화학식 I 내의 다른 모든 가변기는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0102]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1-5개의 R^7 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고; 각각의 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬- C_{1-4} -알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬- C_{1-4} 알킬 또는 $-R^a$ 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 할로젠, $-CH=CH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-C(O)NHR^b$, $-C(S)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^b$, $-C(S)NR^bR^b$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^bR^b$, $-C(NH)NHR^b$, $-C(NH)NR^bR^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NHC(S)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NHS(O)_2R^b$, $-NR^bS(O)_2R^b$, $-NHC(O)NHR^b$, $-NHC(S)NHR^b$, $-NR^bC(O)NH_2$, $-NR^bC(S)NH_2$, $-NR^bC(O)NHR^b$, $-NR^bC(S)NHR^b$, $-NHC(O)NR^bR^b$, $-NHC(S)NR^bR^b$, $-NR^bC(O)NR^bR^b$, $-NR^bC(S)NR^bR^b$, $-NHS(O)_2NHR^b$, $-NR^bS(O)_2NHR^b$, $-NHS(O)_2NR^bR^b$, $-NR^bS(O)_2NR^bR^b$, $-NHR^b$ 또는 $-NR^bR^b$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬- C_{1-4} -알킬, $-OH$, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 아릴, 아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 2개의 R^b 치환기는 동일한 질소 원자에 부착된 경우에 질소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0-2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 고리를 형성하고; 여기서 R^7 의 지방족 또는 방향족 부분은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬- C_{1-4} 알킬 또는 $-R^c$ 로부터 선택된 1-3개의 기로 추가로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^c 는 독립적으로 할로젠, $-CH=CH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^d$, $-SR^d$, $-OC(O)R^d$, $-OC(S)R^d$, $-C(O)R^d$, $-C(S)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(S)OR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-C(O)NHR^d$, $-C(S)NHR^d$, $-C(O)NR^dR^d$, $-C(S)NR^dR^d$, $-S(O)_2NHR^d$, $-S(O)_2NR^dR^d$, $-C(NH)NHR^d$, $-C(NH)NR^dR^d$, $-NHC(O)R^d$, $-NHC(S)R^d$, $-NR^dC(O)R^d$, $-NR^dC(S)R^d$, $-NHS(O)_2R^d$, $-NR^dS(O)_2R^d$, $-NHC(O)NHR^d$, $-NHC(S)NHR^d$, $-NR^dC(O)NH_2$, $-NR^dC(S)NH_2$, $-NR^dC(O)NHR^d$, $-NR^dC(S)NHR^d$, $-NHC(O)NR^dR^d$, $-NHC(S)NR^dR^d$, $-NR^dC(O)NR^dR^d$, $-NR^dC(S)NR^dR^d$, $-NHS(O)_2NHR^d$, $-NR^dS(O)_2NHR^d$, $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$, $-NHR^d$, R^f 또는 $-NR^dR^f$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^d 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고; 여기서 R^d 의 방향족 부분은 R^e 로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 R^e 는 할로젠, $-CH=CH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(S)R^f$, $-C(O)R^f$, $-C(S)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(S)OR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-C(O)NHR^f$, $-C(S)NHR^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-C(S)NR^fR^f$, $-S(O)_2NHR^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-C(NH)NHR^f$, $-C(NH)NR^fR^f$, $-NHC(O)R^f$, $-NHC(S)R^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^fC(S)R^f$, $-NHS(O)_2R^f$, $-NR^fS(O)_2R^f$, $-NHC(O)NHR^f$, $-NHC(S)NHR^f$, $-NR^fC(O)NH_2$, $-NR^fC(S)NH_2$, $-NR^fC(O)NHR^f$, $-NR^fC(S)NHR^f$, $-NHC(O)NR^fR^f$, $-NHC(S)NR^fR^f$, $-NR^fC(O)NR^fR^f$, $-NR^fC(S)NR^fR^f$, $-NHS(O)_2NHR^f$, $-NR^fS(O)_2NHR^f$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^f$, $-NHR^f$, $-NR^fR^f$ 및 R^f 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^f 는 C_{1-6} 알킬 또는 아릴이거나; 또는 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 2개의 인접한 R^7 기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1 내지 3개의 R^d 또는 R^e 치환기로 임의로 치환된, N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 고리를 형성한다. 일부 경우에서,

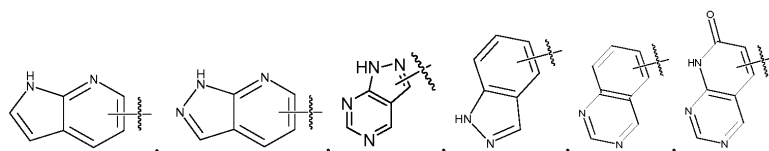
R^f 는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 경우에서, R^f 는 아릴, 예컨대 페닐이다. 일부 경우에서, Z는 1-2개의 R^7 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 다른 경우에서, R^7 은 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 다른 가변기는 화학식 I의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0103]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 아릴 또는 헤테로아릴 기이고, 여기서 헤테로아릴 기는 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고; 여기서 아릴 또는 헤테로아릴 기는 1 내지 3개의 R^7 치환기로 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, Z는 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴이고; 여기서 헤테로아릴 기는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, Z는 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 다른 경우에서, Z는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 다른 경우에서, Z는 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴이다. 다른 가변기는 화학식 I의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0104]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-피라졸릴, 1-피라졸릴, 4-이미다졸릴,

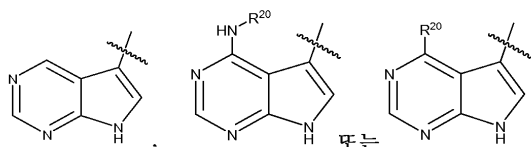


이고, 이들 각각은 임의로 치환되고,

예를 들어 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기로 임의로 치환된다. 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 특정 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 4-티아졸릴이다. 다른 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 3-피라졸릴이다. 다른 가변기는 화학식 I의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0105]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는



또는

[0106]

로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 이고, 여기서 R^{20} 은 본원에 정의된 바와 같은 1-3개의 R^e 또는 1-3개의 R^f 치환기로 추가로 임의로 치환된다. 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 한 실시양태에서, Z는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환



기로 임의로 치환된 이다. 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 다른 가변기는 화학식 I의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0107]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 5-피리미디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피라지닐, 2-피리다지닐, 3-피리다지닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티

아졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-3-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 1-옥사-2,3-디아졸-4-일, 1-옥사-2,3-디아졸-5-일, 1-옥사-2,4-디아졸-3-일, 1-옥사-2,4-디아졸-5-일, 1-옥사-2,5-디아졸-3-일, 1-옥사-2,5-디아졸-4-일, 1-티아-2,3-디아졸-4-일, 1-티아-2,3-디아졸-5-일, 1-티아-2,4-디아졸-3-일, 1-티아-2,4-디아졸-5-일, 1-티아-2,5-디아졸-3-일, 1-티아-2,5-디아졸-4-일, 1-테트라졸릴, 3-테트라졸릴, 1H-5-테트라졸릴, 3H-5-테트라졸릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티오페닐 또는 3-티오페닐이고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂, CF₃O-, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, t-부틸, 페닐, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 피리미디닐, 4-피리미디닐, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 1-시클로프로필에틸아미노, 2-시클로프로필에틸아미노, 1-히드록시-1-메틸에틸, 메틸카르바모일, 1-카르복시시클로프로필, 1-카르바모일시클로프로필, 1-메톡시카르보닐시클로프로필, 1-시아노이소프로필, 1-히드록시시클로프로필, 1-히드록시이소프로필, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, 시클로헥실옥시, 4-모르폴리노, 티오모르폴린-4-일, 4-히드록시피페리디닐, 1-피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페라지닐, 4-t-부톡시카르보닐피페라지닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 시클로프로필카르바모일, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2일, 5-디메틸아미노-1,3,4-옥사디아졸-2일, 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필 또는 5-메틸아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일로부터 선택된 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁷ 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, R^g는 1-3개의 R^e 기로 추가로 임의로 치환된다.

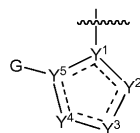
[0108]

화학식 1의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-3-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 1-옥사-2,3-디아졸-4-일, 1-옥사-2,3-디아졸-5-일, 1-옥사-2,4-디아졸-3-일, 1-옥사-2,4-디아졸-5-일, 1-옥사-2,5-디아졸-3-일, 1-옥사-2,5-디아졸-4-일, 1-티아-2,3-디아졸-4-일, 1-티아-2,3-디아졸-5-일, 1-티아-2,4-디아졸-3-일, 1-티아-2,4-디아졸-5-일, 1-티아-2,5-디아졸-3-일, 1-티아-2,5-디아졸-4-일, 1-테트라졸릴, 3-테트라졸릴, 1H-5-테트라졸릴, 3H-5-테트라졸릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티오페닐 또는 3-티오페닐이고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, t-부틸, 페닐, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 피리미디닐, 4-피리미디닐, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 1-시클로프로필에틸아미노, 2-시클로프로필에틸아미노, 1-히드록시-1-메틸에틸, 메틸카르바모일, 1-카르복시시클로프로필, 1-카르바모일시클로프로필, 1-메톡시카르보닐시클로프로필, 1-시아노이소프로필, 1-히드록시시클로프로필, 1-히드록시이소프로필, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, 시클로헥실옥시, 4-모르폴리노, 티오모르폴린-4-일, 4-히드록시피페리디닐, 1-피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페라지닐, 4-t-부톡시카르보닐피페라지닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 시클로프로필카르바모일, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2일, 5-디메틸아미노-1,3,4-옥사디아졸-2일, 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필 또는 5-메틸아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일로부터 선택된 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁷ 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, R^g는 1-3개의 R^e 기로 임의로 치환된다. 한 경우에서, Z는 1-2개의 독립적으로 선택된 R⁷ 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로

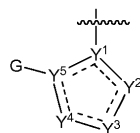
로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 4-티아졸릴이다. 또 다른 경우에서, Z는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 3-피라졸릴이다. 또 다른 경우에서, Z는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 2-이미다졸릴이다. 한 경우에서, Z는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 5(2-아미노피리미딘-4-일)-4-티아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^g 는 1-3개의 R^e 로 임의로 치환된 4-피리미디닐이다.

[0109]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일, 1H-피라졸로[5,4-b]피리딘-4-일, 1H-피라졸로[5,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[5,4-b]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[5,4-d]피리미딘-3-일, 1H-피라졸로[5,4-d]피리미딘-1-일, 1H-인다졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 1H-인다졸-7-일, 퀴나졸린-5-일, 퀴나졸린-6-일, 7-옥소-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-5-일, 7-옥소-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-6-일이고, 이들 각각은 임의로 치환되고, 예를 들어 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, R^g 는 1-3개의 R^e 기로 추가로 임의로 치환된다.



[0110]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 화학식  을 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

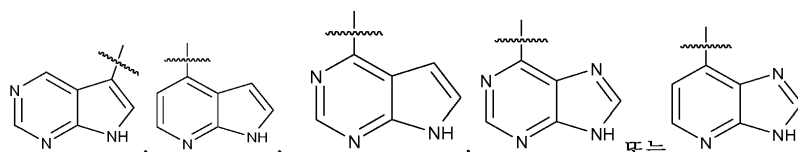
[0111]

상기 식에서 Y^1 및 Y^5 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고; Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 탄소 원자, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; G는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;  은 Z가 방향족으로 유지되도록 하는 단일 결합 또는 이중 결합이며, 단 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 가 동시에 임의로 치환된 탄소는 아니고; 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 한 실시양태에서, G는 할로젠이다. 일부 경우에서, G는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 다른 경우에서, G는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, G는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된다. 한 경우에서, G는 임의로 치환된 4-피리미디닐이다. 또 다른 경우에서, G는 임의로 치환된 2-아미노-4-피리미디닐이다. 또 다른 경우에서, G는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립

적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 4-피리미디닐이다. 또 다른 경우에서, G는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 2-아미노-4-피리미디닐이다. 일부 실시양태에서, G는 $-OCH_3$, $-NH_2$ 또는 $-NH[CH_2CH(CH_3)NHC(O)OCH_3]$ 으로 치환된 헤테로아릴이다.

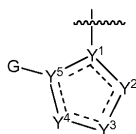
[0112]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, G는 3-피리딜, 4-피리미디닐, 2-아미노-4-피리미디닐, 2-메톡시-4-피리미디닐,



[0113]

로부터 선택되고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된다.

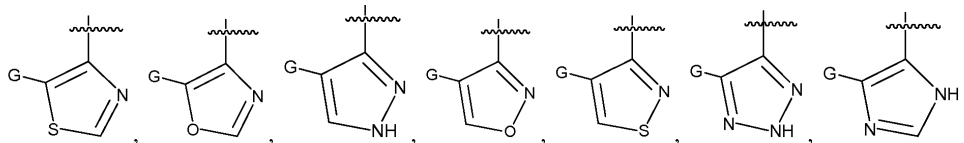


[0114]

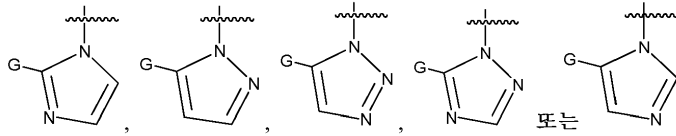
화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는 이고, 이는 F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , 에틸, 프로필, 이소프로필, CH_3O , $-NO_2$, t-부틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 피리미디닐, 4-피리미디닐, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 1-시클로프로필에틸아미노, 2-시클로프로필에틸아미노, 1-히드록시-1-메틸에틸, 메틸카르바모일, 1-카르복시시클로프로필, 1-카르바모일시클로프로필, 1-메톡시카르보닐시클로프로필, 1-시아노이소프로필, 1-히드록시시클로프로필, 1-히드록시이소프로필, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, 시클로헥실옥시, 4-모르폴리노, 4-히드록시피페리디닐, 1-피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페라지닐, 4-t-부톡시카르보닐피페라지닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 시클로프로필카르바모일, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2일, 5-디메틸아미노-1,3,4-옥사디아졸-2일, 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필 또는 5-메틸아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일로부터 선택된 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, R^g 는 1-3개의 R^e 기로 임의로 치환된다. Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 및 G는 본원에 개시된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0115]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는



[0116]

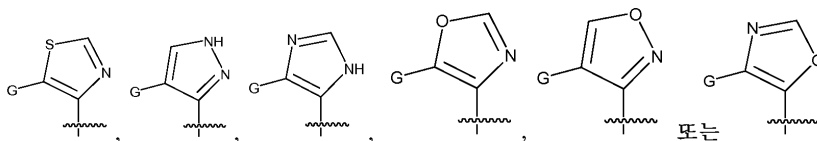


[0117]

이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 R^g 기는 1-3개의 R^e 로 임의로 추가로 치환된다. 한 실시양태에서, G는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 4-피리미디닐이다. 또 다른 실시양태에서, G는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된 2-아미노-4-피리미디닐이다.

[0118]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Z는



[0119]

이고, 이들 각각은, 예를 들어 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로, 임의로 치환되고, 여기서 R^g 기는 1-3개의 R^e 로 임의로 추가로 치환된다.

[0120]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 발명의 내용에 정의된 바와 같다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 및 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0121]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0-2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 4 내지 8-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고, 여기서 4 내지 8-원 고리는 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 R^e 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 $-X^1R^5$ 이고; 여기서 X^1 은 $-NR^6$, O 또는 S이고; R^6 은 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴이고; R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 R^5 는 1 내지 3개의 R^e 치환기로 임의로

치환되고, 여기서 R^8 , R^9 및 R^{10} 의 지방족 또는 방향족 부분은 C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 R^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 각각 임의로 치환되거나; 또는 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 임의의 2개는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 카르보시클릭 고리 또는 4 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 3 내지 8-원 카르보시클릭 고리 또는 4 내지 8-원 헤테로시클릭 고리는 C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬 또는 R^e 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되며, 단 각 경우에 R^8 , R^9 및 R^{10} 기 중 2개 이상이 동시에 수소는 아니다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0122]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 (i) C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 R^e 로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기; 또는 (ii) 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 (iii) 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 (iv) 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 (v) 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 (vi) 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^f 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0123]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 C_{2-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 (i) C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 R^e 로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기; 또는 (ii) 1, 2 또는 3개의 R^a 치환기; 또는 (iii) 1, 2 또는 3개의 R^b 치환기; 또는 (iv) 1, 2 또는 3개의 R^c 치환기; 또는 (v) 1, 2 또는 3개의 R^d 치환기; 또는 (vi) 1, 2 또는 3개의 R^f 기로 임의로 치환된다. 특정 경우에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 C_{2-6} 알킬이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0124]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , CH_3O , $-NO_2$, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 R^h 구성원으로 임의로 치환된다. 특정 경우에서, R^h 는 F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , CH_3O , $-NO_2$, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로

티오펜일, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐이다. 한 실시양태에서, R^h 는 할로젠이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0125]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 C_{2-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , CH_3O , $-NO_2$, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜일, 3-테트라히드로티오펜일, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 R^h 구성원으로 임의로 치환된다. 특정 경우에서, R^h 는 F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , CH_3O , $-NO_2$, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜일, 3-테트라히드로티오펜일, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0126]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로부틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 페닐 또는 벤질로부터 선택되고, 이들 각각은 F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , CH_3O , $-NO_2$, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜일, 3-테트라히드로티오펜일, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0127]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 여기서 N 또는 S는 임의로 산화된다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 5-원 헤테로시클로알킬은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된다. 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 6-원 헤테로시클로알킬은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^a 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^b 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^c 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^d 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^e 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^f 기; 또는 1-2개의 독립적으로 선택된 R^g 기로 임의로 치환된다.

[0128]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 이고, 여기서 $-N(R^1)(R^2)$ 는 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 3-옥사졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 2-이속사졸리디닐, 2-이소티아졸리디닐, 1-피라졸리디닐, 1-피페라지닐, 1-헥사히드로피리미디닐 또는 1-헥사히드로피리다지닐로부터 선택되고, 이들 각각은 (i) 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 R^c 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 R^{11} 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 (ii) 2개의 인접한 R^{11} 치환기가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 원자를 갖는 5 또는 6-원 방향족 고리를 형성하거나, 또는 (iii) 각각의 중수소에 대해 적어도 52.5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%의 중수소 혼입을 갖는 1 내지 8개의 중수소로 임의로 치환된다. 특정 경우에서, R^{11} 은 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐이다. 다른 경우에서, R^{11} 은 F, Cl, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐이다. 다른 경우에서, R^{11} 은 F, CH₃, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, -CH₃, CH₃(CO)NH-, 비닐, 프로펜-3-일 또는 CH₃(CO)(CH₃)N-이다. 일부 실시양태에서, Y 내의 각각의 수소 원자는 각각의 중수소에 대해 적어도 52.5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%의 중수소 혼입을 갖는 중수소 원자에 의해 임의로 대체된다. 특정 실시양태에서, Y는 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐 또는 1-피페라지닐이고, 이들 각각은 1-3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0129]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고, 여기서 R^8 은 H이고, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로, 1 내지 3개의 R^d 또는 1-3개의 R^e 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로, 1 내지 3개의 R^d 또는 1-3개의 R^e 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥틸, 시클로옥틸이고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -CH₂CH=CH₂, -NO₂, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 비닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 R^{12} 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, R^{12} 는 F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라

라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐이다. 일부 실시양태에서, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 은 2-아제티디닐, 3-아제티디닐, 3-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 2-옥사졸리디닐, 4-옥사졸리디닐, 5-옥사졸리디닐, 2-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 5-티아졸리디닐, 3-이속사졸리디닐, 4-이속사졸리디닐, 5-이속사졸리디닐, 3-이소티아졸리디닐, 4-이소티아졸리디닐, 5-이소티아졸리디닐, 3-피라졸리디닐, 4-피라졸리디닐, 2-피페라지닐, 2-헥사히드로피리미디닐, 4-헥사히드로피리미디닐, 5-헥사히드로피리미디닐, 3-헥사히드로피리다지닐 또는 4-헥사히드로피리다지닐이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{12} 치환기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{12} 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, Y 내의 각각의 수소 원자는 각각의 중수소에 대해 적어도 52.5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%의 중수소 혼입을 갖는 중수소 원자에 의해 임의로 대체된다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0130]

화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 2-옥소-1-피롤리디닐, 3-옥소-1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-모르폴리노 또는 4-티오모르폴리노이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥틸, 시클로옥틸, 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 3-옥사졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 2-이속사졸리디닐, 2-이소티아졸리디닐, 1-피라졸리디닐, 1-피페라지닐, 1-헥사히드로피리미디닐, 1-헥사히드로피리다지닐, $(CH_3)(CF_3CH_2)N-$, 시클로프로필메틸아미노, sec-부틸, 펜탄-2-일 및 펜탄-3-일로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 (i) 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 R^c 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 R^{13} 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 (ii) 2개의 인접한 R^{13} 치환기가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 고리원으로서 O, N 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 원자를 갖는 5 또는 6-원 방향족 고리를 형성하거나; 또는 (iii) 각각의 중수소에 대해 적어도 52.5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%의 중수소 혼입을 갖는 1 내지 11개의 중수소로 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, Y는 1 내지 2개의 R^{13} 기로 임의로 치환된 시클로프로필이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 1 내지 2개의 R^{13} 기로 임의로 치환된 시클로펜틸이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 1 내지 2개의 R^{13} 기로 임의로 치환된 1-피롤리디닐이다. 다른 실시양태에서, Y는 1 내지 2개의 R^{13} 기로 임의로 치환된 1-피페리디닐이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 1-피롤리디닐, 3-플루오로-1-피롤리디닐, (3S)-3-플루오로-1-피롤리디닐, (3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐, 3,3-디플루오로-1-피롤리디닐, 3- C_{1-6} 알킬-C(O)- C_{1-6} 알킬-N-1-피롤리디닐, 3- C_{1-6} 알킬-C(O)NH-1-피롤리디닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐-1-피롤리디닐 또는 3,3-디메틸-1-피롤리디닐이다. 특정 경우에서, R^{13} 은 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메틸카르바모일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐메틸, 3-옥세타닐메틸, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로푸라닐메틸, 3-테트라히드로푸라닐메틸, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 4-모르폴리닐, 2-모르폴리닐 또는 3-모르폴리닐이다. 한 경우에서, R^{13} 은 -F, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, -CH₃, CH₃(CO)NH-, 비닐, 프로펜-3-일 또는 CH₃(CO)(CH₃)N-이다. 또 다른 경우에서, R^{13} 은 -F, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, -CH₃, CH₃(CO)NH- 또는 CH₃(CO)(CH₃)N-이다. 또 다른 경우에서, R^{13} 은 비닐 또는 프로펜-3-일이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, L, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

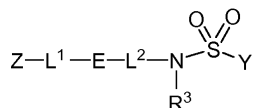
[0131] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, L은 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 임의로 치환된 $-C(=CH_2)-$ 이고, 여기서 $-C(=CH_2)-$ 기 내의 동일한 메틸렌 탄소에 부착된 2개의 치환기는 임의로 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화된다. 특정 실시양태에서, L은 결합, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-NHC(O)-$ 이다. 특정 경우에서, L은 1-2개의 R^c ; 또는 1-2개의 R^e 치환기로 임의로 치환된 $-C(-C=CH_2)-$ 이다. 일부 경우에서, L은 $-C[=C(R^{14})(R^{15})]-$ 이고, 여기서 R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화된다. 일부 실시양태에서, L은 결합이다. 다른 실시양태에서, L은 $-C(O)-$ 이다. 다른 실시양태에서, L은 $-C(O)NH-$ 또는 $-NHC(O)-$ 이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, Y, R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0132] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, Y, L 및 R^4 는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0133] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 할로젠, 수소, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 할로알킬, CN, C_{1-2} 할로알콕시 또는 C_{1-2} 알콕시이다. 한 경우에서, 화학식 I의 R^4 는 플루오로 치환기에 대해 메타 위치에서 페닐 고리에 부착된다. 또 다른 경우에서, 화학식 I의 R^4 는 플루오로 치환기에 대해 파라 위치에서 페닐 고리에 부착된다. 특정 실시양태에서, R^4 는 H, F, Cl, CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ 또는 $-OCH_2F$ 이다. 한 실시양태에서, R^4 는 F이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 Cl이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 CH_3 이다. 화학식 I의 다른 모든 가변기 Z, Y, R^3 및 L은 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

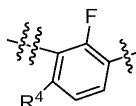
[0134] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I'의 화합물을 제공한다.

[0135] <화학식 I'>

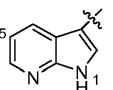
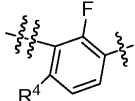


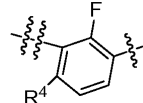
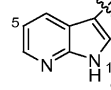
[0136]

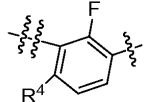
[0137] 상기 식에서, Z, Y 및 R^3 은 화학식 I 또는 화학식 I의 하위부류의 화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고, 여기서 R^1 , R^2 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 임의로 치환된 $-C(=CH_2)-$ 이고, 여기서 $-C(=CH_2)-$ 기 내의 동일한 메틸렌 탄소에 부착된 2개의 치환기는 임의로 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화된다. E는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 경우에서, E는 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기; 또는 1-3개의 독립적으로 선택된 할로

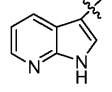


겐으로 임의로 치환된다. 특정 경우에서, L^2 가 결합이고 E가 인 경우에, Z는 5-위치 임의로 치환


 코어 이외의 것이고, 여기서
 
 에서의 단일 파상선은 $-N(R^3)SO_2Y$ 기에 대한 부착을

나타내고,
 
 에서의 이중 파상선은 E에 대한 부착을 나타내고, 여기서
 
 에서의 파상선은

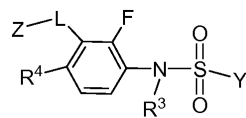
L^1 에 대한 부착을 나타내고, 여기서 R^4 는 H 또는 F이다. 특정 실시양태에서, L^2 가 결합이고 E가
 

인 경우에, Z는 임의로 치환된
 
 코어 이외의 것이다.

[0138] 하위화학식

[0139] 실시양태의 한 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ia를 갖는다.

[0140] <화학식 Ia>

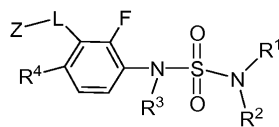


[0141]

[0142]
 상기 식에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이다. R^4 는 H, F, CH_3 또는 Cl이다. 한 경우에서, R^4 는 H이다. 또 다른 경우에서, R^4 는 F이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y, Z, R^8 , R^9 , R^{10} , 및 L은 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

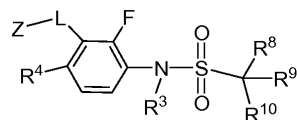
[0143] 실시양태의 제2 군에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 하기 하위화학식 Ia-1 또는 Ia-2를 갖는다.

[0144] <화학식 Ia-1>



[0145]

[0146] <화학식 Ia-2>

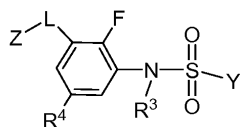


[0147]

[0148]
 상기 식에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , Z 및 L은 본원에 기재된 화학식 I 또는 Ia 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0149] 실시양태의 제3 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ib를 갖는다.

[0150] <화학식 Ib>

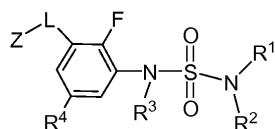


[0151]

[0152] 상기 식에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이다. R^4 는 F, CH_3 , CN, CF_3 또는 Cl이다. 한 경우에서, R^4 는 F이다. 또 다른 경우에서, R^4 는 Cl이다. 또 다른 경우에서, R^4 는 CH_3 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H이고, L은 결합 또는 $-C(O)-$ 이다. 다른 가변기 Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , Z 및 L은 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

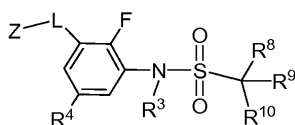
[0153] 실시양태의 제4 군에서, 화학식 I 또는 Ib의 화합물은 하기 하위화학식 Ib-1 또는 Ib-2를 갖는다.

[0154] <화학식 Ib-1>



[0155]

[0156] <화학식 Ib-2>

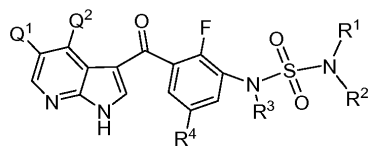


[0157]

[0158] 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다. 한 실시양태에서, L은 $-C(O)-$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F, Cl, CH_3 , CN 또는 CF_3 이다. 화학식 Ib-1 또는 Ib-2의 화합물의 특정 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , Z 및 L은 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0159] 제5 군 실시양태에서, 화학식 I, Ib 또는 Ib-1의 화합물은 하기 하위화학식 Ib-1a를 갖는다.

[0160] <화학식 Ib-1a>



[0161]

[0162] 상기 식에서, Q^1 은 CN, 할로젠, $-OH$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알콕시, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이고; 임의로 여기서, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴 고리 상의 2개의 인접한 치환기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성한다. Q^2 는 H, 할로젠, CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, C_{3-8} 시클로알킬- C_{0-4} 알킬 또는 $(R^{17})(R^{18})$ N-이고, 여기서 R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, C_{3-8} 시클로알킬

-C₀₋₄ 알킬, 헤테로시클로알킬 및 헤테로시클로알킬-C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R¹⁷ 및 R¹⁸은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0-2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 고리를 형성하고; 여기서 Q²는 R^e로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, Q¹은 CN, 할로젠, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 Q¹의 지방족 또는 방향족 부분은 1-5개의 독립적으로 선택된 R⁷; 또는 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, Q²는 H, F, Cl, I, CN, CH₃, CH₃O-, 시클로프로필아미노 또는 시클로프로필메틸아미노이다. 다른 실시양태에서, Q²는 H이다. 일부 실시양태에서, R³은 H이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 F, Cl, CH₃, CN 또는 CF₃이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 F 또는 Cl이다. 한 실시양태에서, R⁴는 F이다. 가변기 R¹, R², R³ 및 R⁴는 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0163]

화학식 Ib-1a의 화합물의 일부 실시양태에서, Q¹은 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁷ 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 일부 경우에서, Q¹은 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필아미노, 시클로프로필메틸아미노, 1-시아노시클로프로필, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸티오, 아세톡시, 아세틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 1-시클로프로필에틸, 2-시클로프로필에틸, 1-시클로프로필에틸아미노, 2-시클로프로필에틸아미노 또는 1-히드록시-1-메틸에틸 또는 메틸카르바모일이다. 다른 모든 가변기 Q², R¹, R², R³ 및 R⁴는 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0164]

화학식 Ib-1a의 화합물의 일부 실시양태에서, Q¹은 1H-4-벤조트리아졸릴, 1H-5-벤조트리아졸릴, 1H-4-벤즈이미다졸릴, 1H-5-벤즈이미다졸릴, 1H-4-인다졸릴, 1H-5-인다졸릴, 1H-6-인다졸릴, 1H-7-인다졸릴, 1H-4-인돌릴, 1H-5-인돌릴, 1H-6-인돌릴, 1H-7-인돌릴, 2-옥소-6-인돌리닐, 2-옥소-4-인돌리닐, 2-옥소-5-인돌리닐, 2-옥소-7-인돌리닐, 1,2-벤족사졸-4-일, 1,2-벤족사졸-5-일, 1,2-벤족사졸-6-일, 1,2-벤족사졸-7-일, 1,3-벤족사졸-4-일, 1,3-벤족사졸-5-일, 1,3-벤족사졸-6-일, 1,3-벤족사졸-7-일, 1,2-벤조티아졸-4-일, 1,2-벤조티아졸-5-일, 1,2-벤조티아졸-6-일, 1,2-벤조티아졸-7-일, 5-퀴놀리닐, 6-퀴놀리닐, 7-퀴놀리닐, 8-퀴놀리닐, 5-이소퀴놀리닐, 6-이소퀴놀리닐, 7-이소퀴놀리닐, 8-이소퀴놀리닐, 5-신놀리닐, 6-신놀리닐, 7-신놀리닐, 8-신놀리닐, 5-퀴나졸리닐, 6-퀴나졸리닐, 7-퀴나졸리닐, 8-퀴나졸리닐, 5-퀴녹살리닐, 6-퀴녹살리닐, 7-퀴녹살리닐, 8-퀴녹살리닐, 4-인다닐, 5-인다닐, 5-테트라리닐, 6-테트라리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일, 1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-4-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-6-일, 2,3-디히드로벤조푸란-7-일, 1,3-디히드로이소벤조티오펜-4-일, 1,3-디히드로이소벤조티오펜-5-일, 2,3-디히드로벤조티오펜-4-일, 2,3-디히드로벤조티오펜-5-일, 2,3-디히드로벤조티오펜-6-일, 2,3-디히드로벤조티오펜-7-일, 4-인돌리닐, 5-인돌리닐, 6-인돌리닐, 7-인돌리닐, 5-이소크로마닐, 6-이소크로마닐, 7-이소크로마닐, 8-이소크로마닐, 5-크로마닐, 6-크로마닐, 7-크로마닐, 8-크로마닐, 2,3-디히드로-1,3-벤조티아조-4-일, 2,3-디히드로-1,3-벤조티아조-5-일, 2,3-디히드로-1,3-벤조티아조-6-일, 2,3-디히드로-1,3-벤조티아조-7-일, 2,3-디히드로-1,2-벤조티아조-4-일, 2,3-디히드로-1,2-벤조티아조-5-일, 2,3-디히드로-1,2-벤조티아조-6-일, 2,3-디히드로-1,2-벤조티아조-7-일, 2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-4-일, 2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일, 2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일, 2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-7-일, 2,3-디히드로-1,2-벤족사졸-4-일, 2,3-디히드로-1,2-벤족사졸-5-일, 2,3-디히드로-1,2-벤족사졸-6-일, 2,3-디히드로-

1,2-벤족사졸-7-일, 4-벤조푸라닐, 5-벤조푸라닐, 6-벤조푸라닐, 7-벤조푸라닐, 4-벤조티오펜, 5-벤조티오펜, 6-벤조티오펜 또는 7-벤조티오펜이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 다른 모든 가변기 Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0165]

화학식 Ib-1a의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^1 은 5-피리미디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피라지닐, 2-피리다지닐, 3-피리다지닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-3-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 1-옥사-2,3-디아졸-4-일, 1-옥사-2,3-디아졸-5-일, 1-옥사-2,4-디아졸-3-일, 1-옥사-2,4-디아졸-5-일, 1-옥사-2,5-디아졸-3-일, 1-옥사-2,5-디아졸-4-일, 1-티아-2,3-디아졸-4-일, 1-티아-2,3-디아졸-5-일, 1-티아-2,4-디아졸-3-일, 1-티아-2,4-디아졸-5-일, 1-티아-2,5-디아졸-3-일, 1-티아-2,5-디아졸-4-일, 1-테트라졸릴, 3-테트라졸릴, 1H-5-테트라졸릴, 3H-5-테트라졸릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티오펜 또는 3-티오펜이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 다른 모든 가변기 Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0166]

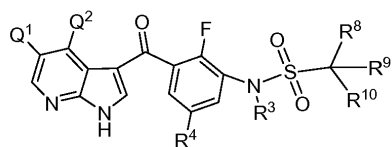
화학식 Ib-1a의 화합물의 일부 실시양태에서, Q^1 은 1-벤조트리아졸릴, 1-벤즈이미다졸릴, 1H-2-벤즈이미다졸릴, 1-인다졸릴, 1H-3-인다졸릴, 1-인돌릴, 1H-2-인돌릴, 1H-3-인돌릴, 1,2-벤족사졸-3-일, 1,3-벤족사졸-2-일, 1,2-벤조티아졸-3-일, 1,3-벤조티아졸-2-일, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 4-이소퀴놀리닐, 3-신놀리닐, 4-신놀리닐, 2-퀴나졸리닐, 4-퀴나졸리닐, 2-퀴녹살리닐, 2-벤조푸라닐, 3-벤조푸라닐, 2-벤조티오펜 또는 3-벤조티오펜이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 다른 모든 가변기 Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 화학식 I 및 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0167]

실시양태의 제6 군에서, 화학식 I, Ib 또는 Ib-1의 화합물은 하기 하위화학식 Ib-1b를 갖는다.

[0168]

<화학식 Ib-1b>



[0169]

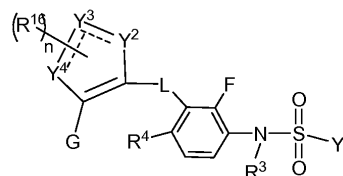
[0170]

일부 실시양태에서, R^3 은 H이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 F, Cl, CH_3 , CN 또는 CF_3 이다. 다른 실시양태에서,

R^4 는 F 또는 Cl이다. 한 실시양태에서, R^4 는 F이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 CH_3 이다. 한 실시양태에서, Q^2 는 H이다. 가변기 Q^1 , Q^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I 또는 Ib 또는 Ib-1b의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0171] 실시양태의 제7 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ic를 갖는다.

[0172] <화학식 Ic>

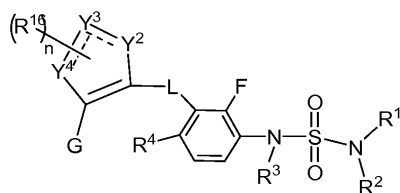


[0173]

[0174] 상기 식에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이다. R^4 는 H 또는 F이다. $---$ 은 Y^2 , Y^3 및 Y^4 를 함유하는 5-원 고리가 방향족으로 유지되도록 하는 단일 결합 또는 이중 결합이다. Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 C, O, N, 또는 S로부터 선택되며, 단 Y^2 , Y^3 및 Y^4 중 1개 이상은 헤테로원자이고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화된다. R^{16} 은 H, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 이다. 아래첨자 n은 1, 2 또는 3이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , L 및 G는 본원에 기재된 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 경우에서, R^3 은 H이다. 한 경우에서, L은 결합이다. 한 경우에서, Y^2 는 N이다. 또 다른 경우에서, G는 R^7 치환기; 또는 R^a 치환기; 또는 R^b 치환기; 또는 R^c 치환기; 또는 R^d 치환기; 또는 R^e 치환기; 또는 R^f 치환기; 또는 R^g 치환기로 임의로 치환된 6-원-헤테로아릴이다. 또 다른 경우에서, G는 R^7 치환기; 또는 R^a 치환기; 또는 R^b 치환기; 또는 R^c 치환기; 또는 R^d 치환기; 또는 R^e 치환기; 또는 R^f 치환기; 또는 R^g 치환기로 임의로 치환된 4-피리미디닐이다. 또 다른 경우에서, G는 R^7 치환기; 또는 R^a 치환기; 또는 R^b 치환기; 또는 R^c 치환기; 또는 R^d 치환기; 또는 R^e 치환기; 또는 R^f 치환기; 또는 R^g 치환기로 임의로 치환된 2-아미노-4-피리미디닐이다. 가변기 Y, R^3 , R^4 , L, Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 본원에 기재된 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0175] 실시양태의 제8 군에서, 화학식 I 또는 Ic의 화합물은 하기 하위화학식 Ic-1을 갖는다.

[0176] <화학식 Ic-1>



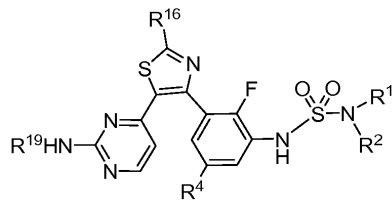
[0177]

[0178] 한 실시양태에서, R^3 은 H이다. 일부 경우에서, R^3 및 R^4 둘 다는 H이다. 한 실시양태에서, Y^2 는 N이다. 한 실시양태에서, 아래첨자 n은 1이다. 또 다른 실시양태에서, 아래첨자는 2이다. 또 다른 실시양태에서, 아래첨자는 3이다. 일부 실시양태에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 C이고, Y^4 는 S이다. 다른 실시양태에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 C이고, Y^4 는 O이다. 다른 실시양태에서, Y^2 는 S이고, Y^3 은 C이고, Y^4 는 N이다. 다른 실시양태에서, Y^2 는 O이고, Y^3 은 C이고, Y^4 는 N이다. 다른 실시양태에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 C이고, Y^4 는 N이다. 특정 실시양태에서, $-N(R^1)(R^2)$ 는 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐 또는 1-피페리디닐이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 특정 경우에서, $-N(R^1)(R^2)$ 는 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐 또는 1-피페리디닐이고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된

R^7 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기; 또는 1-2개의 할로겐으로 임의로 치환된다. 다른 경우에서, R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 경우에서, R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 에틸이다. 다른 경우에서, R^1 및 R^2 는 CH_3 이다. 다른 경우에서, R^1 및 R^2 는 에틸이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{16} , L, n, G, Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 Ic의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0179] 실시양태의 제9 군에서, 화학식 I, Ic 또는 Ic-1의 화합물은 하기 하위화학식 Ic-1a를 갖는다.

[0180] <화학식 Ic-1a>

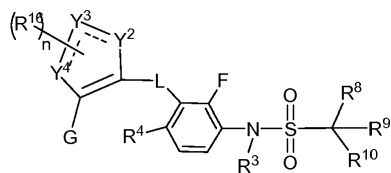


[0181]

[0182] 상기 식에서, R^{19} 는 H; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 치환기이다. 한 실시양태에서, R^{19} 는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (R)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^4 및 R^{16} 은 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, R^{16} 은 H, 페닐 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 페닐 또는 알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, R^4 는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F, Cl, CH_3 , CN 또는 CF_3 이다. 특정 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐 또는 1-피페리디닐을 형성하고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기; 또는 1-2개의 할로겐으로 임의로 치환된다. 다른 경우에서, R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 경우에서, R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 에틸이다. 다른 경우에서, R^1 및 R^2 는 CH_3 이다. 다른 경우에서, R^1 및 R^2 는 에틸이다.

[0183] 실시양태의 제10 군에서, 화학식 I 또는 Ic의 화합물은 하기 하위화학식 Ic-2를 갖는다.

[0184] <화학식 Ic-2>

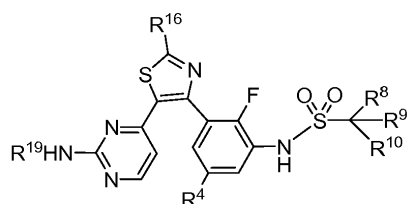


[0185]

[0186] 한 실시양태에서, R^3 은 H이다. 특정 실시양태에서, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 특정 경우에서, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 가변기 $R^8, R^9, R^{10}, R^3, R^4, R^{16}, L, n, G, Y^2, Y^3$ 및 Y^4 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0187] 실시양태의 제11 군에서, 화학식 I, Ic 또는 Ic-2의 화합물은 하기 하위화학식 Ic-2a를 갖는다.

[0188] <화학식 Ic-2a>

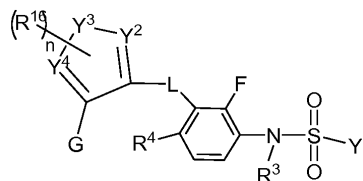


[0189]

[0190] 상기 식에서, R^{19} 는 H; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 치환기이다. 한 실시양태에서, R^{19} 는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. R^{16} 은 H, 페닐 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 페닐 또는 알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 가변기 R^8, R^9, R^{10}, R^{16} 및 R^4 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, R^4 는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F, Cl, CH_3 , CN 또는 CF_3 이다. 특정 실시양태에서, R^{10} 은 H이고, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다.

[0191] 실시양태의 제12 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Id를 갖는다.

[0192] <화학식 Id>

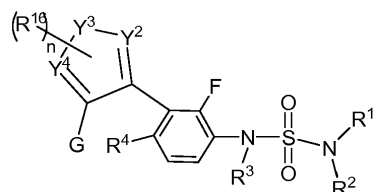


[0193]

[0194] 상기 식에서, R^4 는 H, Cl 또는 F이다. 아래첨자 n은 1 또는 2이다. 가변기 Y, R^3 , R^4 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{16} , L, n 및 G는 본원에 기재된 화학식 I, Ic 또는 Ic-1의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, L은 결합이다. 일부 경우에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 N이고, Y^4 는 C이다. 다른 경우에서, Y^2 는 C이고, Y^3 은 N이고, Y^4 는 N이다. 다른 경우에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 O이고, Y^4 는 C이다. 다른 경우에서, Y^2 는 C이고, Y^3 은 O이고, Y^4 는 N이다. 다른 경우에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 S이고, Y^4 는 C이다. 다른 경우에서, Y^2 는 C이고, Y^3 은 S이고, Y^4 는 N이다. 다른 경우에서, Y^2 는 N이고, Y^3 은 N이고, Y^4 는 N이다.

[0195] 실시양태의 제13 군에서, 화학식 I 또는 Id의 화합물은 하기 하위화학식 Id-1을 갖는다.

[0196] <화학식 Id-1>

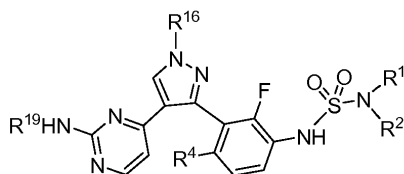


[0197]

[0198] 상기 식에서, 아래첨자 n은 1, 2 또는 3이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{16} , n 및 G는 본원에 기재된 화학식 I, Ic, Ic-1 또는 Id의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0199] 실시양태의 제14 군에서, 화학식 I, Id 또는 Id-1의 화합물은 하기 하위화학식 Id-1a를 갖는다.

[0200] <화학식 Id-1a>



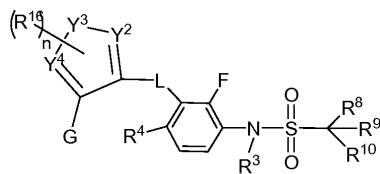
[0201]

[0202] 상기 식에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^4 , R^{16} 및 R^{19} 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, R^4 는 H 또는 F이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 H, F, Cl, CH_3 , CN 또는 CF_3 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 H, 페닐 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 페닐 또는 알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, R^{19} 는 H; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 치환기; 또는 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (R)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (S)-2-(메톡시

카르보닐아미노)프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐 또는 1-피페리디닐을 형성하고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기; 또는 1-2개의 할로겐으로 임의로 치환된다. 다른 경우에서, R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 경우에서, R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 에틸이다. 다른 경우에서, R^1 및 R^2 는 CH_3 이다. 다른 경우에서, R^1 및 R^2 는 에틸이다.

[0203] 실시양태의 제15 군에서, 화학식 I 또는 Id의 화합물은 하기 하위화학식 Id-2를 갖는다.

[0204] <화학식 Id-2>

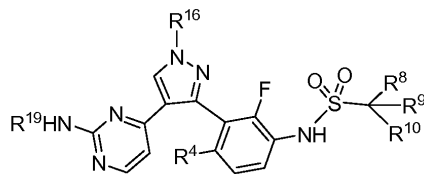


[0205]

[0206] 상기 식에서, 가변기 R^8 , R^9 , R^{10} , R^3 , R^4 , L , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{16} , n 및 G 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ic, Ic-1, Id 또는 Id-1의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0207] 실시양태의 제16 군에서, 화학식 I, Id 또는 Id-2의 화합물은 하기 하위화학식 Id-2a를 갖는다.

[0208] <화학식 Id-2a>

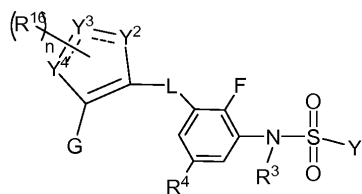


[0209]

[0210] 상기 식에서, 가변기 R^8 , R^9 , R^{10} , R^4 , R^{16} 및 R^{19} 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ic, Ic-1, Id, Id-1 또는 Id-2의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0211] 실시양태의 제17 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ie를 갖는다.

[0212] <화학식 Ie>



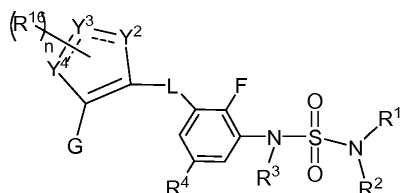
[0213]

[0214] 상기 식에서, 가변기 Y , R^3 , R^4 , L , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{16} , n 및 G 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, Y 는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고, 여기서 R^1 , R^2 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 다른 실시양태에서, R^4 는 F, Cl, CN, CH_3 또는 CF_3 이다. 한 경우에서, R^4 는 F 또는 Cl이다. 한 실시양태에서, L 은 결합

이다. $\equiv$ 은 단일 결합 또는 이중 결합이다. Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 C, O, N, 또는 S로부터 선택되며, 단 Y^2 , Y^3 및 Y^4 중 1개 이상은 헤테로원자이고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화된다. R^{16} 은 H, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 이다. 아래첨자 n은 1, 2 또는 3이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , L 및 G는 본원에 기재된 화학식 I의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 경우에서, R^3 은 H이다. 한 경우에서, L은 결합이다. 한 경우에서, Y^2 는 N이다. 또 다른 경우에서, G는 R^7 치환기; 또는 R^a 치환기; 또는 R^b 치환기; 또는 R^c 치환기; 또는 R^d 치환기; 또는 R^e 치환기; 또는 R^f 치환기; 또는 R^g 치환기로 임의로 치환된 6-원-헤테로아릴이다. 또 다른 경우에서, G는 R^7 치환기; 또는 R^a 치환기; 또는 R^b 치환기; 또는 R^c 치환기; 또는 R^d 치환기; 또는 R^e 치환기; 또는 R^f 치환기; 또는 R^g 치환기로 임의로 치환된 4-피리미디닐이다. 또 다른 경우에서, G는 R^7 치환기; 또는 R^a 치환기; 또는 R^b 치환기; 또는 R^c 치환기; 또는 R^d 치환기; 또는 R^e 치환기; 또는 R^f 치환기; 또는 R^g 치환기로 임의로 치환된 2-아미노-4-피리미디닐이다.

[0215] 실시양태의 제18 군에서, 화학식 I 또는 Ie의 화합물은 하기 하위화학식 Ie-1을 갖는다.

[0216] <화학식 Ie-1>

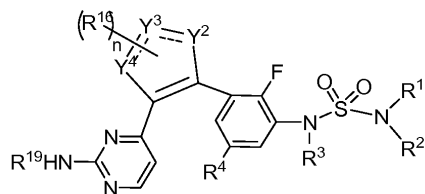


[0217]

[0218] 상기 식에서, 아래첨자 n은 1, 2 또는 3이다. 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , L, R^{16} , n 및 G는 본원에 기재된 화학식 I, Ic, Ic-1, Id, Id-1, Id-1a 또는 Ie의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0219] 실시양태의 제19 군에서, 화학식 I, Ie 또는 Ie-1의 화합물은 하기 하위화학식 Ie-1a를 갖는다.

[0220] <화학식 Ie-1a>



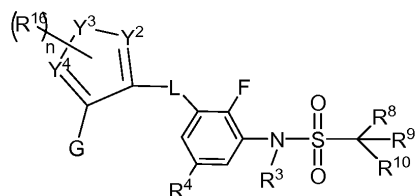
[0221]

[0222] 상기 식에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{16} , R^{19} , n, Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, R^3 은 H이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다. 일부 실시양태에서, R^{19} 는 H; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 치환기; 또는 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (R)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 한 실시양태에서, Y^2 는 N이고, Y^3 및 Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^2 는 O이고, Y^3 및 Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 N이고, Y^3 및 Y^2 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 O이고, Y^3 및 Y^2 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 O이고, Y^3 은 C이고, Y^2 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 N이고, Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 O이고, Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 N이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 O이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서,

Y^3 은 C이고, Y^2 는 C이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 C이고, Y^2 는 N이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 C이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 S이고, Y^3 은 C이고, Y^2 는 N이다.

[0223] 실시양태의 제20 군에서, 화학식 I 또는 Ie의 화합물은 하기 하위화학식 Ie-2를 갖는다.

[0224] <화학식 Ie-2>

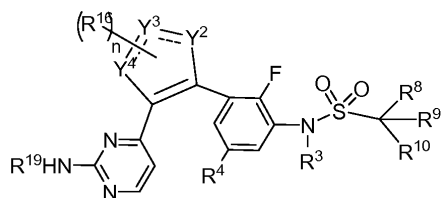


[0225]

[0226] 상기 식에서, 가변기 R^8 , R^9 , R^{10} , R^3 , R^4 , L, Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{16} , n 및 G는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위 화학식, 예를 들어, 화학식 Ic, Ic-1, Id, Id-1, Ie 또는 Ie-1의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0227] 실시양태의 제21 군에서, 화학식 I, Ie 또는 Ie-2의 화합물은 하기 하위화학식 Ie-2a를 갖는다.

[0228] <화학식 Ie-2a>

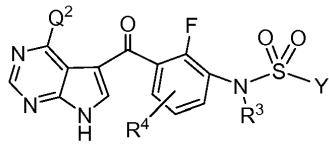


[0229]

[0230] 상기 식에서, 가변기 R^8 , R^9 , R^{10} , R^3 , R^4 , L, Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{16} , n 및 G는 본원에 기재된 화학식 I 또는 그의 하위 화학식의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, R^4 는 Cl 또는 F이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 H이다. 일부 실시양태에서, R^{19} 는 H; 또는 R^7 ; 또는 R^a ; 또는 R^b ; 또는 R^c ; 또는 R^d ; 또는 R^e ; 또는 R^f ; 또는 R^g 치환기; 또는 2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (R)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로필이다. 한 실시양태에서, Y^2 는 N이고, Y^3 및 Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^2 는 O이고, Y^3 및 Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 N이고, Y^3 및 Y^2 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 O이고, Y^3 및 Y^2 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 O이고, Y^3 은 C이고, Y^2 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 N이고, Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 O이고, Y^4 는 C이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 N이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 O이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 C이고, Y^2 는 C이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 C이고, Y^2 는 N이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^3 은 N이고, Y^2 는 C이고, Y^4 는 N이다. 또 다른 실시양태에서, Y^4 는 S이고, Y^3 은 C이고, Y^2 는 N이다. 특정 실시양태에서, R^{10} 은 H이고, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고, 이들 각각은 1-2개의 독립적으로 선택된 R^7 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다.

[0231] 실시양태의 제22 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 If를 갖는다.

[0232] <화학식 If>

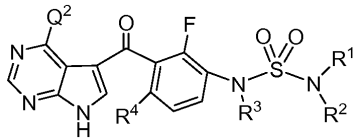


[0233]

[0234] 상기 식에서, 가변기 Q^2 , R^3 , R^4 및 Y는 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 경우에서, R^3 은 H이다. 다른 경우에서, R^4 는 H, F 또는 Cl이다.

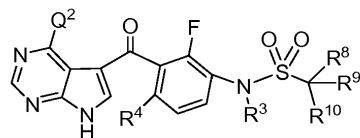
[0235] 실시양태의 제23 군에서, 화학식 I 또는 If의 화합물은 하기 하위화학식 If-1 또는 If-2를 갖는다.

[0236] <화학식 If-1>



[0237]

[0238] <화학식 If-2>

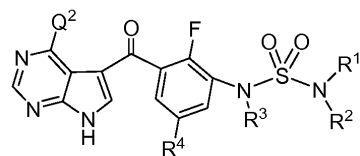


[0239]

[0240] 상기 식에서, R^4 는 H, F 또는 Cl이다. 가변기 Q^2 , R^3 , R^1 , R^2 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

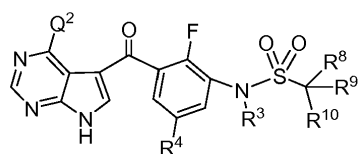
[0241] 실시양태의 제24 군에서, 화학식 I 또는 If의 화합물은 하기 하위화학식 If-3 또는 If-4를 갖는다.

[0242] <화학식 If-3>



[0243]

[0244] <화학식 If-4>

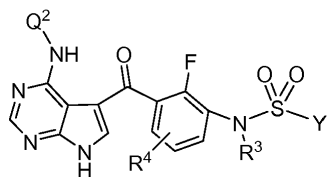


[0245]

[0246] 상기 식에서, 가변기 Q^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다. 다른 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[0247] 실시양태의 제25 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ig를 갖는다.

[0248] <화학식 Ig>

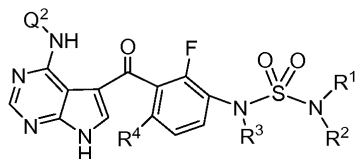


[0249]

[0250] 상기 식에서, 가변기 Q^2 , R^3 , R^4 및 Y 는 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 경우에서, R^3 은 H이다. 다른 경우에서, R^4 는 H, F 또는 Cl이다. 일부 경우에서, Q^2 가 임의로 치환된 시클로알킬알킬인 경우에, Y 는 $-N(R^1)(R^2)$ 가 아니고, 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 알킬이다. 다른 경우에서, Q^2 가 시클로알킬알킬인 경우에, Y 는 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 이 아니다. 일부 경우에서, Q^2 가 1-시클로프로필에틸인 경우에, Y 는 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 이 아니다. 일부 실시양태에서, Q^2 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각은 임의로 치환되고, Y 는 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이다. 특정 경우에서, Y 는 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

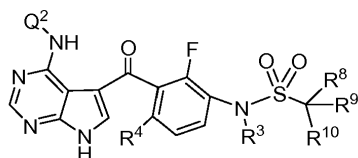
[0251] 실시양태의 제26 군에서, 화학식 I 또는 Ig의 화합물은 하기 하위화학식 Ig-1 또는 Ig-2를 갖는다.

[0252] <화학식 Ig-1>



[0253]

[0254] <화학식 Ig-2>

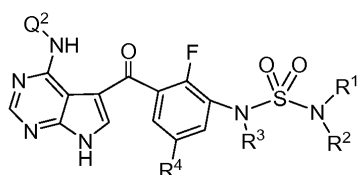


[0255]

[0256] 상기 식에서, R^4 는 H, F 또는 Cl이다. 가변기 Q^2 , R^3 , R^1 , R^2 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

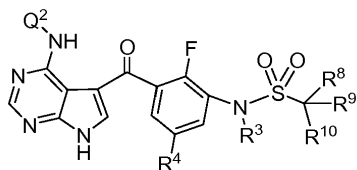
[0257] 실시양태의 제27 군에서, 화학식 I 또는 Ig의 화합물은 하기 하위화학식 Ig-3 또는 Ig-4를 갖는다.

[0258] <화학식 Ig-3>



[0259]

[0260] <화학식 Ig-4>

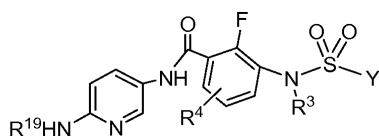


[0261]

[0262] 상기 식에서, 가변기 Q^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다. 다른 실시양태에서, R^3 은 H이다. 일부 실시양태에서, Q^2 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 1-3개의 독립적으로 선택된 R^7 ; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^a 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^c 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^e 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환기; 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환기로 임의로 치환된다.

[0263] 실시양태의 제28 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ih를 갖는다.

[0264] <화학식 Ih>

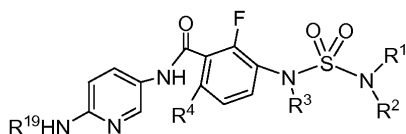


[0265]

[0266] 상기 식에서, 가변기 Y, R^3 , R^4 및 R^{19} 은 본원에 기재된 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, R^{19} 는 C_{1-6} 알킬-C(O)-이다. 또 다른 실시양태에서, R^{19} 는 $CH_3C(O)-$ 이다.

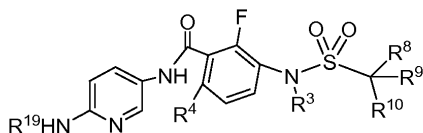
[0267] 실시양태의 제29 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ih-1 또는 Ih-2를 갖는다.

[0268] <화학식 Ih-1>



[0269]

[0270] <화학식 Ih-2>



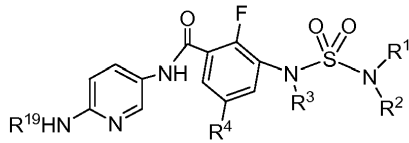
[0271]

[0272] 상기 식에서, R^4 는 H, F 또는 Cl이다. 가변기 R^3 , R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{19} 은 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0273] 실시양태의 제30 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ih-3 또는 Ih-4를 갖는다.

[0274]

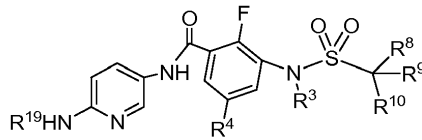
<화학식 Ih-3>



[0275]

[0276]

<화학식 Ih-4>



[0277]

[0278]

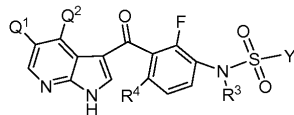
상기 식에서, R⁴는 F, Cl, CH₃, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F 또는 CH₃O이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 F 또는 Cl이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 F, Cl 또는 CH₃이다. 가변기 R³, R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹⁹는 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0279]

실시양태의 제31 군에서, 화학식 I의 화합물은 하기 하위화학식 Ij, Ij-1 또는 Ij-2를 갖는다.

[0280]

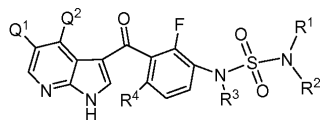
<화학식 Ij>



[0281]

[0282]

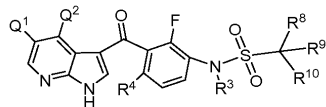
<화학식 Ij-1>



[0283]

[0284]

<화학식 Ij-2>



[0285]

[0286]

상기 식에서, 가변기 R³, R⁴, R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, Q¹, Q² 및 Y는 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, Q¹은 H 또는 할로젠이다. 또 다른 실시양태에서, Q¹은 H이다. 한 실시양태에서, Q²는 할로젠, CN, CH₃O- 또는 시클로프로필메틸아미노이다. 한 실시양태에서, R⁴는 H 또는 F이다. 한 실시양태에서, R³은 H이다.

[0287]

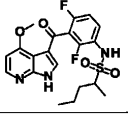
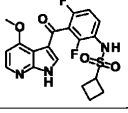
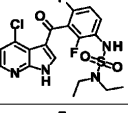
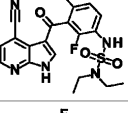
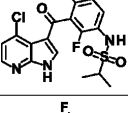
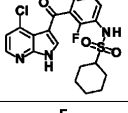
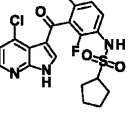
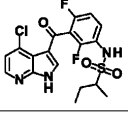
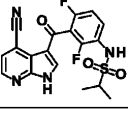
본원에 개시된 일부 실시양태는 표 1에 열거된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체 또는 중수소화 유사체를 포함할 수 있다.

[0288]

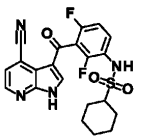
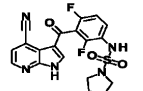
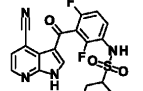
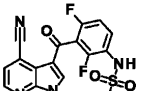
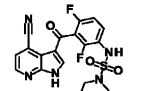
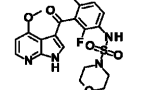
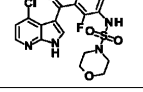
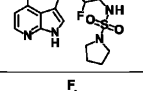
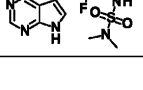
<표 1>

화합물 번호	명칭	구조	(MS (ESI) [M+H] ⁺)
P-2001	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]프로판-2-술폰아미드		409.9
P-2002	3-[3-(디메틸설파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		411.1
P-2003	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		437.1
P-2004	3-[3-(디에틸설파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		439.1
P-2005	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]시클로헥산술폰아미드		449.9
P-2006	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]부탄-2-술폰아미드		423.9
P-2007	4-클로로-3-[3-(디메틸설파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		415.1
P-2008	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드		425.9

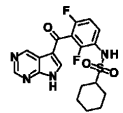
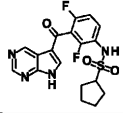
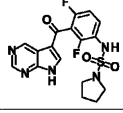
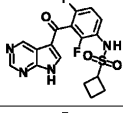
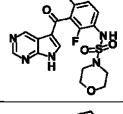
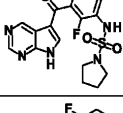
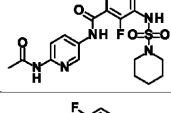
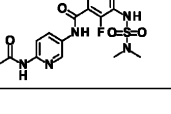
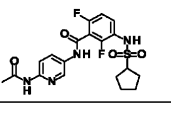
[0289]

P-2009	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]펜탄-2-술폰아미드		437.9
P-2010	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]시클로부탄술폰아미드		421.9
P-2011	4-클로로-3-[3-(디에틸술폰아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		443.1
P-2012	4-시아노-3-[3-(디에틸술폰아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		433.9
P-2013	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-2-술폰아미드		413.9
P-2014	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드		453.9
P-2015	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드		439.9
P-2016	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드		427.9
P-2017	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-2-술폰아미드		405.1

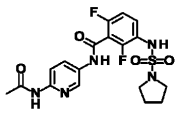
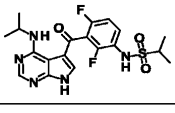
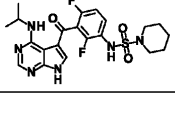
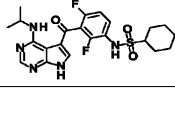
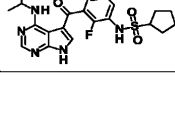
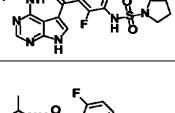
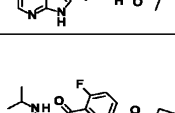
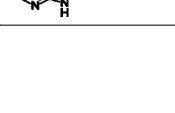
[0290]

P-2018	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드		445.1
P-2019	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		431.9
P-2020	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드		419.1
P-2021	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드		417.5
P-2022	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]모르폴린-4-술폰아미드		447.9
P-2023	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]모르폴린-4-술폰아미드		453.1
P-2024	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]모르폴린-4-술폰아미드		457.1
P-2025	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		441.1
P-2026	5-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		381.9

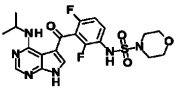
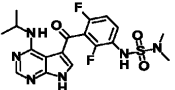
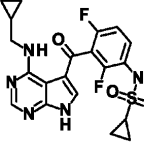
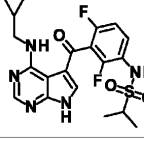
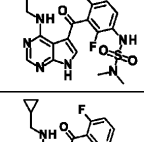
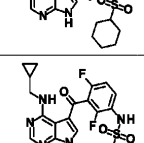
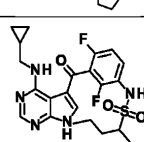
[0291]

P-2027	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]시클로헥산술폰아미드		421.1
P-2028	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]시클로펜탄술폰아미드		407.1
P-2029	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		408.3
P-2030	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]시클로부탄술폰아미드		393.1
P-2031	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]모르폴린-4-술폰아미드		424.3
P-2032	N-[2-플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		390.3
P-2033	N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)벤즈아미드		454.3
P-2034	N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-3-(디메틸술팜아미노)-2,6-디플루오로-벤즈아미드		414.3
P-2035	N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-3-(시클로펜틸술폰닐아미노)-2,6-디플루오로-벤즈아미드		439.1

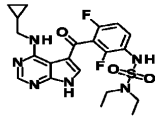
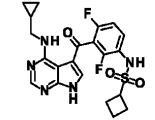
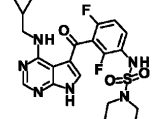
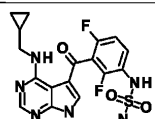
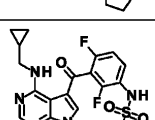
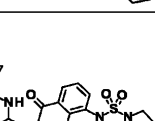
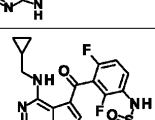
[0292]

P-2036	N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폴닐아미노)벤즈아미드		
P-2037	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]프로판-2-술폰아미드		438.0
P-2038	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피페리딘-1-술폰아미드		479.0
P-2039	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]시클로헥산술폰아미드		478.0
P-2040	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]시클로펜탄술폰아미드		464.0
P-2041	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		465.0
P-2042	5-[3-(디에틸설파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		467.5
P-2043	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]시클로부탄술폰아미드		450.0

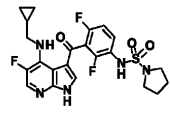
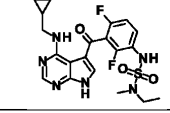
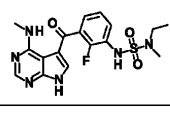
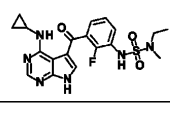
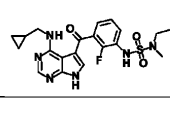
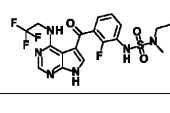
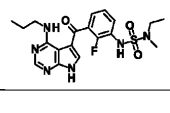
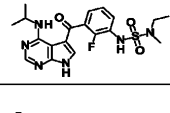
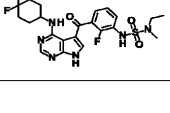
[0293]

P-2044	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]보르폴린-4-술폰아미드		481.0
P-2045	5-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		439.0
P-2046	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로프로판술폰아미드		448.0
P-2047	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]프로판-2-술폰아미드		450.0
P-2048	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		
P-2049	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드		490.5
P-2050	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드		476.5
P-2051	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]펜탄-2-술폰아미드		478.0

[0294]

P-2052	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-(디에틸술폰아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		479.0
P-2053	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드		462.5
P-2054	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]모르폴린-4-술폰아미드		493.1
P-2055	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		477.1
P-2056	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드		464.3
P-2057	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		459.4
P-2058	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]테트라히드로피란-4-술폰아미드		492.5

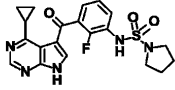
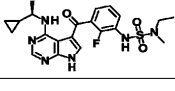
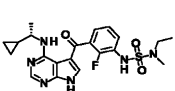
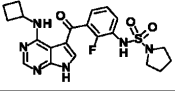
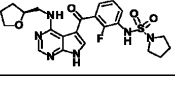
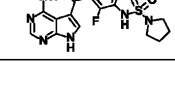
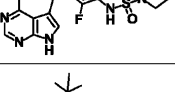
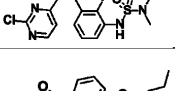
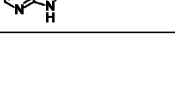
[0295]

P-2060	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		465.1
P-2061	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		407.1
P-2062	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		433.2
P-2063	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		447.0
P-2064	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		475.0
P-2065	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		435.2
P-2066	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		435.4
P-2067	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		511.1
P-2068	4-[(4,4-디플루오로시클로헥실)아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		465.1

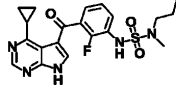
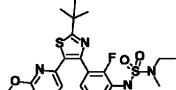
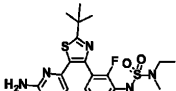
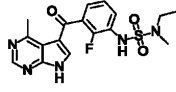
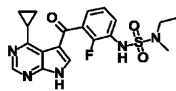
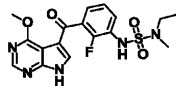
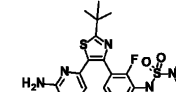
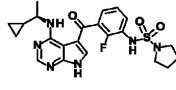
[0296]

P-2069	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-[(2-히드록시-2-메틸-프로필)아미노]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		445.4
P-2070	N-[3-[4-(시클로프로필아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		419.3
P-2071	N-[2-플루오로-3-[4-(메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		447.3
P-2072	4-(시클로부틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		451.3
P-2073	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(2-메톡시에틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		477.1
P-2074	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-[(2S)-테트라히드로피란-2-일]메틸아미노]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		477.0
P-2075	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(테트라히드로피란-4-일아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		465.1
P-2076	N-[2-플루오로-3-[4-(메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		402.0*
P-2077	N-[2-플루오로-3-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		487.2

[0297]

P-2078	N-[3-(4-시클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		428.1*
P-2079	4-[(1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[(에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		461.1
P-2080	4-[(1S)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[(에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		461.5
P-2081	N-[3-(4-시클로부틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		459.4
P-2082	N-[2-플루오로-3-[4-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		489.4
P-2083	N-[2-플루오로-3-[4-(테트라히드로피란-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		489.1
P-2084	N-[2-플루오로-3-(4-메톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		419.9
P-2085	2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[(에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸		
P-2086	5-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		

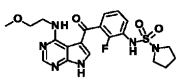
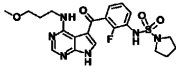
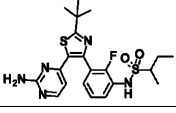
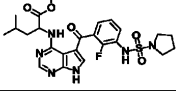
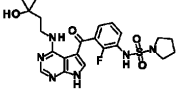
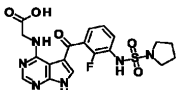
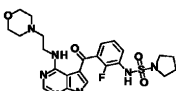
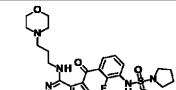
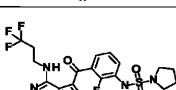
[0298]

P-2087	4-시클로프로필-5-[2-플루오로-3-[[에틸(프로필)술폰모일]아미노]벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		
P-2088	2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)티아졸		
P-2089	5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸		
P-2090	5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		
P-2091	4-시클로프로필-5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		
P-2092	5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메톡시-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘		406.1*
P-2093	5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-(디메틸술폰모일아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸		
P-2094	N-[3-[4-[(1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		473.4

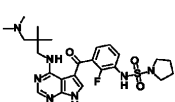
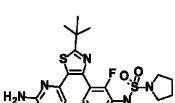
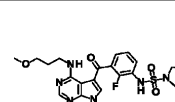
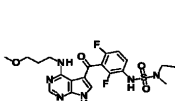
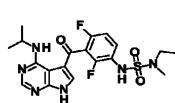
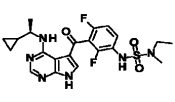
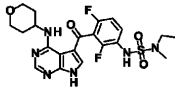
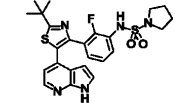
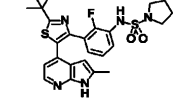
[0299]

P-2095	N-[3-[4-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		519.1
P-2096	N-[3-[4-(2,3-디히드록시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		479.1
P-2097	1-[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰닐아미노]벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]시클로프로판카복실산		489.0
P-2098	N-[2-플루오로-3-[4-[(3-히드록시시클로부틸)메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		489.1
P-2099	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		453.2
P-2100	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(2-메톡시에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		469.1
P-2101	4-(시클로부틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘		465.0
P-2102	N-[3-[4-(2-아미노에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		448.0
P-2103	에틸 2-[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰닐아미노]벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]아세테이트		491.2

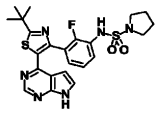
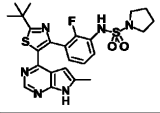
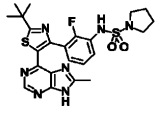
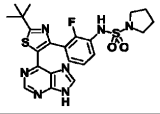
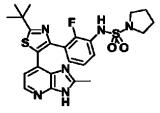
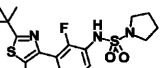
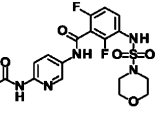
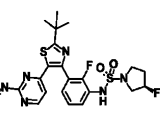
[0300]

P-2104	N-[2-플루오로-3-[4-(2-메톡시에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		463.2
P-2105	N-[2-플루오로-3-[4-(3-메톡시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		477.1
P-2106	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드		
P-2107	메틸 2-[[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]-4-메틸-펜타노에이트		533.2
P-2108	N-[2-플루오로-3-[4-[(3-히드록시-3-메틸-부틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		491.2
P-2109	2-[[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]아세트산		463.0
P-2110	N-[2-플루오로-3-[4-(2-모르폴리노에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		518.1
P-2111	N-[2-플루오로-3-[4-(3-모르폴리노프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		532.1
P-2112	N-[2-플루오로-3-[4-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		501.0

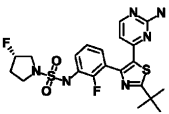
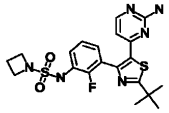
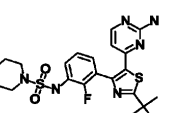
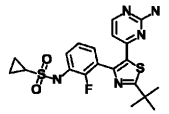
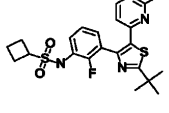
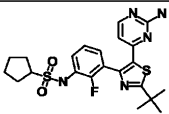
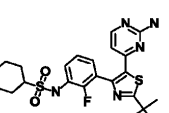
[0301]

P-2113	N-[3-[4-[[3-(디메틸아미노)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		518.1
P-2114	N-[3-[5-(2-아미노피리딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		
P-2115	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(3-메톡시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리딘		465.1
P-2116	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(3-메톡시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리딘		483.1
P-2117	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리딘		453.0
P-2118	4-[[[(1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리딘		479.0
P-2119	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(테트라히드로피란-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리딘		495.3
P-2120	N-[3-[2-tert-부틸-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		500.0
P-2121	N-[3-[2-tert-부틸-5-(2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		

[0302]

P-2122	N-[3-[2-tert-부틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		
P-2123	N-[3-[2-tert-부틸-5-(6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		515.1
P-2124	N-[3-[2-tert-부틸-5-(8-메틸-9H-퓨린-6-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		516.3
P-2125	N-[3-[2-tert-부틸-5-(9H-퓨린-6-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		502.2
P-2126	N-[3-[2-tert-부틸-5-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		515.1
P-2127	N-[3-(5-브로모-2-tert-부틸-티아졸-4-일)-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		
P-2128	N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-(모르폴리노술폰닐아미노)벤즈아미드		456.3
P-2129	(3R)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		495.3

[0303]

P-2130	(3S)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		494.6
P-2131	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]아제티딘-1-술폰아미드		
P-2132	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-술폰아미드		
P-2133	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로프로판술폰아미드		
P-2134	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드		
P-2135	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드		
P-2136	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드		

[0304]

P-2137	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(아제티딘-1-일)술폰닐아미노]-2-플루오로-페닐]-2-tert-부틸-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2138	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-[[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		609.7
P-2139	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-[[[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2140	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2141	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술폰파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2142	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로프로필술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2143	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로부틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2144	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로펜틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		

[0305]

P-2145	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2146	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		
P-2147	(3S)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		
P-2148	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		
P-2149	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드		
P-2150	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드		
P-2151	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(아세트티딘-1-일)술폰닐아미노]-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2152	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		629.7

[0306]

P-2153	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-[[3S]-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		629.7
P-2154	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2155	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-[[에틸(메틸)술폰과일]아미노]-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2156	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로프로필술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2157	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로부틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2158	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로펜틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2159	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2160	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰닐아미노]페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		595.1

[0307]

P-2161	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-[[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		613.1
P-2162	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-[[[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2163	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(아세트하이드-1-일)술폰닐아미노]-5-클로로-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		581.1
P-2164	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-[[에틸(메틸)술폰파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		583.1
P-2165	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(디에틸술폰파모일아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		597.1
P-2166	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(디메틸술폰파모일아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		569.1
P-2167	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		
P-2168	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		

[0308]

P-2169	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		580.1
P-2170	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로프로필술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		566.0
P-2181	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[3-[5-클로로-2-플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)페닐]-1-이소프로필-피라졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트		609.1

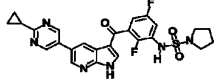
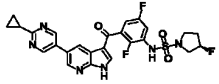
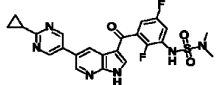
[0309]

[0310] 표 1의 별표 *는 관찰된 MS (ESI) $[M-H]^+$ 분자량을 나타낸다.

[0311] 본원에 기재된 일부 실시양태는 표 2에 제시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체 또는 중수소화 유사체를 제공한다.

[0312]

<표 2>

화합물 번호	명칭	구조	MS(ESI) [M+H] ⁺ 관찰치
P-2171	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,5-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		525.3
P-2172	(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,5-디플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		543.3
P-2173	5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[3-(디메틸설파모일아미노)-2,5-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		499.3

[0313]

P-2174	(3R)-N-[5-클로로-3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		559.2
P-2175	3-[5-클로로-3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘		515.2
P-2176	N-[5-클로로-3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-2,2,5,5-테트라듀테리오-피롤리딘-1-술폰아미드		545.1
P-2177	N-[5-클로로-3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-2,2,3,3,4,4,5,5-옥타듀테리오-피롤리딘-1-술폰아미드		549.0
P-2178	(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		593.1
P-2179	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		575.1
P-2180	N-(5-클로로-3-(5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드		540.9
P-2182	(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드		538.6

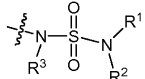
P-2183	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-5-메틸-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드		520.6
--------	---	--	-------

IV. 방법

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 MAPK 경로 신호전달을 조절 또는 조정하는 방법을 제공한다. 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I'의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3,

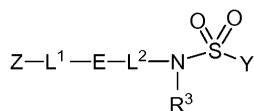
Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 사용하여 돌연변이체 RAF 키나제를 갖는 제1 세포에서 MAPK 경로를 선택적으로 억제하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 제2 세포에서 MAPK 경로의 활성화를 유도하지 않는다. 일부 실시양태에서, 선택적으로 억제하는 것은 제1 세포에서 돌연변이체 Raf 키나제를 선택적으로 억제하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 RAF 키나제는 돌연변이체 A-raf 키나제, 돌연변이체 BRAF 키나제, 돌연변이체 c-Raf 키나제 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 돌연변이체 RAD 키나제는 돌연변이체 BRAF 키나제이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이체 Raf 키나제는 돌연변이체 BRAF 키나제이다. 한 실시양태에서, MAPK 경로 신호전달을 조절, 조정 또는 억제하는 것은, pERK 및/또는 pMEK의 수준의 모니터링에 의해 결정된 바와 같이 제2 세포에서 MAPK 경로가 활성화되지 않도록, 본원에 기재된 BRAF 키나제 억제제와 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기의 상호작용을 조절하는 것을 통해 달성될 수 있다. 한 경우에서, BRAF 억제제는 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉한다. 일부 실시양태에서, 제2 세포는 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 돌연변이체 BRAF 키나제를 갖는 세포를 BRAF 억제제와 접촉시키는 것을 제공한다. 한 실시양태에서, MAPK 경로 신호전달을 조절, 조정 또는 억제하는 것은 pERK 키나제가 활성화되지 않도록, 본원에 기재된 BRAF 키나제 억제제와 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기의 상호작용을 조절하는 것을 통해 달성될 수 있다.

[0318]

본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, RAF 억제제, 예를 들어, BRAF 억제제는 화학식  을 갖는 술포아미노기를 함유하는 분자/화합물이며, 상기 식에서 R¹, R² 및 R³은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬이거나, 또는 R¹ 및 R²는 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고; R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고; 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 특정 실시양태에서, BRAF 억제제는 하기 화학식 I'을 갖는 화합물이다.

[0319]

<화학식 I'>



[0320]

[0321]

상기 식에서, 가변기 Z, L¹, E, L², R³ 및 Y는 화학식 I 및 본원에 기재된 화학식 I의 하위화학식의 화합물의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, Y는 -N(R¹)(R²)이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰)이다. 한 실시양태에서, R³은 H이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 메틸이고, R²는 에틸이다. 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0322]

본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, BRAF 억제제는 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물이다.

[0323]

본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 억제제는 BRAF 키나제 억제제의 -N(R¹)(R²) 또는 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) 기와 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기의 상호작용을 조절하는 것을 포함하며, 여기서 파상선은 분자

의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 한 실시양태에서, BRAF 억제제는 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉한다.

[0324] 세포는 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 가질 수 있다. 본원에 제공된 방법에서, 돌연변이체 BRAF 키나제의 억제제는 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서 MAPK 경로를 활성화하지 않는다.

[0325] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, BRAF 억제제는 표 A에 열거된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체이다.

[0326] <표 A>

N-[3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0012);
 5-클로로-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0013);
 5-(4-클로로페닐)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0014);
 3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0015);
 N-[2,4-디플루오로-3-(5-플루오로-4-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0016);
 N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0017);
 5-시아노-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0018);
 5-클로로-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0019);
 5-(4-클로로페닐)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0020);
 3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0021);
 N-[3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0022);
 N-[3-[5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0023);
 N-[2-플루오로-3-(5-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0024);
 N-[2,4-디플루오로-3-(5-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0025);

[0327]

3-[3-[[시클로프로필(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0026);

[2-플루오로-3-(메틸술파모일아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (P-0027);

5-(4-시아노페닐)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0028);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0029);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(6-메틸-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0030);

5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0031);

5-(4-시아노페닐)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0032);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0033);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(6-메틸-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0034);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0035);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘;

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0036);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0037);

5-브로모-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0038);

5-시아노-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0039);

3-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0040);

3-벤질옥시-N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0041);

1-시클로프로필-N-[2-플루오로-3-[5-(1-메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]메탄술폰아미드 (P-0042);

N-[2-플루오로-3-[5-(3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0043);

N-[3-[5-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0044);

[0328]

N-[2-플루오로-3-[5-(6-메틸-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0045);

N-[3-[5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0046);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0047);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0048);

N-[3-[5-(4-시아노-3-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0049);

N-[3-[5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0050);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0051);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0052);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0053);

5-(4-시아노-3-메톡시-페닐)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0054);

5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0055);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0056);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0057);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0058);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0059);

5-(4-시아노-3-메톡시-페닐)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0060);

5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0061);

[0329]

N-[2-플루오로-3-[5-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0062);

N-[2-플루오로-3-(5-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0063);

5-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0064);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]-2-메톡시-에탄술폰아미드 (P-0065);

메틸 3-[[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]술파모일]프로파노에이트 (P-0066);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]시클로프로판술폰아미드 (P-0067);

[3-(에틸술파모일아미노)-2-플루오로-페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (P-0068);

[3-(에틸술파모일아미노)-2-플루오로-페닐]-[5-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (P-0069);

3-[2-플루오로-3-[[이소부틸(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-5-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0070);

[2-플루오로-3-(이소프로필술파모일아미노)페닐]-[5-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (P-0071);

3-[2-플루오로-3-[[이소부틸(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0072);

3-[2-플루오로-3-[[2-메톡시에틸(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0073);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]-2-메틸-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0074);

3-[2-플루오로-3-[[이소프로필(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0075);

5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0076);

5-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0077);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0078);

5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0079);

[0330]

5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[2-플루오로-3-[[2-메톡시에틸(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0080);

5-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-3-[2-플루오로-3-[[2-메톡시에틸(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0081);

5-[2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일]-3-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0082);

3-[3-[[시클로프로필메틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0083);

3-[3-[[시클로프로필메틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0084);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2-플루오로-3-[[2-메톡시에틸(메틸)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0085);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0086);

5-(6-시클로프로필-3-피리딜)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0087);

3,3-디플루오로-N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]아제티딘-1-술폰아미드 (P-0088);

4-[[[(1S)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (P-0089);

N-[3-[5-(4-시아노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0090);

N-[3-[5-(2-시아노피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0091);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0092);

N-[3-[5-(5-시아노-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0093);

N-[2-플루오로-3-[5-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0095);

5-(2-시아노피리미딘-5-일)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0096);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0097);

[0331]

5-(5-시아노-3-피리딜)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0098);

5-(6-시아노-3-피리딜)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0099);

5-(2-시아노피리미딘-5-일)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0100);

5-(5-시아노-3-피리딜)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0101);

5-(6-시아노-3-피리딜)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0102);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0103);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0104);

N-[2-플루오로-3-[5-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0105);

5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0106);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0107);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0108);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0109);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0110);

3-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0111);

3-[3-[[시클로프로필메틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0112);

5-(6-시클로프로필-3-피리딜)-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0113);

5-(6-시클로프로필-3-피리딜)-3-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0114);

3-[3-[[시클로프로필메틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(6-시클로프로필-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0115);

[0332]

3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(프로필)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0116);

[2-플루오로-3-(프로필술폰아미노)페닐]-(5-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메탄 (P-0117);

[2-플루오로-3-(프로필술폰아미노)페닐]-(5-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메탄 (P-0223);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0024);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-피롤리딘-1-일피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0225);

N-[3-[5-(2-(시클로프로필아미노)피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0226);

N-[3-[5-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-00227);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0228);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-이소프로필피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0229);

N-[3-[5-[6-(디메틸아미노)-3-피리딘]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0230);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메틸피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0231);

N-[3-[5-(2-(시클로프로필아미노)피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0232);

5-(2-시클로프로필피리딘-5-일)-3-[2-플루오로-3-[[이소프로필(메틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0233);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-모르폴리노피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드; (P-0235);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-모르폴리노피리딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0236);

5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[3-(디메틸술폰아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0237);

5-(2-시클로프로필피리딘-5-일)-3-[3-(디메틸술폰아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0238);

[0333]

5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0239);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0240);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0241);

[2-플루오로-3-(프로필술파모일아미노)페닐]-[5-(1-메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (P-0242);

1-[4-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복실산 (P-0243);

3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(5-에톡시피라진-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0244);

5-[4-(1-시아노-1-메틸-에틸)페닐]-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0245);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-3,3-디메틸-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0246);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-3-메틸-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0247);

N-[3-[5-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0248);

3-[3-[[시클로프로필(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0249);

[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-[2-플루오로-3-(프로필술파모일아미노)페닐]메타논 (P-0251);

3-[3-[[시클로프로필(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0252);

1-[4-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복사미드 (P-0253);

메틸 1-[4-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복실레이트 (P-0254);

5-[4-(1-시아노-1-메틸-에틸)페닐]-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0255);

5-(2-에톡시피리미딘-5-일)-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0256);

[0334]

에틸 1-[[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]술포모일]피롤리딘-2-카르복실레이트 (P-0257);
 4-[5-[3-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-
 일]피리미딘-2-일]모르폴린 (P-0258);
 4-[3-[3-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-
 일]페닐]모르폴린 (P-0259);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0260);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-[2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0261);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-[2-(4-히드록시-1-피페리딜)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0262);
 3-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-[2-(4-메틸피페라진-1-
 일)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0263);
 tert-부틸 4-[5-[3-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-
 b]피리딘-5-일]피리미딘-2-일]피페라진-1-카르복실레이트 (P-0264);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-[2-(1-히드록시-1-메틸-에틸)티아졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0265);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0266);
 N-[1-[[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-
 페닐]술포모일]피롤리딘-3-일]-N-메틸-아세트아미드 (P-0267);
 3-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-피페라진-1-일)피리미딘-5-일)-
 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0268);
 N-[3-[5-[2-(아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-
 페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0269);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-메톡시티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-
 카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술포아미드 (P-0270);
 (3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-
 페닐]-3-메틸-피롤리딘-1-술포아미드 (P-0271);
 N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-
 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-술포아미드 (P-0272);
 N-[2,4-디플루오로-3-[5-(4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-
 술포아미드 (P-0273);

[0335]

N-[3-(5-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0274);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-[2-(4-히드록시-1-피페리딜)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0275);

5-[3-(1-시아노시클로프로필)페닐]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0276);

5-[2-(아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0277);

N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0279);

N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0280);

N-[2-플루오로-3-[5-(4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0281);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-모르폴리노피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0282);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-플루오로-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0283);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-모르폴리노-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0284);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0285);

N-[3-[5-[2-(시클로부톡시)-4-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0286);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-메톡시-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0287);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0288);

(3S)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0289);

메틸 2-[[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]술파모일]프로파노에이트 (P-0291);

5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0292);

[0336]

3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0293);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-[6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0294);

N-[3-[5-(2-시클로프로필-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0295);

5-시클로부틸-3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0297);

5-시클로프로필-3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0298);

N-[3-[5-(6-아미노피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0299);

5-(4-시아노페닐)-3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0300);

3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0301);

5-[3-(디메틸아미노)페닐]-3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0302);

3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(4-피롤리딘-1-일페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0303);

2-[4-[3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 (P-0304);

2-[4-[3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]-5-(메틸아미노)-1,3,4-티아디아졸 (P-0305);

3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-[5-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0306);

3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0307);

5-[4-(디에틸아미노)페닐]-3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0308);

3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-옥소인돌린-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0309);

3-[5-[3-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-티에닐]-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (P-0310);

[0337]

2-아미노-6-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]퀴나졸린 (P-0311);

N-시클로프로필-5-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카르복스아미드 (P-0312);

2-(디메틸아미노)-6-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]퀴나졸린 (P-0313);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-[4-(1-히드록시시클로프로필)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0314);

5-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]티아졸 (P-0315);

4-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-(1-히드록시-1-메틸-에틸)티아졸 (P-0316);

3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(6-메톡시피리다진-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0317);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(6-모르폴리노피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0318);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0319);

(3S)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-메틸-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0320);

N-[2-플루오로-3-[5-(6-모르폴리노피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0321);

N-[2-플루오로-3-[5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0322);

N-[2-플루오로-3-[5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0324);

N-[2-플루오로-3-[5-(4-메톡시피리미딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0325);

N-[2-플루오로-3-[5-(4-메틸피리미딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0326);

(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0327);

[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-[2,6-디플루오로-3-(메틸술파모일아미노)페닐]메탄 (P-0334);

[0338]

[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-[3-(에틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-페닐]메타논 (P-0335);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2,6-디플루오로-3-(술파모일아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0336);

N-[3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0337);

(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0338);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0339);

5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(2,2-트리플루오로에틸)술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0340);

N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드 (P-0342);

5-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-메톡시-티아졸 (P-0343);

3-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(1H-인다졸-6-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (P-0344);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0345);

N-[3-(5-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-0346);

N-[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]시클로프로판술폰아미드 (P-0347);

1-알릴-N-[3-(5-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로프로판술폰아미드 (P-0348);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]시클로프로판술폰아미드 (P-0349);

N-[2,4-디플루오로-3-[5-(5-메톡시-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]시클로프로판술폰아미드 (P-0350); 및

N-[3-(5-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로프로판술폰아미드 (P-0351);

5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (P-0352);

[0339]

[0340]

일부 실시양태에서, 방법은 상기 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 다른 실시양태에서, 방법은 상기 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 호변이성질체 및 이성질체를 제공한다.

[0341]

본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, BRAF 억제제는 표 B에 열거된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체이다.

[0342]

<표 B>

화합물 번호	명칭 (MS(ESI) [M+H] ⁺)
P-0118	[2-플루오로-3-(페닐술폰아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메탄 (519.1)
P-0119	3-[2-플루오로-3-[[메틸(페닐)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (533.1)
P-0120	[2-플루오로-3-(3-피리딜술폰아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메탄 (520.1)
P-0121	3-[2-플루오로-3-[[메틸(3-피리딜)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (534.1)
P-0122	[2-플루오로-3-(티아졸-5-일술폰아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메탄 (526.1)
P-0123	5-[[2-플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]술폰아미노-메틸-아미노]티아졸 (540.1)
P-0124	[3-(시클로헥실술폰아미노)-2-플루오로-페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메탄 (511.1)
P-0125	3-[3-[[시클로헥실(메틸)술폰아미노]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (525.2)
P-0126	[3-(시클로프로필술폰아미노)-2-플루오로-페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메탄 (483.1)
P-0127	[2-플루오로-3-(테트라히드로피란-4-일술폰아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메탄 (527.1)
P-0128	3-[2-플루오로-3-[[메틸(테트라히드로피란-4-일)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (541.2)

[0343]

P-0129	3-[2-플루오로-3-[[2-플루오로에틸(메틸)술폰모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (503.1)
P-0130	3-[2-플루오로-3-[[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (539.1)
P-0131	3-[2-플루오로-3-[[3-플루오로프로필(메틸)술폰모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (517.1)
P-0132	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[2-메톡시에틸(메틸)술폰모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (441.1)
P-0133	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[3-플루오로프로필(메틸)술폰모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (443.1)
P-0134	3-[2-플루오로-3-[[3-플루오로프로필(메틸)술폰모일]아미노]벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (529.2)
P-0135	3-[2-플루오로-3-[[[1-(메톡시메틸)시클로프로필]-메틸-술폰모일]아미노]벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (553.2)
P-0136	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[[1-(메톡시메틸)시클로프로필]-메틸-술폰모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (467.1)
P-0137	5-클로로-3-[3-[[2-시클로프로필에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (451.1)
P-0138	3-[3-[[2-시클로프로필에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (537.2)
P-0139	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[[1-(히드록시메틸)시클로프로필]-메틸-메틸-술폰모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (467.1)
P-0140	메틸 1-[[[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]술폰모일]-메틸-아미노]메틸시클로프로판카르복실레이트 (495.1)
P-0141	5-클로로-3-[3-[[2-시아노에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (436.1)
P-0142	(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-[2-플루오로-3-(3-메톡시프로필술폰모일아미노)페닐]메탄올 (441.1)
P-0143	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]-4-메틸-피페라진-1-술폰아미드 (452.1)
P-0144	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[[2-히드록시-2-메틸-프로필]-메틸-술폰모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (455.1)

[0344]

P-0145	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-메틸-술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (455.1)
P-0146	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]아세트아미드 (493.1)
P-0147	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-아세트아미드 (511.1)
P-0148	5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2-플루오로-3-[[메틸(옥세탄-3-일)술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (523.1)
P-0149	3-[3-[[시클로부틸(메틸)술폰아미노]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (521.2)
P-0150	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[메틸(테트라히드로푸란-3-일)술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (453.1)
P-0151	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]-3-메톡시-피롤리딘-1-술폰아미드 (453.1)
P-0152	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-술폰아미드 (452.1)
P-0153	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-술폰아미드 (466.1)
P-0154	N-[3-[5-[6-(1-시아노시클로프로필)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (531.2)
P-0155	1-[5-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]시클로프로판카르복사미드 (549.2)
P-0156	1-[5-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]시클로프로판카르복사산 (550.2)
P-0157	1-[4-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복사미드 (548.2)
P-0158	1-[4-[3-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복사산 (548.2)
P-0159	3-[3-(디메틸술폰아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(5-메톡시피라진-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (471.1)
P-0160	5-[5-(디메틸아미노)피라진-2-일]-3-[3-(디메틸술폰아미노)-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (484.2)

[0345]

P-0161	3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(6-메톡시피리다진-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (471.1)
P-0162	4-[5-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리미딘-2-일]모르폴린 (540.2)
P-0163	5-클로로-3-[2-플루오로-3-[[4-플루오로페닐]-메틸-술파모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (477.1)
P-0164	3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(1-메틸피롤-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (442.1)
P-0165	3-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (471.2)
P-0166	5-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]티아졸 (460.1)
P-0167	3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-5-(1-메틸이미다졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (457.1)
P-0168	4-[3-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]옥사졸 (444.1)
P-0169	[2,6-디플루오로-3-(페닐술파모일아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (537.1)
P-0170	3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(페닐)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (551.1)
P-0171	[2,6-디플루오로-3-(3-피리딜술파모일아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (538.1)
P-0172	3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(3-피리딜)술파모일]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (552.1)
P-0173	[2,6-디플루오로-3-(티아졸-5-일술파모일아미노)페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (544.1)
P-0174	5-[[2,4-디플루오로-3-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]술파모일-메틸-아미노]티아졸 (558.1)
P-0175	[3-(시클로헥실술파모일아미노)-2,6-디플루오로-페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (529.1)
P-0176	3-[3-[[시클로헥실(메틸)술파모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (543.2)

[0346]

P-0177	[3-(시클로프로필술폰아미노)-2,6-디플루오로-페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (501.1)
P-0178	[2,6-디플루오로-3-(테트라히드로피란-4-일)술폰아미노]페닐]-[5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]메타논 (545.1)
P-0179	3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(테트라히드로피란-4-일)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (559.1)
P-0180	3-[2,6-디플루오로-3-[[2-플루오로에틸(메틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (521.1)
P-0181	3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (556.1)
P-0182	3-[2,6-디플루오로-3-[[3-플루오로프로필(메틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (534.1)
P-0183	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[[2-메톡시에틸(메틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (458.1)
P-0184	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[[3-플루오로프로필(메틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (561.1)
P-0185	3-[2,6-디플루오로-3-[[3-플루오로프로필(메틸)술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (547.2)
P-0186	3-[2,6-디플루오로-3-[[[1-(메톡시메틸)시클로프로필]-메틸-술폰아미노]아미노]벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (571.2)
P-0187	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[[[1-(메톡시메틸)시클로프로필]-메틸-술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (485.1)
P-0188	5-클로로-3-[3-[[2-시클로프로필에틸(메틸)술폰아미노]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (469.1)
P-0189	3-[3-[[2-시클로프로필에틸(메틸)술폰아미노]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-이소프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (555.2)
P-0190	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[[[1-(히드록시메틸)시클로프로필]-메틸-메틸-술폰아미노]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (485.1)
P-0191	메틸 1-[[[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]술폰아미노]-메틸-아미노]메틸]시클로프로판카르복실레이트 (513.1)
P-0192	5-클로로-3-[3-[[2-시아노에틸(메틸)술폰아미노]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (454.0)

[0347]

P-0193	(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-[2,6-디플루오로-3-(3-메톡시프로필술폰아미노)페닐]메타논 (459.1)
P-0194	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-4-메틸-피페라진-1-술폰아미드 (470.1)
P-0195	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[(2-히드록시-2-메틸-프로필)-메틸-술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (473.1)
P-0196	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-메틸-술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (473.1)
P-0197	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]아제티딘-1-술폰아미드 (511.1)
P-0198	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]-3-플루오로-아제티딘-1-술폰아미드 (529.1)
P-0199	5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(옥세탄-3-일)술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (541.1)
P-0200	3-[3-[[시클로부틸(메틸)술폰아미노]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (539.2)
P-0201	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(테트라히드로푸란-3-일)술폰아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (471.1)
P-0202	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-3-메톡시-피롤리딘-1-술폰아미드 (471.1)
P-0203	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-술폰아미드 (470.1)
P-0204	N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-술폰아미드 (484.1)
P-0205	N-[3-[5-[6-(1-시아노시클로프로필)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (549.1)
P-0206	1-[5-[3-[2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]시클로프로판카르복스아미드 (567.2)
P-0207	1-[5-[3-[2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]시클로프로판카르복실산 (568.1)
P-0208	1-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복스아미드 (566.2)

[0348]

P-0209	1-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폴로아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐]시클로프로판카르복실산 (567.1)
P-0210	3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(5-메톡시피라진-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (489.1)
P-0211	5-[5-(디메틸아미노)피라진-2-일]-3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (502.1)
P-0212	3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(6-메톡시피리다진-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (489.1)
P-0213	4-[5-[3-[3-[[에틸(메틸)술폴모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리미딘-2-일]모르폴린 (558.2)
P-0214	5-클로로-3-[2,6-디플루오로-3-[[4-플루오로페닐]-메틸-술폴모일]아미노]벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (495.0)
P-0215	3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(1-메틸피롤-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (460.1)
P-0216	3-[2,6-디플루오로-3-[[메틸(프로필)술폴모일]아미노]벤조일]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (489.1)
P-0217	5-[3-[3-[[에틸(메틸)술폴모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]티아졸 (478.1)
P-0218	3-[3-[[에틸(메틸)술폴모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-5-(1-메틸이미다졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (475.1)
P-0219	4-[3-[3-[[에틸(메틸)술폴모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]옥사졸 (462.1)
P-0220	6-[3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]퀴놀린 (508.1)
P-0221	6-[3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]퀴나졸린 (509.1)
P-0222	6-[3-[3-(디메틸술폴모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-1,3-벤조티아졸 (514.1)

[0349]

[0350]

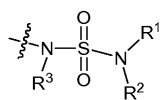
일부 실시양태에서, 방법은 상기 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 다른 실시양태에서, 방법은 상기 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 호변이성질체 및 이성질체를 제공한다.

[0351]

또 다른 측면에서, MAPK 경로 신호전달을 억제 또는 방지하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 세포 내의 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제를 BRAF 억제제와 접촉시키고; 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제와 αC 나선의 C-말단 내의 BRAF 억제제 류신 505 아미노산 잔기의 상호작용을 조절/조정하고, 그로 인해 MAPK 경로 신호전달의 활성화를 억제 또는 방지하는 것을 포함한다. MAPK 경로의 활성화 또는 pERK의 활성화는 또한 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서 억제 또는 방지될 수 있다.

[0352]

본원에 제공된 MAPK 경로 신호전달을 억제/방지하는 방법의 일부 실시양태에서, BRAF 억제제는 화학식



을 갖는 술폴모일아미노 기를 함유하는 분자이며, 상기 식에서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고; R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

일부 실시양태에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에 기재된 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 본원에 제공된 MAPK 경로 신호전달을 억제/방지하는 방법의 특정 실시양태에서, BRAF 억제제는 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물, 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-

3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물이다.

[0353]

본원에 제공된 MAPK 경로 신호전달을 억제/방지하는 방법의 일부 실시양태에서, BRAF-억제제는 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물이다.

[0354]

또 다른 측면에서, 세포에서 EGFR 리간드 발현의 유도를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 세포 내의 돌연변이체 BRAF 키나제를, 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물과, 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 BRAF 키나제의 억제는 EGFR 리간드의 발현을 유도하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 EGFR 리간드 발현의 유도를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 가변기 Y, R³, R⁴, L 및 Z는 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 I의 하위화학식의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0355]

또 다른 측면에서, 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 세포 내의 돌연변이체 BRAF 키나제를, 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물과, 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 BRAF 키나제의 억제는 pERK 키나제의 활성화를 유발하거나 유도하지 않는다. 심지어 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서도 pERK 키나제의 재활성화는 일어나지 않는다. 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I에서, Y는 -N(R¹)(R²)이고, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬이거나, 또는 R¹ 및 R²는 함께 0, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고; R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고; R⁴는 할로젠 또는 수소이고; L은 결합, -C(O)-, -C(S)- 또는 -C[=C(R⁵)(R⁶)]-이고, 여기서 R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 H, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f 또는 R^e로부터 선택된 구성원이거나; 또는 R⁵ 및 R⁶은 함께 0, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; Z는 임의로 치환된 아릴 또는



임의로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 경우에서, 가변기 R¹, R², R³, R⁴, L 및 Z는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 상호작용하여 pERK 활성화를 억제한다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는, 예를 들어, -N(R¹)(R²) 모이어티를 통해 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉한다.

[0356]

또 다른 측면에서, 대상체에서 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 대상체에게 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의

하위화합식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I에서, Y는 $-N(R^1)(R^2)$ 이며, 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 0, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고; R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^4 는 할로겐 또는 수소이고; L은 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C[=C(R^5)(R^6)]-$ 이고, 여기서 R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f 또는 R^g 로부터 선택된 구성원이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 함께 0, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, BRAF 키나제의 억제제는 pERK 키나제의 활성화를 유발하지 않는다. 심지어 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서도 pERK 키나제의 재활성화가 일어나지 않는다. 일부 실시양태에서, Z는 임의로 치환된



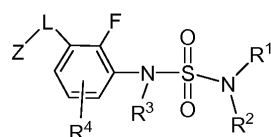
코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 경우에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L 및 Z는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 상호작용하여 pERK 활성화를 억제한다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는, 예를 들어, $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 모이어티를 통해 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉한다.

[0357]

또 다른 측면에서, 예를 들어 MPAK 경로에서, 돌연변이체 BRAF^{V600} 단백질 키나제의 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 BRAF^{V600} 돌연변이체를 화학식 I' 또는 I의 BRAF 억제제 또는 화학식 I의 임의의 하위화합식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화합식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 돌연변이체 BRAF^{V600} 키나제의 억제는 pERK의 활성화를 유발하거나 유도하지 않는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF^{V600} 단백질 키나제의 활성을 억제하는 것은 BRAF 키나제 억제제의 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 기와 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기의 상호작용을 조절함으로써 달성할 수 있다. 예를 들어, BRAF 억제제는, 예를 들어 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 기를 통해 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉할 수 있다. RAF 키나제를 함유하는 세포는 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 BRAF^{V600} 단백질을 하기 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0358]

<화학식 I>



[0359]

[0360]

상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴이고, 시클로알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 0, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클

로알킬 고리를 형성하고; R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^4 는 할로젠 또는 수소이고; L은 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C[=C(R^5)(R^6)]-$ 이고, 여기서 R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f 또는 R^g 로부터 선택된 구성원이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤



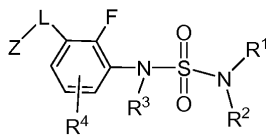
테로아릴이다. 일부 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 경우에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L 및 Z는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0361]

또 다른 측면에서, 대상체에서 돌연변이체 BRAF^{V600}의 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I' 또는 I의 BRAF 억제제 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 돌연변이체 BRAFV⁶⁰⁰ 키나제의 억제는 pERK의 활성화를 유발하거나 유도하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 하기 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 BRAF 키나제의 억제는 pERK 키나제의 활성화를 유발하지 않는다.

[0362]

<화학식 I>



[0363]

[0364]

상기 식에서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고; R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^4 는 할로젠 또는 수소이고; L은 결합, $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C[=C(R^5)(R^6)]-$ 이고, 여기서 R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f 또는 R^g 로부터 선택된 구성원이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 심지어 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서도 pERK 키나제의 재



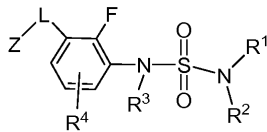
활성화가 일어나지 않는다. 일부 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 경우에서, 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L 및 Z는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 상호작용하여 pERK 활성화를 억제한다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는, 예를 들어 $-N(R^1)(R^2)$ 또는 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 모이어티를 통해, αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉할 수 있다.

[0365]

또 다른 측면에서, 본원에 기재된 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 전이성 흑색종, 갑상선암, 결장직장암, 폐암 또는 난소암을 포함한다. 방법은 이러한 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I' 또는 I의 BRAF 억제제 또는 화학식 I

의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 돌연변이체 BRAF^{V600} 키나제의 억제제는 pERK의 활성화를 유발하거나 유도하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 하기 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 BRAF 키나제의 억제제는 pERK 키나제의 활성화를 유발하지 않는다.

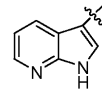
[0366] <화학식 I>



[0367]

[0368] 상기 식에서 R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬이거나, 또는 R¹ 및 R²는 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고; R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고; R⁴는 할로젠 또는 수소이고; L은 결합, -C(O)-, -C(S)- 또는 -C[=C(R⁵)(R⁶)]-이고, 여기서 R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 H, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f 또는 R^g로부터 선택된 구성원이거나; 또는 R⁵ 및 R⁶은 함께 O, N 또는 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 여기서 N 및 S는 임의로 산화되고; Z는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0369] 심지어 RAS 돌연변이 또는 상류 수용체 티로신 키나제 활성화를 갖는 세포에서도 pERK 키나제의 재활성화는 일



어나지 않는다. 일부 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 코어 이외의 것이고, 여기서 파상선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 경우에서, 가변기 R¹, R², R³, R⁴, L 및 Z는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는 αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 상호작용하여 pERK 활성화를 억제한다. 일부 경우에서, BRAF 억제제는, 예를 들어 -N(R¹)(R²) 또는 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) 모이어티를 통해, αC 나선의 C-말단 내의 류신 505 아미노산 잔기와 직접 접촉할 수 있다.

[0370] 본원에 제공된 임의의 방법에서, 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제는 V600 아미노산 치환, L505 아미노산 치환 또는 그의 조합을 코딩하는 돌연변이를 가질 수 있다. 예시적인 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600A}, BRAF^{V600M}, BRAF^{V600R}, BRAF^{V600E}, BRAF^{V600K}, BRAF^{V600G} 또는 BRAF^{L505H} 또는 그의 조합을 포함한다. 한 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 V600E 아미노산 치환을 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 V600K 아미노산 치환을 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 V600 아미노산 치환을 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 V600 및 L505 치환을 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600E} 및 BRAF^{L505H} 돌연변이를 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600K} 및 BRAF^{L505H} 돌연변이를 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600A} 및 BRAF^{L505H} 돌연변이를 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600M} 및 BRAF^{L505H} 돌연변이를 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600R} 및 BRAF^{L505H} 돌연변이를 갖는다. 또 다른 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600G} 및 BRAF^{L505H} 돌연변이를 갖는다.

[0371] 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그

의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화합물, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물은 일반적으로 허용되는 RAF 키나제 활성 검정에서 결정시에 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만 또는 1 nM 미만의 IC₅₀을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 다른 단백질 키나제와 비교하여 선택적이고 (즉 대등하게 평가된 또 다른 키나제에 대한 IC₅₀을 RAF 키나제에 대한 IC₅₀으로 나눈 비가 >20, 또한 >30, 또한 >40, 또한 >50, 또한 >60, 또한 >70, 또한 >80, 또한 >90, 또한 >100임), 여기서 다른 단백질 키나제는 야생형 BRAF 및 C-raf 키나제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0372]

일부 실시양태에서, 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화합물의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화합물, 예를 들어, 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물은, 일반적으로 허용되는 RAF 키나제 활성 검정에서 결정시에 1 μM 미만, 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만, 또는 1 nM 미만의 IC₅₀을 갖는 돌연변이체 BRAF^{V600K/L505H} 또는 BRAF^{V600E/L505H}의 강력한 억제제이다.

[0373]

유기 합성 기술

[0374]

잠재적 조절제의 구축을 용이하게 하기 위한 광범위한 유기 합성 기술이 관련 기술분야에 존재한다. 다수의 이들 유기 합성 방법은 통상의 기술자에 의해 이용되는 표준 참고문헌 자료에 상세히 기재되어 있다. 이러한 참고문헌의 한 예는 문헌 [March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill]이다. 따라서, 키나제 기능의 잠재적 조절제를 합성하는데 유용한 기술은 유기 화학 합성 분야의 통상의 기술자에게 용이하게 입수가능하다.

[0375]

대안적 화합물 형태 또는 유도체

[0376]

본원에 고려된 화합물은 일반 화학식 및 구체적인 화합물 둘 다를 참조로 하여 기재된다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 다수의 상이한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있으며, 모두는 본 개시내용의 범주 내에 있다. 대안적인 형태 또는 유도체는, 예를 들어 (a) 전구약물, 및 활성 대사물 (b) 호변이성질체, 이성질체 (입체이성질체 및 위치이성질체 포함), 및 라세미 혼합물 (c) 제약상 허용되는 염 및 (d) 상이한 결정 형태, 다형성 또는 무정형 고체, 예컨대 그의 수화물 및 용매화물을 포함하는 고체 형태, 및 다른 형태를 포함한다.

[0377]

(a) 전구약물 및 대사물

[0378]

본원에 기재된 본 발명의 화학식 및 화합물 이외에도, 본 개시내용은 또한 전구약물 (일반적으로 제약상 허용되는 전구약물), 활성 대사 유도체 (활성 대사물) 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0379]

전구약물은 생리학적 조건 하에 대사되는 경우에 또는 가용매분해에 의해 전환되는 경우에, 목적하는 활성 화합물을 생성하는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 전구약물은 비제한적으로 활성 화합물의 에스테르, 아마이드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 전형적으로, 전구약물은 불활성이거나, 또는 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 하나 이상의 유리한 취급, 투여, 및/또는 대사 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르이고; 대사분해 동안, 에스테르기는 절단되어 활성 약물을 생성한다. 에스테르는, 예를 들어, 카르복실산 기의 에스테르, 또는 티올, 알콜 또는 페놀 기의 S-아실 또는 O-아실 유도체를 포함한다. 이와 관련하여, 통상의 예는 카르복실산의 알킬 에스테르이다. 전구약물은 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 고리의 1-위치 또는 본원에 기재된 화합물의 술폰아마이드 기의 질소와 같은 화합물의 -NH 기가 아실화를 겪은 것인 변이체를 또한 포함할 수 있으며, 여기서 아실 기의 절단은 활성 약물의 유리 -NH 기를 제공한다. 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물을 생성하거나, 또는 화합물은 추가의 화학 반응을 진행하여 활성 화합물을 생성할 수 있다. 전구약물은 단일 단계에서 전구약물 형태로부터 활성 형태로 진행될 수 있거나, 또는 그 자체가 활성을 가질 수 있거나 불활성일 수 있는 하나 이상의 중간체

형태를 가질 수 있다.

- [0380] 문헌 [The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)]에 기재된 바와 같이, 전구약물은 개념상 2개의 비-배타적 카테고리, 생체전구체 전구약물 및 담체 전구약물로 구분될 수 있다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은, 불활성이거나 또는 상응하는 활성 약물 화합물과 비교하여 낮은 활성을 갖고 1개 이상의 보호기를 함유하고 대사 또는 가용매분해에 의해 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 산물 둘 다는 허용가능하게 낮은 독성을 가져야 한다. 전형적으로, 활성 약물 화합물의 형성은 하기 유형 중 하나의 대사 과정 또는 반응을 포함한다:
- [0381] 산화 반응: 산화 반응은 비제한적으로 알콜, 카르보닐 및 산 관능기의 산화, 지방족 탄소의 히드록실화, 지환족 탄소 원자의 히드록실화, 방향족 탄소 원자의 산화, 탄소-탄소 이중 결합의 산화, 질소-함유 관능기의 산화, 규소, 인, 비소 및 황의 산화, 산화성 N-탈알킬화, 산화성 O- 및 S-탈알킬화, 산화성 탈아미노화와 같은 반응, 뿐만 아니라 기타 산화성 반응에 의해 예시된다.
- [0382] 환원 반응: 환원 반응은 비제한적으로 카르보닐 관능기의 환원, 알콜 관능기 및 탄소-탄소 이중 결합의 환원, 질소-함유 관능기의 환원과 같은 반응, 및 다른 환원 반응에 의해 예시된다.
- [0383] 산화 상태에 변화가 없는 반응: 산화 상태에 변화가 없는 반응은 비제한적으로 에스테르 및 에테르의 가수분해, 탄소-질소 단일 결합의 가수분해성 절단, 비-방향족 헤테로고리의 가수분해성 절단, 다중 결합에서의 수화 및 탈수화, 탈수화 반응으로부터 생성된 새로운 원자 결합, 가수분해성 탈할로겐화, 수소 할라이드 분자의 제거, 및 기타 이러한 반응에 의해 예시된다.
- [0384] 담체 전구약물은, 예를 들어 흡수 및/또는 작용 부위(들)로의 국부 전달을 개선하는 수송 모이어티를 함유하는 약물 화합물이다. 바람직하게는 이러한 담체 전구약물에 대해, 약물 모이어티와 수송 모이어티 사이의 연결은 공유 결합이고, 전구약물은 불활성이거나 또는 약물 화합물보다 덜 활성이고, 전구약물 및 임의의 방출 수송 모이어티는 허용가능하게 비-독성이다. 수송 모이어티가 흡수를 증진시키는 것으로 의도된 전구약물에 대해, 전형적으로 수송 모이어티의 방출은 신속해야 한다. 다른 경우에서, 서방성을 제공하는 모이어티, 예를 들어 특정 중합체 또는 다른 모이어티, 예컨대 시클로덱스트린을 이용하는 것이 바람직하다. (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 쉹(Cheng) 등의 미국 특허 공개 번호 20040077595 참조). 이러한 담체 전구약물은 경구로 투여된 약물에 대해 종종 유리하다. 일부 경우에서, 수송 모이어티는 약물의 표적화 전달을 제공하고, 예를 들어 약물은 항체 또는 항체 단편과 접합될 수 있다. 담체 전구약물은 예를 들어 하기 특성 중 하나 이상을 향상시키기 위해 사용될 수 있다: 상승된 친지성, 약리학적 효과의 상승된 지속 기간, 상승된 부위 특이성, 감소된 독성 및 유해 반응, 및/또는 약물 제제의 향상 (예를 들어, 안정성, 수용해도, 바람직하지 않은 감각수용성 또는 생리화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친지성은 히드록실 기와 친지성 카르복실산의 에스테르화, 또는 카르복실산 기와 알콜, 예를 들어 지방족 알콜의 에스테르화에 의해 증가될 수 있다. 상기 문헌 [Wermuth].
- [0385] 대사물, 예를 들어 활성 대사물은 상기 기재된 바와 같은 전구약물, 예를 들어 생체전구체 전구약물과 중복된다. 따라서, 이러한 대사물은 약리학적 활성 화합물, 또는 대상체의 체내에서 대사 과정으로부터 생성되는 유도체인 약리학적 활성 화합물로 추가로 대사하는 화합물이다. 이들 중에서, 활성 대사물은 이러한 약리학적 활성 유도체 화합물이다. 전구약물의 경우에, 전구약물 화합물은 일반적으로 불활성이거나 또는 대사 산물보다 낮은 활성이다. 활성 대사물의 경우에, 모 화합물은 활성 화합물일 수 있거나 불활성 전구약물일 수 있다. 예를 들어, 일부 화합물에서, 1개 이상의 알콕시 기는 약리학적 활성을 유지하면서 히드록실 기로 대사될 수 있고/거나 카르복실 기는 에스테르화, 예를 들어 글루쿠로니드화될 수 있다. 일부 경우에서, 하나 초과 의 대사물이 존재할 수 있으며, 여기서 중간체 대사물(들)은 추가로 대사되어 활성 대사물을 제공한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 대사 글루쿠로니드화로부터 생성된 유도체 화합물은 불활성 또는 저활성일 수 있고, 추가로 대사되어 활성 대사물을 제공할 수 있다.
- [0386] 화합물의 대사물은 관련 기술분야에 공지된 상용 기술을 사용하여 확인될 수 있고, 그의 활성은 본원에 기재된 것들과 같은 시험을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Shan et al., 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; Wermuth, 상기 문헌]을 참조한다.
- [0387] (b) 호변이성질체, 입체이성질체, 및 위치이성질체
- [0388] 일부 화합물이 호변이성질현상을 나타낼 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 경우에, 본원에 제공된 화학식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단지 1종만을 명백히 도시한다. 따라서 본원에 제공된 화학식이 도시된 화합물의

임의의 호변이성질체 형태를 나타내는 것으로 의도되고, 단지 화학식의 도면에 의해 도시된 구체적 호변이성질체 형태에만 제한되지는 않는 것으로 이해된다.

[0389]

마찬가지로, 본원에 개시된 화합물 중 일부는 입체이성질체, 즉 원자의 공간적 배향은 상이하지만 공유적으로 결합된 원자의 동일한 원자 연결성을 갖는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 광학 입체이성질체일 수 있고, 따라서, 2중 이상의 입체이성질체 형태 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 단일 입체이성질체 (즉, 본질적으로 다른 입체이성질체가 없음), 라세미체, 및/또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 또 다른 예로서, 입체이성질체는 기하 이성질체, 예컨대 이중 결합의 인접한 탄소 상의 치환기의 시스- 또는 트랜스- 배향을 포함한다. 모든 이러한 단일 입체이성질체, 라세미체 및 그의 혼합물은 본 개시내용의 범주 내인 것으로 의도된다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 이러한 입체이성질체 형태는 본원에 제공된 화학식 내에 포함된다.

[0390]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 키랄 화합물은 적어도 80% (60% 거울상이성질체 과잉률 ("e.e.") 또는 부분 입체이성질체 과잉률 ("d.e.")), 또는 적어도 85% (70% e.e. 또는 d.e.), 90% (80% e.e. 또는 d.e.), 95% (90% e.e. 또는 d.e.), 97.5% (95% e.e. 또는 d.e.), 또는 99% (98% e.e. 또는 d.e.)의 단일 이성질체를 함유하는 형태이다. 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같이, 1개의 키랄 중심을 갖는 광학적으로 순수한 화합물은 2중의 가능한 거울상이성질체 중 1종으로 본질적으로 이루어진 것 (즉, 거울상이성질체적으로 순수함)이고, 1개 초과인 키랄 중심을 갖는 광학적으로 순수한 화합물은 부분입체이성질체적으로 순수한 것 및 거울상이성질체적으로 순수한 것 둘 다이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 광학적으로 순수한 형태로 존재하며, 이러한 광학적으로 순수한 형태는 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어, 재결정화 기술, 키랄 합성 기술 (광학적으로 순수한 출발 물질로부터의 합성 포함), 및 키랄 칼럼을 사용한 크로마토그래피 분리)에 의해 제조 및/또는 분리된다.

[0391]

(c) 제약상 허용되는 염

[0392]

달리 명시되지 않는 한, 본원의 화합물의 명세서는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 따라서, 본원에 기재되고 임의의 청구항에 언급된 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 염으로서 제제화될 수 있다. 고려되는 제약상 허용되는 염 형태는 비제한적으로 모노, 비스, 트리스, 테트라키스 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 이들이 투여되는 양 및 농도에서 비-독성이다. 이러한 염의 제제는 그의 생리학적 효과를 발휘하는 것을 방해하지 않으면서 화합물의 물리적 특징을 변경함으로써 약리학적으로 용이하게 할 수 있다. 물리적 특성에서의 유용한 변경은 용점을 저하시켜 경점막 투여를 용이하게 하고, 용해도를 증가시켜 보다 더 높은 농도의 약물 투여를 용이하게 하는 것을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 충분히 산성이거나, 충분히 염기성이거나, 또는 이들 둘 다인 관능기를 보유할 수 있고, 따라서 임의의 수 많은 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다.

[0393]

제약상 허용되는 염은 산 부가염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 히드로클로라이드, 아세테이트, 페닐아세테이트, 아크릴레이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 2-페녹시벤조에이트, 2-아세톡시벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 비카르보네이트, 부탄-1,4 디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 신나메이트, 시트레이트, 데카노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글루카레이트, 글루쿠로네이트, 글루코스-6-포스페이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 감마-히드록시부티레이트, 페닐부티레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 메틸말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 이소니코티네이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 오르토포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 2-포스포글리세레이트, 3-포스포글리세레이트, 프탈레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 프로피올레이트, 피루베이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 4-아미노살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 수베레이트, 숙시네이트, 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 술파메이트, 술포네이트, 벤젠술포네이트 (즉, 베실레이트), 에탄술포네이트 (즉, 에실레이트), 에탄-1,2-디술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트 (즉, 이세티오네이트), 메탄술포네이트 (즉, 메실레이트), 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트 (즉, 나프실레이트), 프로판술포네이트, p-톨루엔술포네이트 (즉, 토실레이트), 크실렌술포네이트, 시클로헥실술파메이트, 타르트레이트 및 트리플루오로아세테이트를 함유하는 것들을 포함한다. 이들 제약상 허용되는 산 부가염은 적절한 상용하는 산을 사용하여 제조될 수

있다.

[0394] 산성 관능기, 예컨대 카르복실산 또는 페놀이 존재하는 경우에, 제약상 허용되는 염은 또한 염기 부가염, 예컨대 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, t-부틸아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 메글루민, 히드록시에틸피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연, 암모늄, 및 모노-, 디- 또는 트리-알킬아민 (예를 들어, 디에틸아민)을 함유하는 것들, 또는 아미노산, 예컨대 L-히스티딘, L-글리신, L-리신 및 L-아르기닌으로부터 유도된 염을 또한 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995]을 참조한다. 이들 제약상 허용되는 염기 부가염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조될 수 있다.

[0395] 제약상 허용되는 염은 표준 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 유리-염기 형태의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 적절한 산을 함유하는 수성 또는 수성-알콜 용액 중에 용해시킨 다음, 용액을 증발시킴으로써 단리시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 염은 유리 염기 및 산을 유기 용매 중에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 특정한 화합물이 산인 경우에, 목적하는 제약상 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 산을 적절한 무기 또는 유기 염기로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0396] (d) 다른 화합물 형태

[0397] 고체인 작용제의 경우에, 화합물 및 염은 상이한 결정 또는 다형체 형태로 존재할 수 있거나, 또는 공-결정으로서 제제화될 수 있거나, 또는 무정형 형태로 존재할 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합 (예를 들어, 부분적으로 결정질, 부분적으로 무정형, 또는 다형체의 혼합물)일 수 있음이 통상의 기술자에 의해 이해되고, 이들 모두는 본 개시내용의 범주 및 명시된 화학식 내에 있는 것으로 의도된다. 염이 산/염기 첨가에 의해 형성되며, 즉 관심 화합물의 유리 염기 또는 유리 산이 각각 상응하는 부가 염기 또는 부가 산과 산/염기 반응을 형성하여 이온 전하 상호작용을 발생시키는 반면, 공-결정은 중성 화합물 사이에 형성되는 새로운 화학 종이고, 화합물 및 추가의 분자 종이 동일한 결정 구조로 생성된다.

[0398] 일부 경우에서, 본원에 개시된 화합물은 염기 부가염, 예컨대 암모늄, 디에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 디에탄올아민, t-부틸아민, 피페라진, 메글루민; 산 부가염, 예컨대 아세테이트, 아세틸살리실레이트, 베실레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루타레이트, 히드로클로라이드, 말레이트, 메실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르trate이트, 티오시아네이트 및 토실레이트; 및 아미노산, 예컨대 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린을 비롯한 산 또는 염기와 복합체화된다. 본원에 개시된 화합물을 산 또는 염기와 조합하는데 있어서, 결정질 물질, 예컨대 전형적인 염 또는 공-결정보다 무정형 복합체가 바람직하게 형성된다. 일부 경우에서, 복합체의 무정형 형태는 산 또는 염기와 혼합된 모 화합물의 분무-건조, 기계화학적 방법, 예컨대 롤러 압축, 또는 마이크로웨이브 조사와 같은 추가의 가공에 의해 용이해진다. 이러한 방법은 복합체의 무정형 성질을 추가로 안정화시키는 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 및 메타크릴산 공중합체 (예를 들어, 유드라짓(Eudragit)® L100-55)를 포함하나 이에 제한되지 않는 이온성 및/또는 비-이온성 중합체 시스템의 첨가를 또한 포함할 수 있다. 이러한 무정형 복합체는 여러 이점을 제공한다. 예를 들어, 유리 염기에 관한 용융 온도를 저하시키는 것은 화합물의 생물제약 특성을 추가로 개선시키기 위한 추가의 가공, 예컨대 고온 용융 압출을 용이하게 한다. 또한, 무정형 복합체는 부서지기 쉬우며, 이는 고체를 캡슐 또는 정제 형태로 로딩하기 위한 개선된 압축성을 제공한다.

[0399] 추가로, 화학식은 확인된 구조의 수화 또는 용매화 뿐만 아니라 비수화 또는 비용매화 형태를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 제시된 화합물은 수화 형태 및 비수화 형태 둘 다를 포함한다. 용매화물의 다른 예는 적합한 용매, 예컨대 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸 술폰, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민과 조합된 구조를 포함한다.

[0400] IV. 제제화 및 투여

[0401] 또 다른 측면에서, 일부 실시양태는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 예시적 실시양태는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제약 제제를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물은 임의의 화학식 I 및 Ia 내지 In을 갖는다.

[0402] 방법 및 화합물은 전형적으로 인간 대상체를 위한 요법에 사용될 것이다. 그러나, 이들은 또한 다른 동물 대상

제에서 유사하거나 동일한 적응증을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 주사 (즉, 정맥내, 복강내, 피하 및 근육내를 비롯한 비경구), 경구, 경피, 경점막, 직장 또는 흡입제를 비롯한 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 이러한 투여 형태는 화합물이 표적 세포에 도달하도록 해야 한다. 다른 인자가 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 화합물 또는 조성물이 그의 효과를 발휘하는 것을 지연시키는 독성 및 투여 형태와 같은 고려사항을 포함한다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005] (이로써 본원에 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.

[0403]

일부 실시양태에서, 조성물은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 예컨대 충전제, 결합제, 붕해제, 활택제, 운활제, 착물화제, 가용화제, 및 계면활성제를 포함할 것이며, 이는 특정 경로에 의한 화합물의 투여를 용이하게 하기 위해 선택될 수 있다. 담체의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 예컨대 락토스, 글루코스 또는 수크로스, 전분의 유형, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 지질, 리포솜, 나노입자 등을 포함한다. 담체는, 예를 들어 주사용수 (WFI)의 멸균 용액, 염수 용액, 텍스트로스 용액, 헵크 용액, 링거액, 식물성 오일, 미네랄 오일, 동물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 액상 파라핀 등을 비롯한, 용매로서 또는 현탁액을 위한 생리학상 상용성인 액체를 또한 포함한다. 부형제는, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소, 실리카 겔, 활석, 규산마그네슘, 규산칼슘, 소듐 알루미늄실리케이트, 삼규산마그네슘, 분말화 셀룰로스, 거대결정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 벤조산나트륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 스테아르산, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 실로이드, 스테아로웨이트 C, 산화마그네슘, 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화 식물성 오일, 수소화 목화씨 오일, 캐스터씨 오일, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG 4000-8000), 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴록사머, 포비돈, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 알긴산, 카세인, 메타크릴산 디비닐벤젠 공중합체, 나트륨 도큐세이트, 시클로텍스트린 (예를 들어, 2-히드록시프로필-.델타.-시클로텍스트린), 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 80), 세트리미드, TPGS (d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 폴리에틸렌 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜의 디-지방산 에스테르, 또는 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 트윈(Tween)®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 지방산, 예컨대 올레인산, 스테아르산 또는 팔미트산으로부터의 소르비탄 지방산 에스테르, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 말토스, 락토스, 락토스 1수화물 또는 분무 건조된 락토스, 수크로스, 프룩토스, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 텍스트레이트, 텍스트란, 텍스트린, 텍스트로스, 셀룰로스 아세테이트, 말토텍스트린, 시메티콘, 폴리텍스트로센, 키토산, 젤라틴, HPMC (히드록시프로필 메틸 셀룰로스), HPC (히드록시프로필 셀룰로스), 히드록시에틸 셀룰로스 등을 또한 포함할 수 있다.

[0404]

제약 제제는 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 치료할 상태, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 보다 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg의 본원에 기재된 화합물 (유리-염기, 용매화물 (수화물 포함) 또는 염으로서 임의의 형태로)을 함유할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의 1일 용량, 1주 용량, 1개월 용량, 하위-용량 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것들이다. 또한, 이러한 제약 제제는 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0405]

제약 제제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (캡슐, 정제, 액체-충전 캡슐, 붕해 정제, 즉시, 지연 및 제어 방출 정제, 경구 스트립, 용액, 시럽, 협측 및 설하 포함), 직장, 비강, 흡입, 국소 (경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의한 투여에 적합화될 수 있다. 이러한 제제는 제약 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 활성 성분을 담체(들), 부형제(들) 또는 희석제와 회합시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 제약 제제에 사용되는 담체, 부형제 또는 희석제는 "비-독성"이며, 이는 제약 조성물 중에 전달된 양으로 소비되는 경우에 안전한 것으로 간주된다는 것을 의미하고, "불활성"이며, 이는 활성 성분과 반응하지 않거나 또는 활성 성분의 치료 활성에 대해 바람직하지 않은 효과를 발생시키지 않는다는 것을 의미한다.

[0405]

일부 실시양태에서, 경구 투여가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제약 제제는, 통상의 경구 투여 형태, 예컨대 이산 단위 캡슐, 정제 및 액체 제제, 예컨대 시럽, 엘릭시르 및 농축 액적으로 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 고체 부형제와 조합되고, 임의로 생성 혼합물은 분쇄되고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여, 예를 들어 정제, 코팅 정제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 용액 (예를 들어,

수성, 알콜성 또는 유성 용액) 등을 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히 충전제, 예컨대 락토스, 글루코스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당; 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스(CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈); 식물 및 동물성 오일, 예컨대 해바라기 오일, 올리브 오일 또는 대두 오일을 비롯한 유성 부형제이다. 경구 투여량 제제는 봉해제, 예컨대 가교 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨; 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘; 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨; 감미제, 예컨대 수크로스, 프룩토스, 락토스, 또는 아스파탐; 천연 또는 인공 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일, 또는 체리 향미제; 또는 상이한 용량 또는 조합물, 예컨대 단위 투여량의 확인 또는 특성화를 위해 사용될 수 있는 염료 또는 안료를 또한 함유할 수 있다. 적합한 코팅을 갖는 당의정 코어가 또한 제공된다. 이 목적을 위해, 농축 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 임의로, 예를 들어 아라비아검, 활석, 폴리-비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다. 경구 유체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르는 제시된 양이 미리 결정된 양의 화합물을 함유하도록 하는 투여 단위 형태로 제조될 수 있다.

[0407]

경구로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 ("젤캡"), 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질, 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 또는 현탁될 수 있다.

[0408]

일부 실시양태에서, 예를 들어 근육내, 정맥내, 복강내, 및/또는 피하의 주사(비경구 투여)가 사용될 수 있다. 본원에 기재된 주사용 화합물은 멸균 액체 용액, 바람직하게는 생리학상 상용성 완충제 또는 용액, 예컨대 염수 용액, 헵크 용액 또는 링거액 중에서 제제화될 수 있다. 분산액은 비-수성 용액, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 식물성 오일 중에서 또한 제조될 수 있다. 용액은 보존제, 예컨대 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등을 또한 함유할 수 있다. 또한, 상기 화합물은, 예를 들어 동결건조된 형태를 포함하는 고체 형태로 제제화되어, 사용 전에 재용해 또는 현탁될 수 있다. 상기 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결 건조) 상태로 보관될 수 있다.

[0409]

일부 실시양태에서, 경점막, 국소 또는 경피 투여가 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 이러한 제제에서, 침투하고자 하는 장벽에 적절한 침투제가 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 경점막 투여를 위해 담즙 염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 또한, 세제를 사용하여 투과를 용이하게 할 수 있다. 경점막 투여는, 예를 들어 비강 스프레이 또는 좌제(직장 또는 질)를 통할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 국소 투여용 조성물은 관련 기술분야에 공지된 적절한 담체를 선택함으로써 오일, 크림, 로션, 연고 등으로서 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 식물성 또는 미네랄 오일, 백색 페트롤라툼(백색 연질 파라핀), 분지쇄 지방 또는 오일, 동물 지방 및 고분자량 알콜(C_{12} 초과)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체는 활성 성분이 가용성이 되도록 선택된다. 유화제, 안정화제, 합습제 및 항산화제 뿐만 아니라 원하는 경우에 색상을 부여하는 착용제 또는 향료를 또한 포함할 수 있다. 국소 적용을 위한 크림은 바람직하게는 미네랄 오일, 자기-유화 밀랍 및 물의 혼합물로부터 제제화되고, 여기서 혼합물 내에 소량의 용매(예를 들어, 오일) 중에 용해된 활성 성분이 혼합된다. 추가로, 경피에 의한 투여는 활성 성분 및 임의로 관련 기술분야에 공지된 하나 이상의 담체 또는 희석제로 혼합된 경피 패치 또는 드레싱, 예컨대 붕대를 포함할 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서는, 투여량은 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적인 것보다는 연속적인 것이다.

[0410]

일부 실시양태에서, 화합물은 흡입제로서 투여된다. 본원에 기재된 화합물은 건조 분말 또는 적합한 용액, 현탁액 또는 에어로졸로서 제제화될 수 있다. 분말 및 용액은 관련 기술분야에 공지된 적합한 첨가제로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 분말은 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 전분을 포함할 수 있고, 용액은 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올, 염화나트륨, 및 다른 첨가제, 예컨대 산, 알칼리 및 완충제 염을 포함할 수 있다. 이러한 용액 또는 현탁액은 스프레이, 펌프, 아토마이저, 또는 네블라이저 등을 통해 흡입함으로써 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 또한 다른 흡입 요법, 예를 들어 코르티코스테로이드, 예컨대 플루티카손 프로프리오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토니드, 부데소니드, 및 모메타손 푸로에이트; 베타 효능제, 예컨대 알부테롤, 살메테롤, 및 포르모테롤; 항콜린제, 예컨대 이프라트로프륨 브로마이드 또는

티오토로피움; 혈관확장제, 예컨대 트레프로스티날 및 일로프로스트; 효소, 예컨대 DNAase; 치료 단백질; 이뮤노글로블린 항체; 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 단일 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA, siRNA; 항생제, 예컨대 토브라마이신; 무스카린성 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 시토키인 길항제; 프로테아제 억제제; 크로몰린 소듐; 네도크릴 소듐; 및 크로모글리크산나트륨과 조합으로 사용될 수 있다.

[0411] 투여될 다양한 화합물의 양은 화합물 활성 (시험관내, 예를 들어 화합물 IC₅₀ vs. 표적, 또는 동물 효능 모델에서의 생체내 활성), 동물 모델에서의 약동학적 결과 (예를 들어, 생물학적 반감기 또는 생체이용률), 대상체의 연령, 크기, 및 체중, 및 대상체와 연관된 장애와 같은 인자를 고려하여 표준 절차에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 다른 인자의 중요성은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 용량은 치료할 대상체의 약 0.01 내지 50 mg/kg, 또한 약 0.1 내지 20 mg/kg 범위일 것이다. 다중 용량이 사용될 수 있다.

[0412] 본원에 기재된 화합물은 또한 동일한 질환을 치료하기 위한 다른 요법과 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 조합 사용은 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 상이한 시간에 투여하거나, 또는 화합물과 하나 이상의 다른 요법을 공-투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여량은 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의해, 조합으로 사용된 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 다른 치료제에 대해 변경할 수 있으며, 예를 들어 단독으로 사용된 화합물 또는 요법에 비해 투여되는 양을 감소시킬 수 있다.

[0413] 조합 사용은 다른 요법, 약물, 의료 절차 등과 함께 사용하는 것을 포함하며, 여기서 다른 요법 또는 절차는 본원에 기재된 화합물과 상이한 시간에 (예를 들어, 단시간 내에, 예컨대 수시간 (예를 들어, 1, 2, 3, 4-24시간) 내에, 또는 장시간 (예를 들어, 1-2일, 2-4일, 4-7일, 1-4주) 내에), 또는 본원에 기재된 화합물과 동일한 시간에 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 조합 사용은 또한, 다른 요법 또는 절차 전 또는 후에 단시간 또는 장시간 내에 투여되는 본원에 기재된 화합물과 함께, 1회 또는 드물게 투여되는 요법 또는 의료 절차, 예컨대 수술을 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일한 투여 경로에 의해 전달되는, 본원에 기재된 화합물 및 하나 이상의 다른 약물 요법의 전달을 제공한다. 임의의 투여 경로에 대한 조합 사용은, 2종의 화합물이 투여되는 경우에 그의 치료 활성을 유지하는 방식으로 화학적으로 연결되어 있는 제제를 포함하는 임의의 제제 중에서 동일한 투여 경로에 의해 함께 전달되는, 본원에 기재된 화합물 및 하나 이상의 다른 약물 요법의 전달을 포함한다. 한 측면에서, 다른 약물 요법은 본원에 기재된 화합물과 공-투여될 수 있다. 공-투여에 의한 조합 사용은 공-제제 또는 화학적으로 연결된 화합물의 제제의 투여, 또는 서로 단시간 내에 (예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 최대 24시간 이내) 동일하거나 상이한 경로에 의해 투여되는 별개의 제제 내의 2종 이상의 화합물의 투여를 포함한다. 별개의 제제의 공-투여는 하나의 장치, 예를 들어 동일한 흡입 장치, 동일한 시린지 등을 통한 전달에 의한 공-투여, 또는 서로 단시간 내에 별개의 장치로부터의 투여를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 및 동일한 경로에 의해 전달되는 하나 이상의 부가 약물 요법의 공-제제는 이들이 하나의 장치에 의해 투여될 수 있도록 물질의 제제를 함께 포함하며, 이는 하나의 제제 중에 조합된 별개의 화합물, 또는 화학적으로는 연결되지만 그의 생물학적 활성을 여전히 유지하도록 변형된 화합물을 포함한다. 이러한 화학적으로 연결된 화합물은 생체내에서 실질적으로 유지되는 연결을 가질 수 있거나, 또는 상기 연결은 생체내에서 파괴되어, 2종의 활성 성분으로 분리될 수 있다.

[0414] V. 키나제 표적 및 적응증

[0415] 단백질 키나제는 다양한 생물학적 경로에서 생화학적 신호를 전파하는데 있어서 중요한 역할을 한다. 500개 초과된 키나제가 보고되었고, 특이적 키나제는 예를 들어 비제한적으로 암, 심혈관 질환, 염증성 질환, 신경계 질환 및 다른 질환을 비롯한 광범위한 질환 또는 상태 (즉, 적응증)에 연루되어 있다. 따라서, 키나제는 소분자 치료적 개입에 대한 중요한 제어점을 나타낸다. 본 개시내용에 의해 고려되는 특정한 표적 단백질 키나제는 비제한적으로 미국 특허 출원 일련 번호 11/473,347 (또한, PCT 공개 W02007002433 참조)에 기재된 단백질 키나제를 비롯하여 관련 기술분야에 기재되어 있으며, 그의 개시내용은 이러한 키나제 표적뿐만 아니라 하기에 관하여 본원에 참고로 포함된다.

[0416] A-Raf: 표적 키나제 A-Raf (즉, v-raf 무린 육종 3611 바이러스 종양유전자 상동체 1)는 염색체 Xp11.4-p11.2에 의해 코딩되는 67.6 kDa 세린/트레오닌 키나제이다 (기호: ARAF). 성숙 단백질은 RBD (즉, Ras 결합 도메인) 및 포르폴-에스테르/DAG-유형 아연 핑거 도메인을 포함하고, 세포막에서부터 핵으로의 유사분열촉진 신호의 전달에 관여한다. A-Raf 억제제는 신경계 질환, 예컨대 다발경색 치매, 두부 손상, 척수 손상, 알츠하이머병 (AD), 파킨슨병; 흑색종, 신경교종, 육종, 암종 (예를 들어, 결장직장암, 폐암, 유방암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 난소암), 림프종 (예를 들어, 조직구성 림프종), 신경섬유종증, 골수이형성 증후군, 백혈병, 중앙 혈관신생을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신생물성 질환; 급성 통증, 만성 통증, 암-관련 통증 및 편두

통을 포함하는 신경병증 또는 염증 기원의 통증; 및 혈관 재협착, 근육감소증, 근육 이영양증 (뒤시엔느, 베커, 에머리-드레이푸스, 지대, 안면견갑상완, 근긴장성, 안인두, 원위 및 선천성 근육 이영양증을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 운동 뉴런 질환 (근위축성 측삭 경화증, 영아 진행성 척수성 근육 위축, 중간 척수성 근육 위축, 소아 척수성 근육 위축, 척추 연수성 근육 위축, 및 성인 척수성 근육 위축을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 염증성 근병증 (피부근염, 다발근염 및 봉입체 근염을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 신경근 접합부의 질환 (중증 근무력증, 램버트-이튼 증후군, 및 선천성 근무력 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 내분비 이상으로 인한 근병증 (갑상선기능항진 근병증 및 갑상선기능저하 근병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 말초 신경의 질환 (샤르코-마리-투스병, 데제린-소타스병, 및 프리드라이히 운동실조를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 다른 근병증 (선천성 근긴장증, 선천성 이상근긴장증, 중심핵병, 네말린 근병증, 근세관성 근병증, 및 주기성 마비를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 및 근육의 대사 질환 (포스포릴라제 결핍, 산 말 타제 결핍, 포스포프룩토키나제 결핍, 탈분지 효소 결핍, 미토콘드리아 근병증, 카르니틴 결핍, 카르니틴 팔마 틸 트랜스퍼라제 결핍, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 포스포글리세레이트 뮤타제 결핍, 락테이트 데히드로 게나제 결핍, 및 미오아데닐레이트 데아미나제 결핍을 포함하나, 이에 제한되지는 않음)을 포함하나 이에 제한 되지는 않는 근육 재생 또는 변성과 연관된 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0417] BRAF: 표적 키나제 BRAF (즉, v-raf 뮤린 육종 바이러스 종양유전자 상동체 B1)는 염색체 7q34에 의해 코딩되는 84.4 kDa 세린/트레오닌 키나제이다 (기호: BRAF). 성숙 단백질은 RBD (즉, Ras 결합 도메인), C1 (즉, 단백질 키나제 C 보존 영역 1) 및 STK (즉, 세린/트레오닌 키나제) 도메인을 포함한다.

[0418] 표적 키나제 BRAF는 세포막에서부터 핵으로의 유사분열촉진 신호의 전달에 관여하고, 해마 뉴런의 시냅스후 반응에서 역할을 할 수 있다. 이에 따라, RAF 패밀리의 유전자는 Ras에 의해 조절되는 키나제를 코딩하고, 성장 신호에 대한 세포 반응을 매개한다. 실제로, BRAF 키나제는 RAS→Raf→MEK→ERK/MAP 키나제 신호전달 경로의 중요한 성분이며, 이는 세포 성장, 분열 및 증식의 조절에 있어서 기본적인 역할을 하고, 구성적으로 활성화되는 경우에는 종양발생을 유발한다. Raf 키나제의 몇 가지 이소형 중 B-유형 또는 BRAF가 하류 MAP 키나제 신호 전달의 가장 강력한 활성화제이다.

[0419] BRAF 유전자는 다양한 인간 종양, 특히 악성 흑색종 및 결장 암종에서 빈번하게 돌연변이된다. 가장 일반적인 보고된 돌연변이는 악성 흑색종 종양의 80%에서 관찰되는 뉴클레오타이드 1796 (T1796A; BRAF 단백질의 아미노산 변화는 Val<600>에서 Glu<600>임)에서의 미스센스 티민 (T)에서 아데닌 (A)으로의 전환이었다. 기능적 분석은 이러한 변환이, BRAF를 우세한 변환 단백질로 전환시킴으로써 RAS 활성화와는 독립적으로 BRAF 키나제 활성화의 구성적 활성화를 유발하는, 유일하게 검출된 돌연변이임을 나타낸다. 이를 기초로 하여 인간 종양은 흑색 종에 도메인의 특정 아미노산을 "게이트키퍼"로서 돌연변이시킴으로써 키나제 억제제에 대한 내성을 발생시킨다. (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501). 따라서, Ile로의 BRAF의 Thr-529의 돌연변이는 BRAF 억제제에 대해 내성인 메카니즘으로 예상되고, 이는 코돈 529에서 ACC로부터 ATC로의 전이라고 여겨질 수 있다.

[0420] 니이호리(Niihori) 등은 심장-안면-피부 (CFC) 증후군이 있는 43명의 개체 중, 3명의 개체에서 2개의 이형접합 KRAS 돌연변이를 확인하였고, 16명의 개체에서 8개의 BRAF 돌연변이를 확인하였다고 보고하였으며, 이는 RAS-RAF-ERK 경로의 조절 이상이 상기 3가지 관련 장애의 공통적인 분자적 기초임을 제안한다 (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

[0421] RAS-RAF-ERK 경로의 조절이상과 연관된 많은 암, 예컨대 BRAF V600, 예컨대 V600E 돌연변이 또는 NRAS 돌연변이를 갖는 암은 본원에 기재된 바와 같이 Raf 키나제 억제제, 예컨대 범 Raf 키나제 억제제로 치료할 수 있다. c-Raf-1, BRAF, 및 BRAF V600, 예컨대 V600E를 비롯한 다수의 Raf 키나제 표적을 억제하기 위한 이들 화합물의 능력은, 이러한 경로의 활성화 돌연변이를 억제하기 위한 추가의 이익을 제공하며, 이러한 암은 경로에서 여러 지점을 표적화함에 따라 이러한 억제제에 대한 내성이 덜 발달할 것이다. 본원에 기재된 범 Raf 키나제 억제제는 흑색종, 신경교종, 다형성교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 암종 (예를 들어, 위장, 간, 담도, 담관 (담관암종), 결장직장, 폐, 뇌, 방광, 담낭, 유방, 췌장, 갑상선, 신장, 난소, 부신피질, 전립선), 위장 기질 종양, 수질 갑상선암, 종양 혈관신생, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 소아 급성 림프모구성 백혈병, 형질 세포 백혈병, 및 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 문헌 [McDermott et al., PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941; 및 Jaiswal et al., PLoS One, 2009, 4(5):e5717]을 참조한다.

[0422] c-Raf-1: 표적 키나제 c-Raf-1 (즉, v-raf 뮤린 육종 바이러스 종양유전자 상동체 1)은 염색체 3p25에 의해 코딩된 73.0 kDa STK이다 (기호: RAF1). c-Raf-1은 아포토시스 세포 사멸의 조절제인 BCL2 (즉, 종양유전자 B-

세포 백혈병 2)에 의해 미토콘드리아를 표적으로 할 수 있다. 활성 c-Raf-1은 아포토시스에 대한 BCL2-매개 내성을 개선하고, c-Raf-1은 BAD (즉, BCL2-결합 단백질)를 인산화한다. c-Raf-1은 결장직장, 난소, 폐 및 신세포 암종을 비롯한 암종에 관련된다. c-Raf-1은 또한 중앙 혈관신생의 중요한 매개자로서 관련된다 (Hood, J.D. et al., 2002, Science 296, 2404). c-Raf-1 억제제는 또한 급성 골수성 백혈병 및 골수이형성 증후군의 치료에 유용할 수 있다 (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8). c-Raf-1 활성화제는 신경내분비 종양, 예컨대 수질성 갑상선암, 카르시노이드, 소세포 폐암 및 크롬친화세포종을 위한 치료로서 유용할 수 있다 (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42).

[0423]

Raf 억제제 (A-Raf 및/또는 BRAF 및/또는 c-Raf-1)는 다발성색 치매, 두부 손상, 척수 손상, 알츠하이머병 (AD), 파킨슨병, 발작 및 간질을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신경계 질환; 흑색종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 육종, 암종 (예를 들어 위장, 간, 담도, 담관 (담관암종), 결장직장, 폐, 뇌, 방광, 담낭, 유방, 췌장, 갑상선, 신장, 난소, 부신피질, 전립선), 림프종 (예를 들어 조직구성 림프종) 신경섬유종증, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 소아기, 급성 림프모구성 백혈병, 형질 세포 백혈병, 다발성 골수종, 중앙 혈관신생, 위장 기질 종양, 신경내분비 종양 예컨대 수질성 갑상선암, 카르시노이드, 소세포 폐암, 카포시 육종, 및 크롬친화세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신생물성 질환; 급성 통증, 만성 통증, 압-관련 통증, 및 편두통을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신경병증성 또는 염증 기원의 통증; 심부전, 허혈성 졸증, 심장 비대, 혈전증 (예를 들어 혈전성 미세혈관병증 증후군), 아테롬성동맥경화증, 및 재관류 손상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 심혈관 질환; 건선, 습진, 관절염 및 자가면역 질환 및 상태, 골관절염, 자궁내막증, 반흔형성, 혈관 재협착, 섬유화 장애, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 (IBD)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 염증 및/또는 증식; 기관 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 및 HIV 연관 카포시 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역결핍 질환; 당뇨병성 신병증, 다낭성 신장 질환, 신경화증, 사구체신염, 전립선 비대증, 다낭성 간 질환, 결절성 경화증, 폰 히펠 린다우병, 수질성 낭성 신장 질환, 신경결석증, 및 낭성 섬유증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신장, 낭성, 또는 전립선 질환; 비만을 포함하나 이에 제한되지는 않는 대사 장애; 헬리코박터 과일로리, 간염 및 인플루엔자 바이러스, 열, HIV, 및 패혈증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 감염; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 및 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 폐 질환; 누난 증후군, 코스텔로 증후군, (안면피부골격 증후군), 레오파드 증후군, 심장-안면피부 증후군 (CFC), 및 심혈관, 골격, 장, 피부, 모발 및 내분비 질환을 유발하는 신경 크레스트 증후군 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유전성 발달 질환; 및 근육감소증, 근육 이영양증 (뒤시엔느, 베커, 에머리-드레이푸스, 지대, 안면견갑상완, 근긴장성, 안인두, 원위 및 선천성 근육 이영양증을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 운동 뉴런 질환 (근위축성 측삭 경화증, 영아 진행성 척수성 근육 위축, 중간 척수성 근육 위축, 소아 척수성 근육 위축, 척수 연수성 근육 위축, 및 성인 척수성 근육 위축을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 염증성 근병증 (피부근염, 다발근염, 및 봉입체 근염을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 신경근 접합부 질환 (중증 근무력증, 램버트-이튼 증후군, 및 선천성 근무력 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 내분비 이상으로 인한 근병증 (갑상선기능항진 근병증 및 갑상선기능저하 근병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않음); 말초 신경 질환 (샤르코-마리-투스병, 데제린-소타스병, 및 프리드라이히 운동실조를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 기타 근병증 (선천성 근긴장증, 선천성 이상근긴장증, 중심핵병, 네말린 근병증, 근세관성 근병증, 및 주기성 마비를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 및 근육 대사 질환 (포스포릴라제 결핍, 산 말타제 결핍, 포스포프рук토키나제 결핍, 탈분지 효소 결핍, 미토콘드리아 근병증, 카르니틴 결핍, 카르니틴 팔마틸 트랜스퍼라제 결핍, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 포스포글리세레이트 뮤타제 결핍, 락테이트 데히드로게나제 결핍, 및 미오아데닐레이트 데아미나제 결핍을 포함하나, 이에 제한되지는 않음)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 근육 재생 또는 변성과 연관된 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 군으로부터 선택되는 A-Raf-매개, BRAF 매개 또는 c-Raf-1-매개 질환 또는 상태를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0424]

Erk2: 표적 키나제 Erk2 (즉, 세포의 신호-조절된 키나제 2)는 염색체 22q11.2에 의해 코딩된 41.4 kDa 이중 기능 세린/트레오닌-티로신 키나제이다 (기호: MAPK1). Erk2는 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제 패밀리의 구성원이고, 대안적으로 미토겐-활성화 단백질 키나제 1 (즉, MAPK1)로 공지된다. MAP 키나제는 다양한 생화학적 신호에 대한 통합점으로서 작용하고, 폭 넓게 다양한 세포 과정 예컨대 증식, 분화, 전사 조절 및 발생에 관여한다.

[0425]

Erk2의 활성화는 상류 키나제에 의한 인산화를 필요로 한다. 활성화 시, Erk2는 자극된 세포의 핵으로 전위하며, 여기서 이는 미세관 회합 단백질 2, 미엘린 염기성 단백질 및 ELK1을 비롯한 다른 표적 이외에도, 핵 표적을 인산화시킨다. 맥켄지(Mackenzie) 등은 cAMP-특이적 포스포디에스테라제 패밀리의 4, 서브패밀리의 D, 이소형 3 (즉, PDE4D3)이 Erk2에 대한 FQF (즉, Phe-Gln-Phe) 및 KIM (즉, 키나제 상호작용 모티프) 도킹 부위를 갖는다

는 것을 언급하였다. 이들 부위는 PDE4D3의 Erk2 인산화를 위한 Ser(579) 표적 잔기에 걸쳐있다. 이들 도킹 부위 중 어느 하나 또는 양쪽 모두의 돌연변이는 Erk2가 PDE4D3과 공동-면역침전되는 것을 방지하고, 형질감염된 COS 세포에서 Erk2 작용을 통해 PDE4D3을 억제하는 표피 성장 인자 (EGF)의 능력을 제거하고, 시험관내에서 PDE4D3을 인산화시키는 Erk2의 능력을 약화시킨다. PDE4 긴 이소형을 특징으로 하는, 상류 보존 영역 1 및 2 (즉, UCR1 및 UCR2)로 칭해지는 서열의 2개의 보존 NH(2)-말단 블록은 PDE4D 촉매 단위 상에서 Erk2 인산화를 행하는 작은 고유 억제 효과를 증폭시키는 것으로 제안된다. 이와 달리, PDE4D1에서 발견된 단독 무손상 UCR2 영역은 COOH-말단 Erk2 인산화가 이 짧은 이소형의 활성화를 유발하도록 지시한다. PDE4D3 말단절단 분석으로부터, UCR1 및 UCR2가 Erk2 인산화의 기능적 결과를 조정하는 작용을 하는 조절 신호 통합 모듈을 제공하는 것으로 제안된다. 따라서, PDE4D 유전자는 Erk2 인산화에 의해 억제 또는 활성화된 일련의 동종효소를 코딩하여, 세포 구획 내의 cAMP 수준을 증가 또는 감소시키는 ERK2 활성화에 대한 가능성을 제공한다 (MacKenzie et al., J Biol Chem 2000, 275(22):16609-17).

[0426]

문헌 [OMIM, Pleschka et al. (Nature Cell Biol., 2001, 3: 301-305)]에 따르면, Erk2가 바이러스 핵 유출 단백질 기능에 관여하는 세포 요소를 조절한다는 것을 제안하였다. 이는 MEK 억제제의 국부 적용이 바이러스 복제를 억제하는 동안 약물-내성 바이러스 변이체를 발생시키지 않으면서 숙주에 대한 단지 정도의 독성 효과를 가질 수 있음을 제안하였다 (OMIM MIM Number: 176948: 10/27/2005). Erk2는 시토킨 신호전달에 관련되고, 염증을 치료하기 위한 표적이다. 라메쉬(Ramesh) 및 필립(Philipp)은 지단백질이 그 스피로헤타가 라임병을 유발하는 보렐리아 부르그도르페리의 중요한 염증성 분자 유형임을 언급하였다. 이들은 p38 및 Erk1/2 MAPK의 특이적 억제가 각각 TNF-알파 및 IL-6 생산을 억제하고, 이에 따라 정상세포 아포토시스 및 증식을 각각 억제하는지 여부를 조사하였다. 지단백질-자극된 IL-6 생산은 MAPK 억제제에 의해 영향을 받지 않았다. 반면에, p38 및 Erk1/2 둘 다의 억제는 TNF-알파 생산을 유의하게 감소시켰고, 양쪽 MAPK 경로를 동시에 억제하였을 때 이 시토킨의 생산을 완전히 단절시켰다. 따라서, MAPK 억제는 라임 신경보렐리아증에서 염증 및 아포토시스를 제어하기 위한 전략으로 간주될 수 있다 (Ramesh and Philipp, Neurosci Lett 2005, 384(1-2):112-6). 세포 분화, 증식 및 생존의 신호전달에서의 Erk2의 역할은 Erk2의 억제가 여러 유형의 암에 치료적일 수 있음을 시사한다. 후사인(Husain) 등은 위암에서 MAPK 활성화 및 인산화에 대한 NSAID의 효과를 연구하였다. 이들은 NS-398 (선택적 COX-2 억제제) 및 인도메타신 (비-선택적 NSAID)이 인간 위암 세포주 MKN28의 증식 및 성장을 유의하게 억제하는 것으로 결론지었다. 이 효과는 세포 증식에 필수적인, MAPK (ERK2) 키나제 신호전달 경로의 NSAID-유도된 억제에 의해 매개된다 (Husain et al., Life Sci 2001, 69(25-6):3045-54). Erk2 억제제는 위암을 비롯한 암을 치료하는데 및 라임 신경보렐리아증에서의 염증 및 아포토시스의 제어를 비롯한 염증을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0427]

키나제 활성 검정

[0428]

키나제 활성화에 대한 다수의 상이한 검정은 활성 조절제를 검정하고/거나 특정한 키나제 또는 일군의 키나제에 대한 조절제의 특이성을 결정하는데 이용될 수 있다. 하기 실시예에 언급된 검정에 더하여, 통상의 기술자는 이용될 수 있는 다른 검정을 알고 있을 것이고, 특정한 적용을 위해 검정을 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 키나제에 관한 다수의 논문에 사용될 수 있는 검정이 기재되어 있다.

[0429]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 BRAF 단백질 키나제 활성을 측정하는 검정에서 활성이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 일반적으로 허용되는 BRAF 키나제 활성 검정에서 결정시에 1,000 nM 미만, 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만, 또는 1 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 일반적으로 허용되는 돌연변이체 BRAF 키나제 (예컨대, V600A, V600M, V600R, V600E, V600K 또는 V600G) 활성 검정에서 결정시에 1,000 nM 미만, 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만, 또는 1 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 실시양태에서, BRAF 키나제 활성 및/또는 돌연변이체 BRAF 키나제 (예컨대, V600A, V600M, V600R, V600E, V600K 또는 V600G) 활성을 측정하기 위한 검정은 실시예 13에 기재된 바와 같은 검정 (예를 들어, 생화학적 또는 세포-기반 검정) 또는 실시예 13에 기재된 것과 유사한 관련 기술분야에 널리 공지된 검정을 포함한다.

[0430]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 ERK 경로의 활성화를 측정하는 검정에서 (즉, ERK 1/2의 인산화의 자극에서) 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 ERK 활성화 검정에서 1 μ M 초과; 또는 2 μ M 초과; 또는 3 μ M 초과; 또는 4 μ M 초과; 또는 5 μ M 초과; 또는 8 μ M 초과; 또는 10 μ M 초과; 또는 EC₅₀을 갖는다. 특정 실시양태에서, ERK 경로의 활성화를 측정하기 위한 검정은 실시예 13에 기재된 바와 같은 검정 (예를 들어, 생화학적 또는 세포-기반 검정) 또는 실시예 13에 기재된 것과 유사한 ERK

활성의 측정을 위한 관련 기술분야에 널리 공지된 하나 이상의 검정을 포함한다.

[0431]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BRAF 단백질 키나제 활성을 측정하는 검정 및/또는 돌연변이체 BRAF (예컨대 V600A, V600M, V600R, V600E, V600K 또는 V600G) 단백질 키나제 활성을 측정하기 위한 검정에서 활성이고, ERK 경로의 검정 측정 활성화에서 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 일반적으로 허용되는 BRAF 키나제 활성 검정 (돌연변이체 BRAF 키나제 활성 검정 포함)에서 결정시에 1,000 nM 미만, 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만, 또는 1 nM 미만의 IC₅₀, 및 ERK 활성화 검정에서 1 μM 초과; 또는 2 μM 초과; 또는 3 μM 초과; 또는 4 μM 초과; 또는 5 μM 초과; 또는 8 μM 초과; 또는 10 μM 초과의 EC₅₀을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 V600A, V600M, V600R, V600E, V600K 또는 V600G 돌연변이체 BRAF 활성 검정에서 100 nM 미만의 IC₅₀ 및 ERK 활성화 검정에서 10 초과의 EC₅₀을 갖는다.

[0432]

본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 포함하는 조성물은 pERK 억제에서 유효하고, RAS 돌연변이 세포주에서 pERK 활성화를 본질적으로 나타내지 않는다. pERK 억제와 활성화 사이의 분리 정도 ("포스포-선택성"으로 지칭됨)는 3개의 RAS 돌연변이 세포주의 화합물의 평균 pERK 활성화 EC₅₀ (뮤린 cuSCC 세포주 B9, 인간 흑색종 세포주 IPC-298, 및 인간 결장직장 암종 세포주 HCT116) 및 2개의 BRAF^{V600E} 흑색종 세포주 (A375 및 COLO829)의 그의 평균 pERK 억제 IC₅₀ 사이의 비로 표현된다. 도 1a 및 도 5는 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화합물 A가 시험된 최고 농도까지에서 RAS 돌연변이 세포주에서 pERK 활성화를 본질적으로 나타내지 않는 것을 증명한다.

[0433]

본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 포함하는 조성물은 세포에서 pERK 수준을 증가시키지 않는다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 예컨대 화합물 A는 이들 세포가 RAS (각각 EGFR 및 HER2의 과다발현을 통해)로 공급되는 상류 신호에 의해 활성화 MAPK 경로를 나타내기 때문에 인간 SCC 세포주 A431 및 인간 유방 암종 세포주 SKBR3에서 평가하였다. 베무라페닙과는 달리, 화합물 A는 이러한 세포의 pERK 수준을 증가시키지 않았다 (도 1b). 본원에 사용된 바와 같이, 페리독스 브레이커는 돌연변이체 BRAF 단백질 키나제를 선택적으로 억제하지만, 세포의 pERK 수준은 증가시키지 않는 일종의 BRAF 억제 화합물을 지칭한다.

[0434]

본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 포함하는 조성물은 BRAF^{V600E}를 발현하는 결장직장암 세포주 COLO205의 시험관내 성장을 억제하는데 효과적이다. 예를 들어, 화합물 A는 2개의 상술한 흑색종 세포주 (A375 및 COLO829) 및 BRAF^{V600E}를 발현하는 추가의 인간 결장직장암 세포주 COLO205의 시험관내 성장을 억제하였다. 3개의 세포주에서의 화합물 A의 성장 억제 IC₅₀은 1 μM 미만이다. 이러한 시험관내 결과와 일치하게, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화합물 A 및 베무라페닙은 상응하는 용량 (25mg/kg 매일 2회) 및 혈장 노출 (정상 상태 AUC≈200,000 hr*ng/mL)로 피하 COLO205 이종이식편 모델에서 비슷한 항종양 효과를 생성하였다 (도 1c). 연결 한천에서, 베무라페닙 및 그의 자매 화합물 N-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-1-술폰아미드 (P-1000) 둘 다는 성장 억제 IC₅₀과 유사한 농도에서 A375, COLO829 및 COLO205 세포에서 B9 콜로니 형성을 자극하는 반면에 화학식 I의 화합물은 그렇지 않았다 (도 1d). 생체내 시험시에, 피하 B9-종양 성장은 베무라페닙에 의해 가속되었으나 동일한 용량으로 투여된 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화합물 A에 의해서는 가속되지 않았다 (도 1e).

[0435]

B9 세포에서의 유전자 발현 변화는 베무라페닙 및 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A에 대한 노출 후에 비교하였다. 차등 발현 스코어에 의해 분류한 후, 총 233개의 아피메트릭스 마우스430_2 프로브 (191개의 고유하게 주석달린 마우스 유전자를 나타냄)는 1 μM 베무라페닙의 밤새의 인큐베이션에 반응하여 1.9 배수 초과 변화율을 나타내었다 (도 2a 및 표 4). Spry2, Fos 및 Egr1을 비롯한 MAPK 경로 반응 유전자의 몇몇 최상 특성화 마커는 베무라페닙에 의해 상향조절되었다. 상응하는 인간 유전자는 BRAF^{V600E} 돌연변이체 인간 흑색종에서 베무

라페닙에 의해 억제되는 것으로 알려져 있다²⁰. 따라서, B9 세포의 BRAF 억제제-자극 성장은 돌연변이체 HRAS를 갖는 세포에서 역설적으로 증가한 MAPK 신호전달 및 연관된 전사 효과로부터 유래된다. 대조적으로, 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A는 B9 세포에 대한 최소의 효과를 나타내었고: 단지 소수의 유전자의 발현에 영향을 미쳤다 (도 2a 및 표 4). B9 세포에서 베무라페닙에 의해 현저하게 유도된 유전자 중, 3개 (AREG, HB-EGF 및 TGF α)를 EGFR 리간드 (각각 암피레굴린, 헤파린-결합 EGF-유사 성장 인자, 및 형질전환 성장 인자 α)에 대해 코딩하였다 (도 2a). B9 세포에서 AREG, HB-EGF 및 TGF α 단백질의 상향조절은 ELISA에 의해 확인되었다 (도 2b 및 도 6). 모든 3개의 리간드는 SCC를 촉진하는 것으로 나타났다 (Oshima, G. et al. J Cancer Res Clin Oncol 138, 491-499 (2012)). EGFR 및 다른 ERBB 패밀리의 구성원의 발현은 변하지 않은 채로 남아있었지만, B9 세포에서 풍부하게 발현된 제4 EGFR 리간드, EREG/에피레굴린은 또한 중등도로 유도되었다 (도 2a). 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 이러한 자가분비 성장 인자의 과발현은 활성화된 HRAS의 변환 전위와 상승 작용할 수 있다. 연결 한천 검정에서, 외인성 AREG, HB-EGF 및 TGF α 는 B9 세포 콜로니 형성을 자극하고 (도 2c와 도 6), 반면에 EGFR 억제제 에를로티닙은 베무라페닙-유도된 B9 콜로니 형성을 길항한다 (도 2d). 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 이러한 데이터는 BRAF 억제와 편평 세포 발암 사이의 잠재적 분자 링크로서 EGFR 신호전달을 연관시킨다. 베무라페닙과 달리 및 그의 페르독스 브레이커 프로파일과 일치하게, EGFR 리간드의 발현은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물에 의해 크게 영향을 받지 않았다 (도 2a).

[0436]

본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I' 또는 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 포함하는 조성물은 RAF 이량체화를 조절하는데 효과적이다. BRAF^{V600E}와 복합된 화학식 I' 또는 I의 화합물의 결정 구조에 기초하여, 작은



내부 포켓을 차지하는 말단 기는 포켓 내의 Leu505와 보다 밀접한 접촉을 형성한다. Leu505는 소위 키나제의 조절극을 포함하는 4개 잔기의 일부이다 (Taylor, S. S. & Kornev, A. P. Trends Biochem Sci 36, 65-77 (2011)). Leu505는 α C 나선의 C-말단에 근접하게 위치하여 억제제와 직접 접촉되는 α C 나선로부터의 유일한 잔기이다. 도 3a는 N-에틸메틸 모이어티가 포켓에서 Leu505와 보다 근접한 접촉을 형성하는 것을 보여준다. 역설적 MAPK 경로 활성화는 RAF 동종이량체 또는 이종이량체의 하나의 프로토머에 대한 RAF 억제제의 결합에 의존하며, 이는 이량체의 다른 프로토머의 전사활성화를 RAS-의존성 방식으로 발생시킨다 (Hatzivassiliou, G. et al. Nature 464, 431-435 (2010); Heidorn, S. J. et al. Cell 140, 209-221 (2010); 및 Poulikakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M. & Rosen, N. Nature 464, 427-430 (2010)). α C 나선의 C-말단은 RAF 이량체 형성에서 중요한 역할을 하고 (Wan, P. T. et al. Cell 116, 855-867 (2004); Hatzivassiliou, G. et al. Nature 464, 431-435 (2010); Heidorn, S. J. et al. Cell 140, 209-221 (2010); 및 Tsai, J. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 3041-3046 (2008)), α C 나선을 수반하는 이량체 접촉을 파괴시키는 돌연변이는 억제제에 의한 RAF 활성화를 방해한다. 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A와 α C 나선의 Leu505와의 밀접한 상호작용은 화학식 I의 화합물이 알로스테릭 메커니즘을 통해 RAF 이량체화를 조절할 수 있을 것인 가능성을 제시한다. 세포 용해물을 사용하는 공동-면역침전-웨스턴 블롯 이량체화 검정에서, 베무라페닙은 B9 및 IPC-298 세포 둘 다에서 내인성 BRAF-CRAF 이종이량체 형성을 촉진하였고, 반면에 이량체 형성은 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A의 존재와는 무관하였다 (도 3b). 재조합 RAF 키나제 도메인을 사용하는 2성분 생화학적 이량체화 검정에서, 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A는 중간 내지 높은 농도에서 BRAF-CRAF 이종이량체 및 CRAF 동종이량체 둘 다의 형성을 파괴하는 것으로 나타났다 (도 7).

[0437]

본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 화학식 I 또는 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 포함하는 조성물은 이량체화-매개 내성을 퇴치하는데 유효하고 소아 성장세포종을 특성화하는 BRAF 융합에서 RAF 억제제 내성을 극복한다. 도 3c는 화합물 A가 pMEK IC₅₀에서 최소의 이동 및 C3 세포주에서 성장 억제 IC₅₀의 온건한 상승 (5배)을 증명하는 것을 도시한다.



[0438]

도 4는 화학식 I의 화합물에서 기가 pERK 활성화를 감소하는데 중요하다는 것을 증명한다. 예를 들어,

화합물 P-0352는 BRAF^{V600E} 세포에 대해 강력한 억제 활성을 유지하면서 돌연변이체 RAS 세포주에서 현저하게 감소된 pERK 활성화를 나타내었다.

[0439]

VI. 키나제에 의해 매개되는 상태를 치료하는 방법

[0440]

본원에 기재된 일부 실시양태는 단백질 키나제 매개 질환 또는 상태를 앓고 있거나 또는 앓게 될 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 화학식 I 또는 I'의 화합물, 또는 화학식 I의 임의의 하위화합물의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 임의의 하위화합물의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 질환 또는 상태를 위한 하나 이상의 다른 요법과 조합으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질 키나제는 돌연변이체 RAF 단백질 키나제이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 RAF 단백질 키나제는 돌연변이체 BRAF 키나제이다. 특정 경우에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF^{V600} 돌연변이를 갖는다. 한 경우에서, 돌연변이체 BRAF는 BRAF^{V600E} 돌연변이를 갖는다.

[0441]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료가능한 질환 또는 상태는 다발경색 치매, 두부 손상, 뇌 외상, 뇌 손상, 인지 장애, 척수 손상, 알츠하이머병 (AD), 파킨슨병, 발작 및 간질; 흑색종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 육종, 암종 (예를 들어 위장, 간, 담도, 담관 (담관암종), 결장직장, 폐, 담낭, 유방, 췌장, 갑상선, 신장, 난소, 부신피질, 전립선), 림프종 (예를 들어 조직구성 림프종) 신경섬유종증, 위장 기질 종양, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 백혈병, 종양 혈관신생, 신경내분비 종양 예컨대 수질성 갑상선암, 카르시노이드, 소세포 폐암, 카포시 육종, 및 크롬친화세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신생물성 질환; 급성 통증, 만성 통증, 암-관련 통증, 및 편두통을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신경병증성 또는 염증 기원의 통증; 심부전, 허혈성 졸중, 심장 비대, 혈전증 (예를 들어 혈전성 미세혈관 병증 증후군), 아테롬성동맥경화증, 및 재관류 손상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 심혈관 질환; 건선, 습진, 관절염 및 자가면역 질환 및 상태, 골관절염, 자궁내막증, 반흔형성, 혈관 재협착, 섬유화 장애, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 (IBD)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 염증 및/또는 증식; 기관 이식 거부, 이식 편 대 숙주 질환, 및 HIV와 연관된 카포시 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역결핍 질환; 당뇨병성 신병증, 다낭성 신장 질환, 신경화증, 사구체신염, 전립선 비대증, 다낭성 간 질환, 결절성 경화증, 폰 히펠 린다우병, 수질성 낭성 신장 질환, 신결석증, 및 낭성 섬유증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신장, 낭성, 또는 전립선 질환; 비만을 포함하나 이에 제한되지는 않는 대사 장애; 헬리코박터 파일로리, 간염 및 인플루엔자 바이러스, 열, HIV, 및 폐혈증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 감염; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 및 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 포함하나 이에 제한되지는 않는 폐 질환; 누난 증후군, 코스텔로 증후군, (안면피부골격 증후군), 레오파드 증후군, 심장-안면피부 증후군 (CFC), 및 심혈관, 골격, 장, 피부, 모발 및 내분비 질환을 유발하는 신경 크레스트 증후군 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유전성 발달 질환; 및 근육감소증, 근육 이영양증 (뒤시엔느, 베커, 에머리-드레이푸스, 지대, 안면견갑상완, 근긴장성, 안인두, 원위 및 선천성 근육 이영양증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 운동 뉴런 질환 (근위축성 측삭 경화증, 영아 진행성 척수성 근육 위축, 중간 척수성 근육 위축, 소아 척수성 근육 위축, 척수 연수성 근육 위축, 및 성인 척수성 근육 위축을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 염증성 근병증 (피부근염, 다발근염, 및 봉입체 근염을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 신경근 접합부의 질환 (중증 근무력증, 램버트-이튼 증후군, 및 선천성 근무력 증후군을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 내분비 이상으로 인한 근병증 (갑상선기능항진 근병증 및 갑상선기능저하 근병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 말초 신경 질환 (샤르코-마리-투스병, 데제린-소타스병, 및 프리드라이히 운동실조를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 기타 근병증 (선천성 근긴장증, 선천성 이상근긴장증, 중심핵병, 네말린 근병증, 근세관성 근병증, 및 주기성 마비를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 및 근육의 대사 질환 (포스포릴라제 결핍, 산 말타제 결핍, 포스포프록토키나제 결핍, 탈분지 효소 결핍, 미토콘드리아 근병증, 카르니틴 결핍, 카르니틴 팔마틸 트랜스퍼라제 결핍, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 포스포글리세레이트 뮤타제 결핍, 락테이트 데히드로게나제 결핍, 및 미오아데닐레이트 테아미나제 결핍을 포함하나 이에 제한되지는 않음)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 근육 재생 또는 변성과 연관된 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 질환 또는 상태는 흑색종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 육종, 간암, 담도암, 담관암종, 결장직장암, 폐암, 담낭암, 유방암, 췌장암, 갑상선암, 신암, 난소암, 부신피질암, 전립선암, 조직구성 림프종, 신경섬유종증, 위장 기질 종양, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 백혈병, 종양 혈관

신생, 수질성 갑상선암, 카르시노이드, 소세포 폐암, 카포시 육종, 크롬친화세포종, 급성 통증, 만성 통증, 및 다낭성 신장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시양태에서, 질환 또는 상태는 흑색종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 결장직장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 전립선암, 간암, 담낭암, 위장 기질 종양, 담도암, 담관암종, 급성 통증, 만성 통증, 및 다낭성 신장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0442]

다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 처리가능한 질환 또는 상태는 허혈성 졸증, 뇌 손상, 뇌 외상, 뇌 혈관 허혈, 다발경색 치매, 두부 손상, 척수 손상, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 치매, 노인성 무도병, 헌팅톤병, 신생물성 질환, 신생물성 질환과의 합병증, 화학요법-유도된 저산소증, 위장 기질 종양, 전립선 종양, 비만 세포 종양, 개 비만 세포 종양, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 흑색종, 비만세포종, 신경교종, 교모세포종, 성상세포종, 신경모세포종, 육종, 신경외배엽 기원의 육종, 평활근육종, 폐 암종, 유방 암종, 췌장 암종, 결장 암종, 간세포성 암종, 신암종, 여성 생식관 암종, 편평 세포 암종, 상피내 암종, 림프종, 조직구성 림프종, 비-호지킨 림프종, MEN2 증후군, 신경섬유종증, 슈반 세포 신생물, 골수이형성 증후군, 백혈병, 종양 혈관신생, 갑상선암, 간암, 골암, 피부암, 뇌암, 중추신경계암, 췌장암, 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 유방암, 결장암, 방광암, 전립선암, 위장관암, 자궁내막암, 난관암, 고환암, 난소암, 골통, 전립선암 기원의 통증, 신경병증성 기원의 통증, 염증 기원의 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 심혈관 질환, 심부전, 심장 비대, 혈전증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 아테롬성동맥경화증, 재관류 손상, 허혈, 뇌혈관 허혈, 간 허혈, 염증, 다낭성 신장 질환, 노화-관련 황반 변성, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환, 폐양성 결장염, 크론병, 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 베게너 육아종증, 건선, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 골관절염, 자궁내막증, 피부 반흔형성, 조직 반흔형성, 혈관 재협착, 섬유화 장애, 과다호산구증가증, CNS 염증, 췌장염, 신염, 아토피성 피부염, 간염, 면역결핍 질환, 중증 복합 면역결핍, 기관 이식 거부, 이식편대 숙주 질환, 신질환, 전립선 질환, 당뇨병성 신병증, 신경화증, 사구체신염, 간질성 신염, 루푸스 신염, 전립선 비대증, 만성 신부전, 세뇨관 괴사, 당뇨병-연관 신장 합병증, 연관된 신장 비대, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 비만, 간 지방증, 인슐린 저항성, 고혈당증, 지질분해 비만, 감염, 헬리코박터 파일로리 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 열, 폐혈증, 폐 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 급성 호흡 곤란 증후군, 천식, 알레르기, 기관지염, 기종, 폐 섬유증, 유전성 발달 질환, 누난 증후군, 크루존 증후군, 제1형 침두합지증, 파이퍼 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 코스텔로 증후군, 안면피부골격 증후군, 레오파드 증후군, 심장-안면피부 증후군, 심혈관, 골격, 장, 피부, 모발 또는 내분비 질환을 유발하는 신경 크레스트 증후군 이상, 골 구조 장애 또는 무기질침착, 골다공증, 골절 위험 증가, 고칼슘혈증, 골 전이, 색소성 용모 결정성 활막염 (PVNS), 그레이브병, 히르쉬스프룽병, 림프부종, 선택적 T-세포 결손, X-연관 무감마글로불린혈증, 당뇨병성 망막병증, 탈모증, 발기 기능장애, 및 결절성 경화증을 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0443]

일부 실시양태에서, 질환은 흑색종, 신경교종, 교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 간암, 담도암, 담관암종, 결장직장암, 폐암, 방광암, 담낭암, 유방암, 췌장암, 갑상선암, 신장암, 난소암, 부신피질암, 전립선암, 위장 기질 종양, 수질 갑상선암, 종양 혈관신생, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 소아 급성 림프모구성 백혈병, 형질 세포 백혈병 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다. 특정 경우에서, 질환은 BRAF V600 돌연변이체, 예컨대 V600A, V600E, V600G, V600K, V600M 또는 V600R 돌연변이체에 의해 매개, 조절 또는 조정된다. 다른 경우에서, 질환은 BRAF^{V600/L505H} 돌연변이체에 의해 매개, 조절 또는 조정된다. 한 실시양태에서, 질환은 BRAF^{V600E} 돌연변이체 매개 질환이다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 BRAF^{V600E/L505H} 돌연변이체 매개 질환이다. 한 실시양태에서, 질환은 바람직하게는 흑색종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 모양세포성 성상세포종, 결장직장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 전립선암, 간암, 담낭암, 위장 기질 종양, 담도암, 및 담관암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 결장직장암, 갑상선암 또는 폐암이다.

[0444]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 임의의 BRAF 돌연변이체 키나제 매개 질환 또는 상태를 비롯한 임의의 BRAF 단백질 키나제 매개 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 동물 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 질환 또는 상태를 위한 하나 이상의 다른 요법과 조합으로 투여하는 것을 포함한다.

[0445]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 임의의 BRAF V600 돌연변이체 단백질 키나제, 예컨대 V600A, V600E, V600G,

V600K, V600M 또는 V600R 돌연변이체 단백질 키나제 매개 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 동물 대상체에 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 질환 또는 상태를 위한 하나 이상의 다른 요법과 조합으로 투여하는 것을 포함한다.

[0446] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 Raf 키나제 억제제이고, 일반적으로 허용되는 Raf 키나제 활성 검정에서 결정시에 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만 또는 1 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BRAF, c-Raf-1 또는 BRAF V600 돌연변이체에 대하여, 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만 또는 1 nM 미만의 IC₅₀을 가질 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 Raf 키나제를 하나 이상의 다른 Raf 키나제와 비교하여 선택적으로 억제할 것이다.

[0447] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 BRAF V600 돌연변이체 단백질 키나제, 예컨대 V600A, V600E, V600G, V600K, V600M 또는 V600R 돌연변이체 단백질을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 세포 또는 BRAF V600 돌연변이체 단백질 키나제와 시험관내에서 또는 생체내에서 접촉시키는 것을 포함한다.

[0448] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의, 본원에 기재된 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0449] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 UV 유도된 세포 아포토시스를 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 세포를 UV 노출 또는 방사에 적용하기 전에 세포를 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0450] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 세포 내의 돌연변이체 BRAF 키나제를 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 시험관내 또는 생체내에서 수행할 수 있다. 특정 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF 키나제는 BRAF V600 돌연변이체 단백질 키나제, 예컨대 V600A, V600E, V600G, V600K, V600M 또는 V600R 돌연변이체 단백질을 억제하는 방법이다.

[0451] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 돌연변이체 BRAF 키나제를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF는 BRAF^{V600} 돌연변이체이다.

[0452] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 흑색종, 갑상선암 또는 결장직장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 흑색종, 갑상선암 또는 결장직장암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매

화물 또는 수화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다.

[0453]

조합 요법

[0454]

단백질 키나제 조절제는 특히 암의 치료에서, 또 다른 약리학적 활성 화합물과, 또는 2종 이상의 다른 약리학적 활성 화합물과 유용하게 조합될 수 있다. 한 실시양태에서, 조성물은 동일한 질환 적응증에 대해 치료상 유효한 하나 이상의 화합물과 함께, 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하며, 여기서 상기 화합물들은 질환 적응증에 대해 상승작용적 효과를 갖는다. 한 실시양태에서, 조성물은 암을 치료하는데 유효한 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들) 및 동일한 암을 치료하는데 유효한 하나 이상의 다른 화합물을 포함하며, 여기서 상기 화합물들은 암의 치료에 상승작용적으로 유효하다.

[0455]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 임의의 화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물, 또는 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물, 및 하나 이상의 치료제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 치료제는 아도젤레신, 알트레타민, 벤다무스틴, 비젤레신, 부술판, 카르보플라틴, 카르보쿠온, 카르모푸르, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 포테무스틴, 헵술판, 이포스파미드, 임프로솔판, 이로폴벤, 로무스틴, 만노솔판, 메클로레타민, 멜팔란, 미토브로니톨, 네다플라틴, 니무스틴, 옥살리플라틴, 피포솔판, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 라니무스틴, 사트라플라틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로미드, 티오테파, 트레오술판, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트로포스파미드 및 우라무스틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는 알킬화제; 아클라루비신, 암루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 엘사미트루신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가릴, 미토마이신, 네오키지노스타틴, 펜토스타틴, 피라루비신, 플리카마이신, 발루비신 및 조루비신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항생제; 아미노프테린, 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메르캅토프린, 메토크세이트, 벨라라빈, 페메트렉세드, 아자티오프린, 알티트렉세드, 테가푸르-우라실, 티오구아닌, 트리메토프림, 트리메트렉세이트 및 비다라빈을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항대사물; 알렘투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 갈릭시맙, 겐투주맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 90 Y 이브리투모맙 티옥세탄, 이필리무맙 및 트레멜리무맙을 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역요법; 아나스트로졸, 안드로겐, 부세렐린, 디에틸stil베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 플베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤리드, 마게스트롤, 알록시펜, 타목시펜 및 토레미펜을 포함하나 이에 제한되지는 않는 호르몬 또는 호르몬 길항제; DJ-927, 도세탁셀, TPI 287, 라로탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀, DHA-파클리탁셀 및 테세탁셀을 포함하나 이에 제한되지는 않는 타산; 알리트레티노인, 벡사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인 및 트레티노인을 포함하나 이에 제한되지는 않는 레티노이드; 데메콜신, 호모해링토닌, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌 및 비노렐빈을 포함하나 이에 제한되지는 않는 알칼로이드; AE-941 (GW786034, 네오바스타트), ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도미드 및 탈리도미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항혈관신생제; 암사크린, 벨로테칸, 에도테카린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 엑사테칸, 이리노테칸 (또한 활성 대사물 SN-38 (7-에틸-10-히드록시-캄프토테신)), 루칸톤, 미톡산트론, 픽산트론, 루비테칸, 테니포시드, 토포테칸 및 9-아미노캄프토테신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 토포이소머라제 억제제; 베무라페닙, BeiGene-283 (또는 BGB-283), 다브라페닙, LGX818, 악시티닙 (AG 013736), 다사티닙 (BMS 354825), 에를로티닙, 게피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙 메실레이트, 라파티닙, 모테사닙 디포스페이트 (AMG 706), 닐로티닙 (AMN107), 셀리시클립, 소라페닙, 수니티닙 말레이트, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-히드록시스타우로스포린) 및 바탈라닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는 키나제 억제제; 보르테오미드, 겐다나마이신 및 라파마이신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 표적화된 신호 전달 억제제; 이미퀴모드, 인터페론-베타 및 인터류킨-2를 포함하나 이에 제한되지는 않는 생물학적 반응 조절제; 및 3-AP (3-아미노-2-카르복시알데히드 티오세미카르바존), 아트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐리드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌기티드, 엘레스클로몰, 에리블린 메실레이트 (E7389), 익사페릴론, 로니다민, 마소프로콜, 미토구아나존, 오블리메르센, 술린타, 테스토라톤, 티아조푸린, mTOR 억제제 (예를 들어, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 데포롤리무스), PI3K 억제제 (예를 들어, BEZ235, GDC-0941,

XL147, XL765), Cdk4 억제제 (예를 들어, PD-332991), Akt 억제제, Hsp90 억제제 (예를 들어, 타네스피마이신) 및 파르네실트랜스퍼라제 억제제 (예를 들어, 티피파르닙)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 기타 화학요법제; MEK 억제제 (예를 들어, AS703026, AZD6244 (셀루메티닙), AZD8330, BIX02188, CI1040 (PD184352), D-87503, GSK1120212 (JTP-74057), GDC0973, PD0325901, PD318088, PD98059, PDEA119 (BAY 869766), TAK-733)로부터 선택된다. 바람직하게는, 암을 치료하는 방법은 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을, 카페시타빈, 5-플루오로우라실, 카르보플라틴, 다카르바진, 게피티닙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, SN-38, 테모졸로미드, 빈블라스틴, 베바시주맵, 세톡시맵, 인터페론-베타, 인터류킨-2 또는 에를로티닙으로부터 선택된 화학요법제와 조합으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같이, 단백질 키나제 조절제, 특히 화학식 I 내지 화학식 In의 중 어느 한 화학식의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 작용제와 조합으로 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0456]

일부 실시양태에서, 치료제는 클로람부실, 멜팔란, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 다카르바진, 테모졸로미드, 프로카르바진, 메토크세이트, 플루오로우라실, 시타라빈, 겐티아민, 메르캅토포린, 플루다라빈, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀, 도세탁셀, 토포테칸, 이리노테칸, 에토포시드, 트라벡테딘, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 미토마이신, 익사베필론, 타목시펜, 피우타미드, 고나도렐린 유사체, 메게스트롤, 프레드니손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 탈리도미드, 인터페론 알파, 류코보린, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 아파티닙, 알리세르티브, 아무바티닙, 아파티닙, 악시티닙, 보르테조미브, 보수티닙, 브리바진, 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다누세르티브, 다사티닙, 도비티닙, 에를로티닙, 포레티닙, 가네테스픽, 게피티닙, 이브루티닙, 이코티닙, 이마티닙, 이니파립, 라파티닙, 렌바티닙, 리니파립, 린시티닙, 마시티닙, 모렐로티닙, 모테사닙, 네라티닙, 닐로티닙, 니라파립, 오프로조미브, 올라파립, 파조파립, 피크틸리십, 포나티닙, 퀴자르티닙, 레고라페닙, 리고세르티브, 루카파립, 록솔리티닙, 사라카티닙, 사리테기브, 소라페닙, 수니티닙, 타소시티닙, 텔라티닙, 티반티닙, 티보자립, 토파시티닙, 트라메티닙, 반데타닙, 벨라파립, 베무라페닙, 비스모데기브, 볼라세르티브, 알렘투주맵, 브렌독시맵네도틴 베바시주맵, 카투막소맵, 세톡시맵, 데노수맵, 겐투주맵, 이필리무맵, 니모투주맵, 오파투무맵, 파니투무맵, 라무시루맵, 리톡시맵, 토시투모맵, 트라스투주맵 또는 그의 조합이다.

[0457]

한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 적합한 요법과 조합으로 투여함으로써, 그의 돌연변이를 비롯한 BRAF 키나제에 의해 매개된 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0458]

한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 적합한 요법과 조합으로 투여함으로써, BRAF V600 돌연변이체 키나제, 예컨대 V600A, V600E, V600G, V600K, V600M 또는 V600R 돌연변이체 키나제에 의해 매개된 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써, BRAF 돌연변이체 키나제, 예컨대 V600A, V600E, V600G, V600K, V600M 또는 V600R 돌연변이체에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 하나 이상의 적합한 항암 요법, 예컨대 화학요법 약물과 조합으로 투여함으로써, BRAF 돌연변이체 키나제, 예컨대 V600A, V600E, V600G, V600M 또는 V600R 돌연변이체에 의해 매개된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 경우에서, BRAF 돌연변이체 키나제는 V600A이다. 또 다른 경우에서, BRAF 돌연변이체 키나제는 V600E이다. 또 다른 경우에서, BRAF 돌연변이체 키나제는 V600G이다. 또 다른 경우에서, BRAF 돌연변이체 키나제는 V600K이다. 또 다른 경우에서, BRAF 돌연변이체 키나제는 V600M이다. 또 다른 경우에서, BRAF 돌연변이체 키나제는 V600R이다.

[0459]

한 실시양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 암 치료에 유효한 하나 이상의 다른 요법 또는 의학적 절차와 조합으로 투여함으로써 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 요법 또는 의료 절차는 적합한 항암 요법 (예를 들어 약물 요법, 백신 요법, 유전자 요법, 광역학 요법) 또는 의료 절차 (예를 들어 수술, 방사선 치료, 온열요법 가열, 골수 또는 줄기 세포 이식)를 포함한다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 적합한 항암 요법 또는 의료 절차는 화학요법제 (예를 들어 화학요법 약물)를 사용한 치료, 방사선 치료 (예를 들어 X선, γ선, 또는 전자, 양성자, 중성자, 또는 입자 빔), 온열요법 가열 (예를 들어 마이크로웨이브, 초음파, 고주파 절제), 백신

요법 (예를 들어 AFP 유전자 간세포성 암종 백신, AFP 아데노바이러스 벡터 백신, AG-858, 동종 GM-CSF-분비 유방암 백신, 수지상 세포 펩티드 백신), 유전자 요법 (예를 들어, Ad5CMV-p53 벡터, MDA7을 코딩하는 아데노벡터, 아데노바이러스 5-종양 괴사 인자 알파), 광역학 요법 (예를 들어, 아미노레블린산, 모텍사핀 루테튬), 수술, 또는 골수 및 줄기 세포 이식으로부터 선택된다.

[0460] 키트

[0461] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 임의의 화학식 I 내지 In의 화합물 또는 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 예를 들어 바이알, 병, 플라스크 내에 포장되고, 이는 예를 들어 상자, 봉투 또는 백 내에 추가로 포장될 수 있으며; 화합물 또는 조성물은 포유동물, 예를 들어, 인간에의 투여에 대해 미국 식품 의약품국 또는 유사한 규제 기관에 의해 승인되었고; 화합물 또는 조성물은 단백질 키나제 매개 질환 또는 상태를 위한 포유동물, 예를 들어, 인간에의 투여에 대해 승인되었고; 본 개시내용의 키트는 기록된 사용 지침서 및/또는 화합물 또는 조성물이 Raf 단백질 키나제-매개 질환 또는 상태를 위한 포유동물, 예를 들어, 인간에의 투여에 대해 적합하거나 승인되었다는 기타 표시를 포함할 수 있고; 화합물 또는 조성물은 단위 용량 또는 단일 용량 형태, 예를 들어, 단일 용량 환제, 캡슐 등으로 포장될 수 있다.

[0462] VII. 실시예

[0463] 하기 실시예는 예시를 위해 제공되지만, 본 개시내용을 제한하지는 않는다.

[0464] 본원에 기재된 화합물 및 표 1 및 2에 제공된 것들에 대한 합성은 관련 기술분야, 예컨대 그의 전문이 참조로 포함되는 PCT 특허 공개 번호 WO 2012/109075에 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다. 통상의 기술자는 모든 본원에 기재된 화합물 및 화학식 I' 또는 I 및 그의 하위화학식에 의해 포괄되는 것들을 상기 언급된 특허 출원에 기재된 절차 및 본원에 기재된 방법을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다. 또한, 본원에 사용된 약어는 하기와 같은 각각의 의미를 갖는다:

ATP	아데노신 트리포스페이트
BSA	소 혈청 알부민
cc	세제곱 센티미터
cm	센티미터
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DCM	디클로로메탄
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMEM	둘베코 변형 이글 배지
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭시드
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
eq./equiv.	당량
ESI	전기분무 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FBS	태아 소 혈청
g	그램
h/hrs	시간
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
Hz	헤르츠
i-Pr	이소프로필
J	주울
kg	킬로그램
L	리터
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광측정법

[0465]

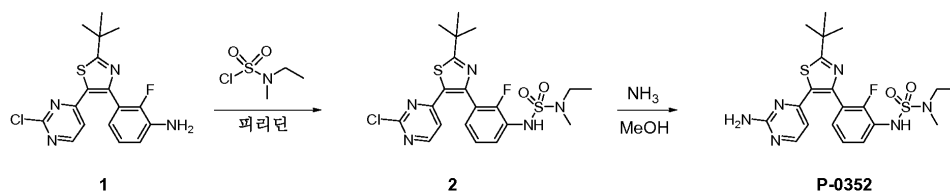
M	몰
MeOH	메탄올
m/z	질량 대 전하
mg	밀리그램
MHz	메가 헤르츠
mins	분
mL/ml	밀리리터
mol	몰
mm	밀리미터
mM	밀리몰
mmol	밀리몰
MS	질량 분광측정법
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
mW	밀리와트
nM	나노몰
nm	나노미터
NMR	핵 자기 공명
PBS	포스페이트 완충 염수
PSI/psi	제곱 인치당 파운드-힘
R _f	체류 인자
TBAF	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
μL	마이크로리터
μM	마이크로몰

[0466]

[0467] 실시예 1: 5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (P-0352)의 제조

[0468]

<반응식 1>



[0469]

[0470] 단계 1: 2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (2)의 합성: US 특허 7,994,185에 기재된 절차에 따라 화합물 1을 제조하였다. 디클로로메탄 (1 mL) 중 3-[2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-아닐린 (1, 102 mg, 0.28 mmol)의 용액에 피리딘 (500 μL, 6.2 mmol)에 이어서 N-에틸-N-메틸-술파모일 클로라이드 (265 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 96시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 0.1 M HCl(수성)로 추출하여 후처리하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 불순한 물질을 수득

하였다. 이 물질을 다시 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 0.5-6% 메탄올)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 ~90% 순도의 2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (2) 55 mg을 수득하였으며, 후속 단계에 사용하였다.

MS (ESI) $[M+H]^+ = 484.2$. MS (ESI) $[M-H]^+ = 482.10$.

단계 2: 5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (P-0352)의 합성:
2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (7, 51 mg, 0.11 mmol)을 밀봉된 반응 바이알에서 메탄올 중 7 M 암모니아 5 mL 중에 용해시켰다. 반응물을 80°C의 오일조에 넣고, 48시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC (완충액 A: 5% CH₃CN, 95% 물, 0.01% 포름산. 완충액 B: 95% CH₃CN, 5% 물, 0.01% 포름산)에 의해 정제하여 5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (P-0352) 31 mg을 수득하였다.

MS (ESI) $[M+H]^+ = 465.20$.

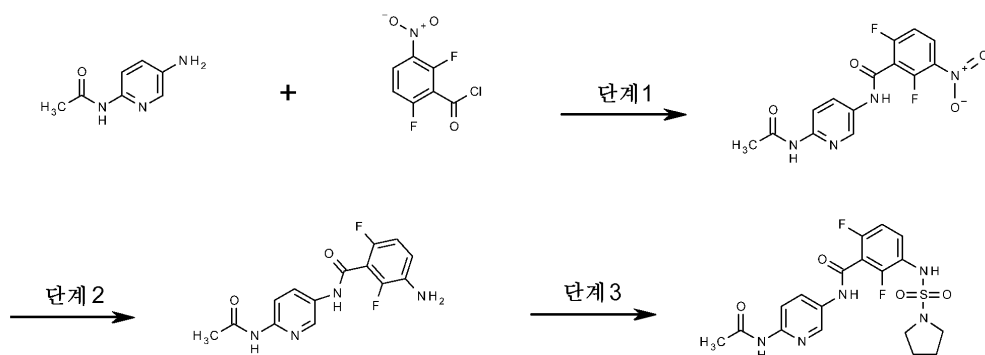
P-0352에 대한 ¹H-NMR 화학적 이동 할당 (DMSO-d₆, 400 MHz)

수소	화학적 이동 (ppm)	분할 패턴	적분	커플링 (Hz)
NH ₂	6.77	br s	2	-
NH-SO ₂ -	9.71	br s	1	-
피리미딘 고리	8.04	d	1	5.1
벤젠 고리	7.54	m	1	-
벤젠 고리	7.30	m	2	-
피리미딘 고리	6.03	d	1	5.1
N-CH ₂ CH ₃	3.06	q	2	7.0
N-CH ₃	2.67	s	3	-
-(CH ₃) ₃	1.41	s	9	-
N-CH ₂ CH ₃	0.99	t	3	7.0

br s: 넓은 단일선 s: 단일선 d: 이중선 t: 삼중선 dd: 이중선의 이중선
ddd: 이중선의 이중선의 이중선 m: 다중선

실시예 2: N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰아미노)벤즈아미드 (P-2036)의 제조

[0476] <반응식 1>



P-2036

[0477]

[0478] 단계 1. N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-니트로-벤즈아미드의 합성. N-(5-아미노-피리딘-2-일)-아세트아미드 (1.53 g, 0.0101 mol)에 테트라히드로푸란 (20 mL, 0.2 mol)에 이어서 피리딘 (0.900 mL, 0.0111 mol)을 첨가하였다. 이 현탁액에 테트라히드로푸란 (10 mL, 0.1 mol) 중 2,6-디플루오로-3-니트로벤조일 클로라이드 (2.24 g, 0.0101 mol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 물 (HCl 첨가됨)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 합한 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 제거하여 조 생성물 1.91 g을 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1-6% 메탄올의 구배로 용리시키면서 정제하여 N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-니트로-벤즈아미드 1.527 g을 수득하였다.

[0479] MS(ESI)[M+H]⁺ = 336.9.

[0480] 단계 2. N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-3-아미노-2,6-디플루오로-벤즈아미드의 합성. 에탄올 (30 mL, 0.5 mol) 및 테트라히드로푸란 (85 mL, 1.0 mol) 중 N-(6-아세트아미도-피리딘-3-일)-2,6-디플루오로-3-니트로-벤즈아미드 (0.500 g, 0.00149 mol)에 물 (2800) 중 라니 니켈 슬러리 ~3 cc를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 파르 수소화에 35 psi 수소 하에 두었다. 2시간 후, TLC는 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었으나, 2개의 신규한 스팟이 관찰되었다. 반응이 계속되도록 하였다. 총 6.5시간 후, TLC는 단지 1개의 신규한 스팟만을 나타내었다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 모두 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1-6% 메탄올의 구배로 용리시키면서 정제하여 N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-3-아미노-2,6-디플루오로-벤즈아미드 345 mg을 수득하였다.

[0481] MS(ESI)[M+H]⁺ = 306.9.

[0482] 단계 3. N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤즈아미드의 합성. N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-3-아미노-2,6-디플루오로-벤즈아미드 9.6 mg (0.03 mmol, 1 당량)을 계량하여 4 mL 바이알에 넣고, 피롤리딘-1-술폰닐 클로라이드 5.1 mg (0.03 mmol, 1 당량)과 합하였다. 이 혼합물을 THF 300 μL 중에 용해시켰다. 이 용액에 피리딘 25 μL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 2일 동안 진탕시켰다. 모든 용매를 환원 분위기 하에 제거하였다. 조 물질을 디메틸 술폰 400 μL 중에 용해시키고, RP-LCMS에 의해 정제하여 N-(6-아세트아미도-3-피리딜)-2,6-디플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤즈아미드 5.3 mg을 수득하였다.

[0483] MS(ESI)[M+H]⁺ = 440.3.

다. LCMS에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완료되었을 때 이것을 물 (1 L)에 부었다. 1N HCl에 이어서 NaHCO_3 를 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 내용물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 알릴 (3-(2-(tert-부틸)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐) 카르바메이트 (12.5 g, 92% 수율)를 옅은색 고체로서 수득하였다.

[0491]

단계 3. 알릴 (3-(2-(tert-부틸)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)카르바메이트의 합성: 실온에서 디메틸아세트아미드 (35 mL) 중 알릴 (3-(2-(tert-부틸)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐) 카르바메이트 (3.21 g, 9.18 mmol, 1.0 당량)에 N-브로모숙신이미드 (1.64 g, 9.21 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. LCMS에 의해 나타난 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모되었을 때 2,2,2-트리메틸티오아세트아미드 (1.3 g, 11.1 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 반응물을 60°C에서 밤새 가열하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 물 (250 mL)에 붓고, 내용물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (300 g, 3" 직경 칼럼)에 의해 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하여 알릴 (3-(2-(tert-부틸)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)카르바메이트를 오일 (2.92 g, 70% 수율)로서 수득하였다.

[0492]

단계 4. 3-[2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-아닐린의 합성: 실온에서 디클로로메탄 (130 mL) 및 물 (2 mL) 중 알릴 (3-(2-(tert-부틸)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)카르바메이트 (2.67 g, 5.97 mmol, 1.0 당량)에 트리-n-부틸주석 히드라이드 (1.6 mL, 5.97 mmol, 1.0 당량)에 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (347 mg, 0.3 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 1.5시간 후, LCMS에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완료되었다. 황산나트륨을 반응물에 첨가하였다. 여과에 이어서 여과액을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (275 g 실리카 겔; 3" 직경 칼럼)에 의해 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하여 3-[2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-아닐린 (1.04 g, 48% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0493]

단계 5. 2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸의 합성. 디클로로메탄 (1 mL) 중 3-[2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-아닐린 (102 mg, 0.281 mmol)의 용액에 피리딘 (254 μL , 3.2 mmol)에 이어서 N-에틸-N-메틸-술파모일 클로라이드 (326 mg, 2.1 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (4 mg, 33 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 0.1 M HCl (수성)로 추출하여 후처리하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 불순한 물질을 수득하였다. 이 물질을 다시 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 0.5-6% 메탄올)에 의해 정제하여 2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 18 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0494]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.2$.

[0495]

단계 6. 5-(2-아미노피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-2-이소프로필-티아졸 및 2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)티아졸의 합성. 바이알에 들어 있는 2-tert-부틸-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸 (51 mg, 0.11 mmol)에 메탄올 중 7M 암모니아 5 mL를 첨가하고, 반응 바이알을 밀봉하였다. 반응물을 80°C의 오일조에 넣고, 48시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 5-(2-아미노피리미딘-4-일)-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-2-이소프로필-티아졸 31 mg을 백색 고체로서 (MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.20$), 및 2-tert-부틸-4-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)티아졸 7 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0496]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.20$.

[0497]

하기 화합물을 실시예 3 및 반응식 2에 제공된 절차에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭
P-2093	5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-4-[3-(디메틸술파모일아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸
P-2106	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드
P-2114	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드
P-2129	(3R)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드
P-2130	(3S)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드
P-2131	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]아제티딘-1-술폰아미드

[0498]

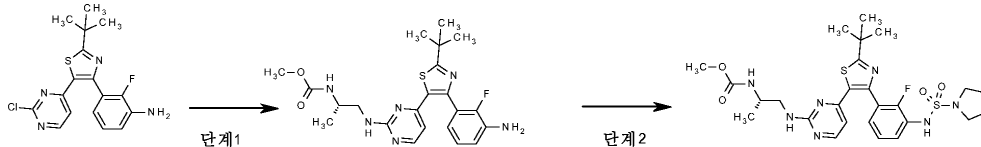
P-2132	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-술폰아미드
P-2133	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로프로판술폰아미드
P-2134	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드
P-2135	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드
P-2136	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드

[0499]

[0500]

실시예 3: 메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트의 합성

[0501] <반응식 2b>

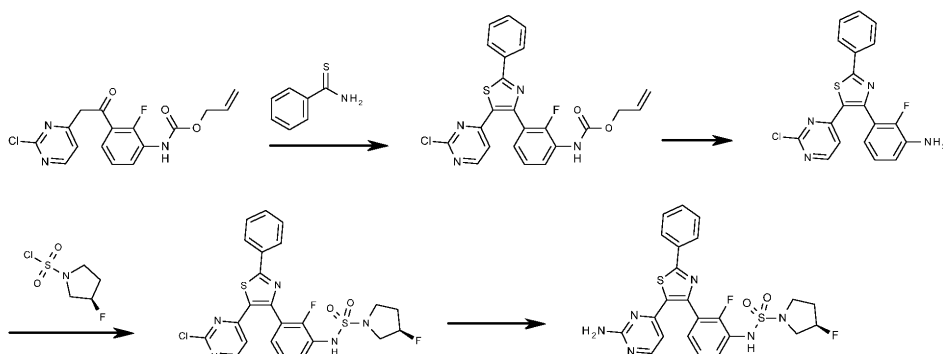


[0502]
[0503] 하기 화합물을 반응식 2b에 제공된 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭
P-2137	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(아제티딘-1-일술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-tert-부틸-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2138	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2139	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2140	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[2-플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2141	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-[(에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2142	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로프로필술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2143	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로부틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2144	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로펜틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2145	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[2-tert-부틸-4-[3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트

[0504]
[0505] 실시예 4: (3R)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드의 합성

[0506] <반응식 3a>



[0507]
[0508] 단계 1. 알릴 (3-(2-페닐)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐]카르바메이트: 실온에서 디 메틸아세트아미드 (40 mL) 중 알릴 (3-(2-(2-클로로피리미딘-4-일)아세틸)-2-플루오로페닐]카르바메이트 (4.0

g, 11.4 mmol, 1.0 당량)에 NBS (2.04 g, 11.4 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. LCMS에 의해 나타난 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모되었을 때 티오벤즈아미드 (1.88 g, 13.7 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (350 mL)에 붓고, 내용물을 에틸 아세테이트/THF로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (300 g, 3" 직경 칼럼)에 의해 25-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하여 알릴 (3-(2-페닐)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-2-플루오로페닐)카르바메이트를 황색빛 오렌지색 고체 (3.3 g, 62% 수율)로서 수득하였다.

[0509]

단계 2. 3-[2-페닐-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-2-플루오로아닐린: 실온에서 디클로로메탄 (100 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 알릴 (3-(2-페닐)-5-(2-클로로피리미딘-4-일)-2-플루오로페닐)카르바메이트 (3.3 g, 7.07 mmol, 1.0 당량)에 트리-n-부틸주석 히드라이드 (1.9 mL, 7.07 mmol, 1.0 당량)에 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (408 mg, 0.35 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 6.25시간 후, 반응이 완료되었음을 LCMS에 의해 확인하였다. 황산나트륨을 반응물에 첨가하였다. 여과에 이어서 여과액을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (250 g 실리카 겔; 3" 직경 칼럼)에 의해 20-30% 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 DCM으로 용리시키면서 정제하여 5 (470 mg, 17% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0510]

하기 화합물을 반응식 3a에 제공된 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭
P-2146	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드
P-2147	(3S)-N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드
P-2148	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-술폰아미드
P-2149	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드
P-2150	N-[3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-페닐-티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드

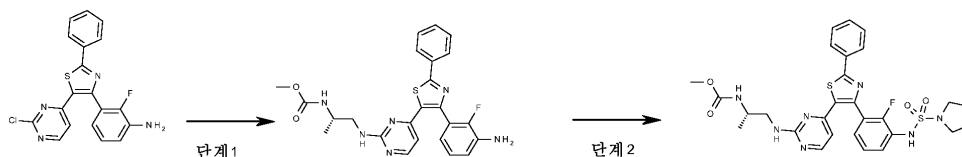
[0511]

[0512]

실시예 5: 메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트의 합성

[0513]

<반응식 3b>



[0514]

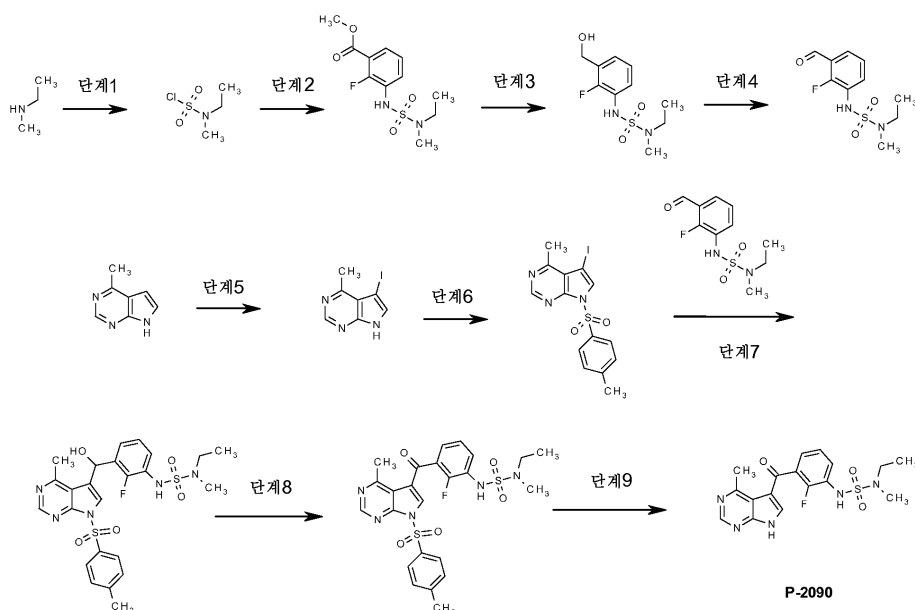
[0515] 하기 화합물을 반응식 3b에 제공된 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭
P-2151	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(아제티딘-1-일술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2152	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2153	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2154	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2155	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-[[에틸(메틸)술폰파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2156	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로프로필술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2157	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로부틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2158	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로펜틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트
P-2159	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-2-페닐-티아졸-5-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트

[0516]

[0517] 실시예 6: 5-[3-[[에틸(메틸)술폰파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (P-2090)의 제조

[0518] <반응식 4>



[0519]

[0520]

단계 1. N-에틸-N-메틸-술포모일 클로라이드: 빙수로 냉각시킨 디클로로메탄 (500 mL) 중 술포릴 클로라이드 (20.63 mL, 253.76 mmol)에 디클로로메탄 (150 mL) 중 N-메틸에탄아민 (21.76 mL, 253.76 mmol) 및 트리에탄아민 (35.39 mL, 253.76 mmol)을 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응을 1시간 동안 계속되도록 하였다. 반응물을 차가운 1 N HCl (50 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 염수 및 1N HCl로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 N-에틸-N-메틸-술포모일 클로라이드 29.5 g (74%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0521]

단계 2. 메틸 3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-벤조에이트: 피리딘 (5 mL, 61.82 mmol) 중 메틸 3-아미노-2-플루오로-벤조에이트 (1.5 g, 8.87 mmol)에 DMAP (0.11 g, 0.89 mmol) 및 N-에틸-N-메틸-술포모일 클로라이드 (2.8 g, 17.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (+1 N 시트르산)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산(0-35% 구배)을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 메틸 3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-벤조에이트 1.53 g을 수득하였다.

[0522]

MS (ESI) [M+H]⁺=291.0.

[0523]

단계 3. 1-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-3-(히드록시메틸)벤젠. THF 50 mL 중에 용해시키고 -20℃로 냉각시킨 메틸 3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-벤조에이트 (2.03 g, 0.01 mol)에 THF (15.03 mL) 중 1 M LiAlH₄를 첨가하였다. 반응 혼합물이 탁해졌고, 이를 천천히 -10℃로 2시간 동안 가온하고, -20℃ 내지 -10℃에서 5시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 25 g Na₂SO₄·10H₂O로 켄칭하고, 1시간 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 농축시키고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산(0-80% 구배)을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 1-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-3-(히드록시메틸)벤젠 (1.72 g)을 수득하였다.

[0524]

MS (ESI)[M+H]⁺= 262.8.

[0525]

단계 4. 1-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-3-포르밀-벤젠. 1-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-3-(히드록시메틸)벤젠 (1.72 g, 6.56 mmol)에 테트라히드로푸란 (80 mL, 1221.54 mmol) 및 2-아이오독시벤조산 (45%, 5.3 g, 8.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 수집하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의

해 EtOAc/헥산 (0-60% 구배)을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 1-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-3-포르밀-벤젠 (950 mg)을 수득하였다.

MS(ESI) [M+H]⁺ = 260.8.

단계 5. 5-아이오도-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. DCM 30 mL 중에 현탁시킨 4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1 g, 7.51 mmol)에 N-아이오도숙신이미드 (1.86 g, 8.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 50% 수성 포화 NaHCO₃로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 중에 현탁시키고, 45분 동안 초음파처리하였다. 고체 물질을 여과에 의해 수집하여 5-아이오도-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.69 g)을 수득하였다.

단계 6. 5-아이오도-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘. THF 250 mL 및 DMF 10 mL 중에 현탁시킨 5-아이오도-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (14.17g, 54.7mmol)에 NaH (60%, 3.56g, 82.05mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (15.64 g, 82.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 신규한 보다 높은 R_f 스팟과 함께, 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 반응 혼합물을 6 N HCl을 사용하여 pH ~3으로 켄칭하고, 이어서 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세트니트릴 중에 현탁시키고, 45분 동안 초음파처리하였다. 고체 물질을 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴로 세척하였다. 이와 같이 하여 5-아이오도-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘 (12.99 g)을 수득하였다.

MS (ESI) [M+H]⁺ = 413.8.

단계 7. 5-[[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-히드록시-메틸]-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘. 질소 분위기 하에 -40℃에서 THF (5mL) 중 5-아이오도-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.63 g, 1.51 mmol)에 THF (0.75 ml) 중 2 M i-PrMgCl의 용액을 첨가하였다. 반응물을 5℃에서 1시간 내로 교반하였다. 반응물을 -40℃로 냉각시킨 다음, 1-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-3-포르밀-벤젠 (0.15 g, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온시켰다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 20%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키면서 정제하여 5-[[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-히드록시-메틸]-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.28 g)을 수득하였다.

MS (ESI) [M+H]⁺ = 548.2.

단계 8. 5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘. 디클로로메탄 (40 mL) 중 5-[[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-히드록시-메틸]-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.28 g, 0.51 mmol)에 데스-마르틴 피아이오디난 (0.26 g, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 20%-100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 생성물 5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.23 g)을 수득하였다.

단계 9. 5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘. 메탄올 (50 ml) 중 5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7-(p-톨릴술포닐)피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.23 g, 0.42 mmol)에 수산화칼륨 (0.2 g, 3.56 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 메틸렌 클로라이드 중 2%에서 15% 메탄올로 용리시키면서 정제하여 5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (P-2090) (71.8 mg)을 수득하였다.

MS (ESI) [M+H]⁺ = 392.1.

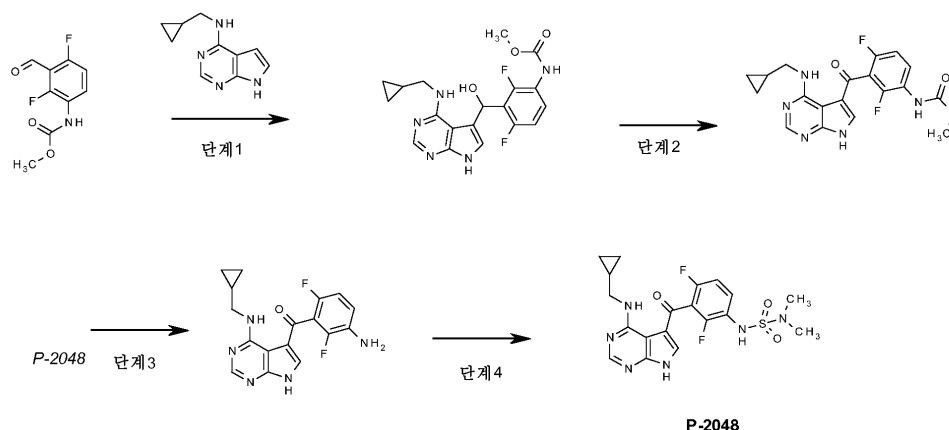
[0535] 하기 화합물을 반응식 4에 제공된 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭	MH(+)
P-2026	5-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	381.9
P-2027	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]시클로헥산술폰아미드	421.1
P-2028	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]시클로펜탄술폰아미드	407.1
P-2029	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	408.3
P-2030	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]시클로부탄술폰아미드	393.1
P-2031	N-[2,4-디플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]모르폴린-4-술폰아미드	424.3
P-2032	N-[2-플루오로-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	390.3
P-2076	N-[2-플루오로-3-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	402.0 (MH-)
P-2078	N-[3-(4-시클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	428.1 (MH-)
P-2086	5-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	406.2
P-2087	4-시클로프로필-5-[2-플루오로-3-[[메틸(프로필)술파모일]아미노]벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	432.2
P-2091	4-시클로프로필-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	418.2

[0536]

[0537] 실시예 7: 4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (P-2048)의 제조

[0538] <반응식 4b>



[0539]

[0540] 단계 1. 메틸 N-[3-[[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]-히드록시-메틸]-2,4-디플루오로-페닐]카르바메이트. 메탄올 (9 mL) 중 [N-(시클로프로필메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (0.62 g, 3.29 mmol), 메틸 N-(2,4-디플루오로-3-포르밀-페닐)카르바메이트 (0.92 g, 4.28 mmol), 및 수산화칼륨 (0.55 g, 9.88 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl (수성)을 사용하여 pH 3으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 (2회) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 메탄올로 용리시키면서 정제하였다. 이와 같이 하여 메틸 N-[3-[[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]-히드록시-메틸]-2,4-디플루오로-페닐]카르바메이트 (0.448 g)를 수득하였다.

[0541]

MS(ESI) [M+H]⁺ = 403.9

[0542]

단계 2. 메틸 N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]카르바메이트. 디메틸 술폭시드 (4 ml) 중 메틸 N-[3-[[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]-히드록시-메틸]-2,4-디플루오로-페닐]카르바메이트 (446 mg, 1.11 mmol)에 2-아이오독시벤조산 (0.894 g)을 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 (2회) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 메탄올 및 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제하였다. 이와 같이 하여 메틸 N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]카르바메이트를 수득하였다.

[0543]

MS(ESI) [M+H]⁺ = 402.3.

[0544]

단계 3. (3-아미노-2,6-디플루오로-페닐)-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]메타논. 테트라히드로푸란 (4.5 ml) 중 메틸 N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]카르바메이트 (443 mg, 1.1 mmol)에 물 (5.5 ml) 중 5 M 수산화나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 이것을 6N HCl (수성)로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 (2회) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 메탄올 및 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제하였다. 이와 같이 하여 (3-아미노-2,6-디플루오로-페닐)-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]메타논 0.185 g을 수득하였다.

[0545]

MS(ESI) [M+H]⁺ = 344.3.

[0546]

단계 4. 4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-(디메틸술폰파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (P-2048). 피리딘 (5 ml) 중에 용해시킨 (3-아미노-2,6-디플루오로-페닐)-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일]메타논 (500 mg, 1.46 mmol)에 N,N-디메틸술폰파모일 클로라이드 (230 mg, 1.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 물질을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 메탄올 (0-2% 메탄올)의 구배로 용리시

키면서 정제하였다.

MS ESI $[M+H]^+ = 450.9$.

하기 화합물을 반응식 4b에 제공된 합성 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭	MH(+)
P-2037	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]프로판-2- 술폰아미드	438.0
P-2038	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피페리딘-1- 술폰아미드	479.0
P-2039	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-5- 카르보닐]페닐]시클로헥산술폰아미드	478.0
P-2040	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-5- 카르보닐]페닐]시클로펜탄술폰아미드	464.0
P-2041	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1- 술폰아미드	465.0

P-2042	5-[3-(디에틸술폰파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	467.5
P-2043	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]시클로부탄술폰아미드	450.0
P-2044	N-[2,4-디플루오로-3-[4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]모르폴린-4-술폰아미드	481.0
P-2045	5-[3-(디메틸술폰파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	439.0
P-2046	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로프로판술폰아미드	448.0
P-2047	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]프로판-2-술폰아미드	450.0
P-2049	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로hexan술폰아미드	490.5
P-2050	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드	476.5
P-2051	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]펜탄-2-술폰아미드	478.0
P-2052	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-(디에틸술폰파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	479.0
P-2053	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드	462.5
P-2054	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]모르폴린-4-술폰아미드	493.1
P-2055	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	477.1

[0550]

P-2056	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드	464.3
P-2057	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	459.4
P-2058	N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]테트라히드로피란-4-술폰아미드	492.5
P-2061	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	465.1
P-2062	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(메틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	407.1
P-2063	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	433.2
P-2064	4-(시클로프로필메틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	447.0
P-2065	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	475.0
P-2066	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(프로필아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	435.2
P-2067	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	435.4
P-2068	4-[(4,4-디플루오로시클로헥실)아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	511.1
P-2069	5-[3-[[에틸(메틸)술폰아미드]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-[(2-히드록시-2-메틸-프로필)아미노]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘	465.1
P-2070	N-[3-[4-(시클로프로필아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	445.4

[0551]

P-2071	N-[2-플루오로-3-[4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	419.3
P-2072	4-(시클로부틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	447.3
P-2073	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(2-메톡시에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	451.3
P-2074	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-[[[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	477.1
P-2075	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(테트라히드로피란-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	477.0
P-2077	N-[2-플루오로-3-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	487.2
P-2079	4-[[[(1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	461.1
P-2080	4-[[[(1S)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	461.5
P-2081	N-[3-[4-(시클로부틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	459.4
P-2082	N-[2-플루오로-3-[4-[[[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	489.4
P-2083	N-[2-플루오로-3-[4-(테트라히드로피란-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	489.1
P-2084	N-[2-플루오로-3-(4-메톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	419.9
P-2092	5-[3-[[에틸(메틸)술파모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-메톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	406.1 (MH-)

[0552]

P-2094	N-[3-[4-[[1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	473.4
P-2095	N-[3-[4-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	519.1
P-2096	N-[3-[4-(2,3-디히드록시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	479.1
P-2097	1-[[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]시클로프로판카복실산	489.0
P-2098	N-[2-플루오로-3-[4-(3-히드록시시클로부틸)메틸아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	489.1
P-2099	5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	453.2
P-2100	5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(2-메톡시에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	469.1
P-2101	4-(시클로부틸아미노)-5-[3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	465.0
P-2102	N-[3-[4-(2-아미노에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	448.0
P-2103	에틸 2-[[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]아세테이트	491.2
P-2104	N-[2-플루오로-3-[4-(2-메톡시에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	463.2
P-2105	N-[2-플루오로-3-[4-(3-메톡시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	477.1
P-2107	메틸 2-[[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일술폰닐아미노)벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]-4-메틸-펜타노에이트	533.2

[0553]

P-2108	N-[2-플루오로-3-[4-(3-히드록시-3-메틸-부틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	491.2
P-2109	2-[[5-[2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)아미노]벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]아세트산	463.0
P-2110	N-[2-플루오로-3-[4-(2-모르폴리노에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	518.1
P-2111	N-[2-플루오로-3-[4-(3-모르폴리노프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	532.1
P-2112	N-[2-플루오로-3-[4-(3,3-트리플루오로프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	501.0
P-2113	N-[3-[4-[[3-(디메틸아미노)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	518.1
P-2115	5-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2-플루오로-벤조일]-4-(3-메톡시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	465.1
P-2116	5-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(3-메톡시프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	483.1
P-2117	5-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(이소프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	453.0
P-2118	4-[[[(1R)-1-시클로프로필에틸]아미노]-5-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	479.0
P-2119	5-[3-[[에틸(메틸)술포모일]아미노]-2,6-디플루오로-벤조일]-4-(테트라히드로피란-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	495.3

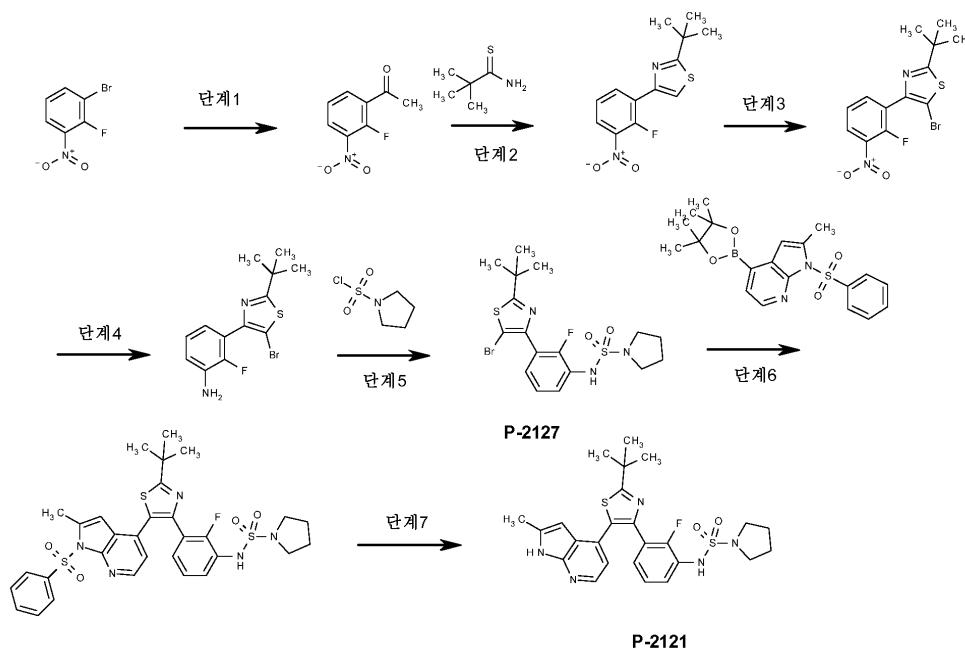
[0554]

[0555]

실시예 8: N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2121)의 제조

[0556]

<반응식 5>



[0557]

[0558]

단계 1. 1-(2-플루오로-3-니트로페닐)에타논: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (1.6 g, 2.28 mmol, 0.05 당량)를 디옥산 (100 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-3-니트로벤젠 (10.0 g, 45.6 mmol, 1 당량) 및 트리-n-부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (15.4 mL, 45.6 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼탁한 용액을 90℃에서 4시간 동안 가열하였으며, 이 시간 동안 암갈색 용액이 형성되었다. TLC (30% MTBE/헵탄)가 완전한 전환을 확인한 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. KF (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)의 포화 용액을 첨가하고, 2상 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 엔올 에테르 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 THF (50 mL) 중에 용해시키고, 2 N HCl (50 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NaCl로 포화시키고, MTBE (2 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1 x 300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-40% 에틸 아세테이트/헵탄 구배로 용리시키면서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 증발시켜 화합물 1-(2-플루오로-3-니트로페닐)에타논 (7.1 g, 86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0559]

단계 2. 2-(tert-부틸)-4-(2-플루오로-3-니트로페닐)티아졸: 브로민화구리 (II) (33.9 g, 152 mmol, 1.9 당량)를 기계적 교반으로 에틸 아세테이트 (75 mL) 중에 현탁/용해시켰다. 이어서, 1-(2-플루오로-3-니트로페닐)에타논 (14.4 g, 80.0 mmol, 1 당량)을 CHCl₃ 중 용액 (75 mL)으로서 첨가하고, 반응물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 세척하면서 실리카 겔의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시켜 조 2-브로모-1-(2-플루오로-3-니트로페닐)에타논을 수득하였으며, 이를 디메틸아세트아미드 (150 mL) 및 2,2-디메틸프로판티오아미드 (10.3 g, 88.0 mmol, 1 당량) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 60℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 헵탄 중 15% MTBE (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헵탄 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 2-(tert-부틸)-4-(2-플루오로-3-니트로페닐)티아졸 (15.6 g, 2단계에 걸쳐 70% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0560]

단계 3. 5-브로모-2-(tert-부틸)-4-(2-플루오로-3-니트로페닐)티아졸: 브로민 (5.8 mL, 113 mmol, 1.8 당량)을 클로로포름 (250 mL) 중 2-(tert-부틸)-4-(2-플루오로-3-니트로페닐)티아졸 (17.6 g, 63 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하고, 반응물을 환류 하에 추가 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, DCM (250 mL)으로 희석

하고, 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 X 500 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (1 X 250 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헵탄 중 0-20% MTBE로 용리시키면서 정제하여 추가의 5-브로모-2-(tert-부틸)-4-(2-플루오로-3-니트로페닐)티아졸 (1.2 g, 총 18.6 g, 82% 수율)을 수득하였다.

[0561]

단계 4. 3-(5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로아닐린: 에틸 아세테이트/THF (150 mL/150 mL) 중 5-브로모-2-(tert-부틸)-4-(2-플루오로-3-니트로페닐)티아졸 (18.6 g, 51.8 mmol, 1 당량)의 용액에 SnCl_2 2수화물 (40.9 g, 181 mmol, 3.5 당량)을 첨가하고, 반응물을 60°C로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (500 mL)을 천천히 첨가하여 캔칭하였다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트를 통해 (매우 느림) 여과하였다. 여과액을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리하였다. 유기 상을 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 헵탄 (90 mL) 및 MTBE (10 mL)를 첨가하여 오일을 용해시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 모액으로부터 단리된 추가의 (2.0 g)과 함께 3-(5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로아닐린의 결정화로 (13.1 g)을 수득하였다 (총 15.1 g, 88% 수율).

[0562]

단계 5. N-(3-(5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드: 아세토니트릴 (230 mL) 중 3-(5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로아닐린 (13.5 g, 41 mmol, 1 당량), 피리딘 (10 mL, 123 mmol, 3 당량), 및 피롤리딘-1-술폰릴 클로라이드 (21 g, 123 mmol, 3 당량)의 용액을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)와 1 N HCl (300 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 염수 (1 x 300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 헵탄 (90 mL) 및 MTBE (10 mL). N-(3-(5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드의 결정화로 회백색 고체로서 수득하였다 (8.45 g, 46% 수율).

[0563]

단계 6. N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(2-메틸-1-(페닐술폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드: 디옥산 (12.27 mL) 및 물 (6.14 mL) 중 1-(벤젠술폰닐)-2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘 (1.1 g, 1.381 mmol, ~50% 순도), N-(3-(5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.426 g, 0.921 mmol), 탄산칼륨 (0.382 g, 2.76 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.075 g, 0.092 mmol)의 혼합물을 90°C에서 수시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리시키면서 정제하여 N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(2-메틸-1-(페닐술폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.60 g, 0.918 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0564]

단계 7. N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2121): THF (9.18 mL) 중 N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(2-메틸-1-(페닐술폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.60 g, 0.918 mmol)의 용액에 TBAF 3수화물 (1.448 g, 4.59 mmol)을 첨가하고, 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 TBAF 3수화물 (1.448 g, 4.59 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 물/염수 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-10% 메탄올/DCM으로 용리시키면서 정제하고, MTBE/헵탄으로 연화처리하고, 헵탄으로 세척하면서 여과하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜 N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.18 g, 0.350 mmol, 38% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0565]

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.2$.

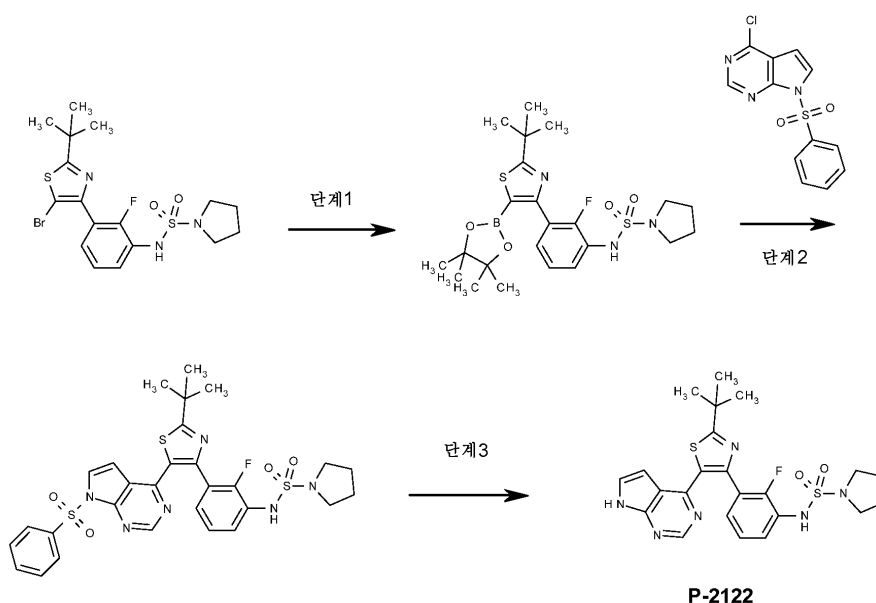
[0566] 하기 화합물을 반응식 5에서 제공된 합성 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭	MH(+)
P-2120	N-[3-[2- <i>tert</i> -부틸-5-(1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	500.0
P-2126	N-[3-[2- <i>tert</i> -부틸-5-(2-메틸-3H-이미다조[4,5- <i>b</i>]피리딘-7-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	515.1

[0567]

[0568] 실시예 9: N-(3-(2-(*tert*-부틸)-5-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2122)의 제조

[0569] <반응식 6>



[0570]

[0571] 단계 1. N-(3-(2-(*tert*-부틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드: 건조 THF (32.4 mL) 중 N-(3-(5-브로모-2-(*tert*-부틸)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (1.50 g, 3.24 mmol)에 수소화나트륨 60% (0.162 g, 4.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, *n*-부틸리튬 2.5M 헥산 (1.946 mL, 4.87 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, *i*-프로필피리콜 보레이트 (3.31 mL, 16.22 mmol)를 첨가하고, 실온으로 밤새 가온시켰다. 반응물을 1% 수성 HCl/염수에 부은 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 감압 하에 농축시켜 N-(3-(2-(*tert*-부틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (1.65 g, 2.267 mmol, 69.9% 수율)를 오일로서 상응하는 5-프로티오 티아졸 ~30%와 함께 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0572]

단계 2. N-(3-(2-(*tert*-부틸)-5-(7-(페닐술폰닐)-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드: 디옥산 (6.45 mL) 및 물 (3.22 mL) 중 7-(벤젠술폰닐)-4-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 (0.142 g, 0.483 mmol), N-(3-(2-(*tert*-부틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.551 g, 0.725 mmol), 탄산칼륨 (0.200 g, 1.450 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.039 g, 0.048 mmol)을 100℃에서 수시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리시키면서 정제하여 N-(3-(2-(*tert*-부틸)-5-(7-(페닐술폰닐)-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)티아졸-4-

일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.20 g, 0.312 mmol, 65% 수율)를 투명한 반고체로서 수득하였다.

[0573]

단계 3. N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2122): THF (3.12 mL) 중 N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(7-(페닐술폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.20 g, 0.312 mmol)의 용액에 TBAF 3수화물 (1.083 g, 3.43 mmol)을 첨가하고, 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물/염수 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-10% 메탄올/DCM으로 용리시키면서 정제하고, MTBE/헵탄으로 연화처리하고, 헵탄으로 세척하면서 여과하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜 N-(3-(2-(tert-부틸)-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.080 g, 0.160 mmol, 51% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0574]

MS (ESI) $[M+H]^+ = 501.0$.

[0575]

하기 화합물을 반응식 6에 제공된 합성 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 #	명칭	MH(+)
P-2123	N-[3-[2-tert-부틸-5-(6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	515.1
P-2124	N-[3-[2-tert-부틸-5-(8-메틸-9H-퓨린-6-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	516.3
P-2125	N-[3-[2-tert-부틸-5-(9H-퓨린-6-일)티아졸-4-일]-2-플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	502.2

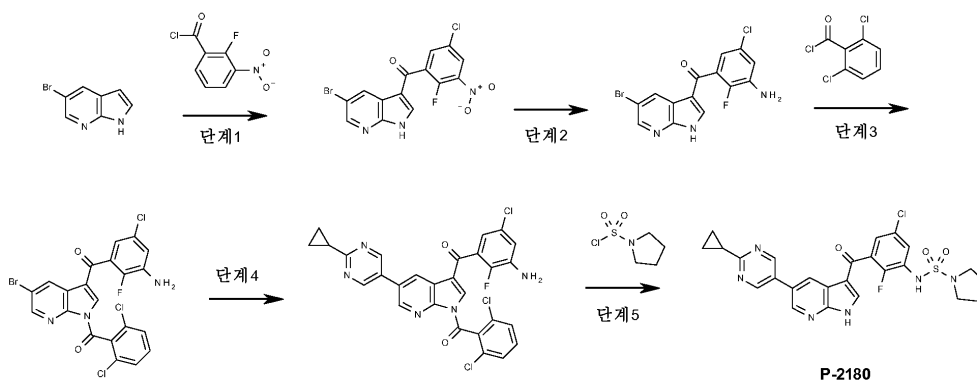
[0576]

[0577]

실시예 10: N-(5-클로로-3-(5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2180)

[0578]

<반응식 7>



[0579]

[0580]

단계 1. (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(5-클로로-2-플루오로-3-니트로페닐)메탄올: 5-클로로-2-플루오로-3-니트로벤조산 (20 g, 91 mmol)에 티오닐 클로라이드 (66.5 mL, 91 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거한 다음, 톨루엔으로부터 수회 공비혼합하여 2-플루오로-3-니트로-벤조일 클로라이드를 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다. 니트로메탄 (152 mL) 중 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (12 g, 60.9 mmol) 및 염화알루미늄 (48.7 g, 365 mmol)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 니트로메탄 (152 mL) 중 2-플루오로-3-니트로-벤조일 클로라이드 (21.74 g, 91 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3일 동안 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 반응물을 메탄올 (~200 mL)로 침전하여 침전물이 생성되었다. 혼합물을 물 (~200 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 조 생성물을 MTBE로 연화처리하고, 추가의 MTBE로 세척하면서 여과하여 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(5-클로로-2-플루오로-3-니트로페닐)메탄올을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0581]

단계 2. (3-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메탄올: 에틸 아세테이트

(761 mL) 및 THF (761 mL) 중 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(5-클로로-2-플루오로-3-니트로페닐)메타논 (24.27 g, 60.9 mmol)을 60℃로 가열하면서 염화주석 (II) 2수화물 (48.1 g, 213 mmol)로 조금씩 처리하고, 이 온도에서 밤새 유지하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 반포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켜 (3-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메타논 (8 g, 21.70 mmol, 35.6% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0582]

단계 3. (3-(3-아미노-5-클로로-2-플루오로벤조일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논: THF (87 mL) 중 (3-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메타논 (8 g, 21.70 mmol)에 DMAP (0.265 g, 2.170 mmol), DIPEA (7.56 mL, 43.4 mmol) 및 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (3.42 mL, 23.87 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-40% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리시키면서 정제하고, 헵탄으로 연화처리하고, 여과하여 (3-(3-아미노-5-클로로-2-플루오로벤조일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논 (5.1 g, 9.42 mmol, 43.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0583]

단계 4. (3-(3-아미노-5-클로로-2-플루오로벤조일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논: 디옥산 (39.4 mL) 및 물 (19.70 mL) 중 (3-(3-아미노-5-클로로-2-플루오로벤조일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논 (4 g, 7.39 mmol), (2-시클로프로필피리미딘-5-일)보론산 (2.422 g, 14.77 mmol), 분말 탄산칼륨 (3.06 g, 22.16 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (0.259 g, 0.369 mmol)의 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리시키면서 정제하여 (3-(3-아미노-5-클로로-2-플루오로벤조일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논 (4.3 g, 7.40 mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0584]

단계 5. N-(5-클로로-3-(5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2180): 아세트니트릴 (2.460 mL) 중 (3-(3-아미노-5-클로로-2-플루오로벤조일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논 (0.250 g, 0.430 mmol)에 DMAP (5.26 mg, 0.043 mmol), 피리딘 (0.174 mL, 2.152 mmol) 및 피롤리딘-1-술폰릴 클로라이드 (0.292 g, 1.722 mmol)를 첨가하고, 반응물을 70℃에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeOH (2.87 mL) 및 디메틸아세트아미드 (1.433 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 암모니아 7 M MeOH (0.307 mL, 2.150 mmol)로 처리하고, 50℃에서 밤새 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물/염수 사이에 분배하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 THF (4 mL) 중에 용해시키고, 역상 (55 g) 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-100% 아세트니트릴/물로 용리시키면서 정제하고, DCM/헵탄으로 연화처리하고, 여과하여 N-(5-클로로-3-(5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-술폰아미드 (0.050 g, 0.092 mmol, 21.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI) $[M+H]^+ = 540.9$

[0585]

[0586] 하기 화합물을 반응식 7에 제공된 합성 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭	MH(+)
P-2171	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,5-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	525.3
P-2172	(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,5-디플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드	543.3
P-2173	5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-3-[3-(디메틸설파모일아미노)-2,5-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	499.3
P-2174	(3R)-N-[5-클로로-3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드	559.2
P-2175	3-[5-클로로-3-(디메틸설파모일아미노)-2-플루오로-벤조일]-5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	515.2
P-2176	N-[5-클로로-3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-2,2,5,5-테트라듀테리오-피롤리딘-1-술폰아미드	545.1
P-2177	N-[5-클로로-3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-페닐]-2,2,3,3,4,4,5,5-옥타듀테리오-피롤리딘-1-술폰아미드	549
P-2178	(3R)-N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-플루오로-피롤리딘-1-술폰아미드	593.1
P-2179	N-[3-[5-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	575.1

[0587]

[0588] 하기 화합물을 8-브로모-7-아자인돌 대신에 적절한 7-아자인돌을 사용하여 반응식 7에 제공된 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 #	명칭	MH(+)
P-2001	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]프로판-2-술폰아미드	409.9
P-2002	3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	411.1
P-2003	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	437.1
P-2004	3-[3-(디에틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	439.1
P-2005	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]시클로헥산술폰아미드	449.9
P-2006	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]부탄-2-술폰아미드	423.9
P-2007	4-클로로-3-[3-(디메틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	415.1
P-2008	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드	425.9
P-2009	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]펜탄-2-술폰아미드	437.9
P-2010	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]시클로부탄술폰아미드	421.9
P-2011	4-클로로-3-[3-(디에틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	443.1
P-2012	4-시아노-3-[3-(디에틸술파모일아미노)-2,6-디플루오로-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	433.9
P-2013	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-2-술폰아미드	413.9

[0589]

P-2014	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드	453.9
P-2015	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로펜탄술폰아미드	439.9
P-2016	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드	427.9
P-2017	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-2-술폰아미드	405.1
P-2018	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로헥산술폰아미드	445.1
P-2019	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	431.9
P-2020	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]부탄-2-술폰아미드	419.1
P-2021	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]시클로부탄술폰아미드	417.5
P-2022	N-[3-(4-시아노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]모르폴린-4-술폰아미드	447.9
P-2023	N-[2,4-디플루오로-3-(4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)페닐]모르폴린-4-술폰아미드	453.1
P-2024	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]모르폴린-4-술폰아미드	457.1
P-2025	N-[3-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드	441.1

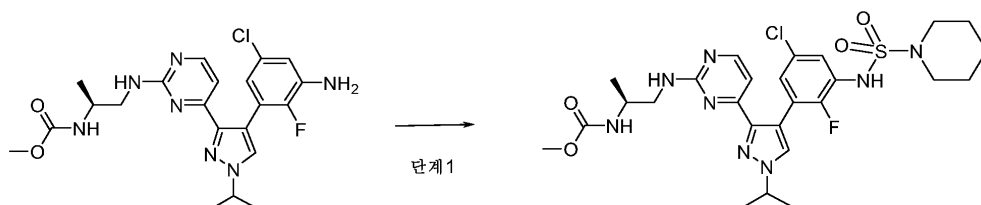
[0590]

[0591]

실시예 11: 메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-(1-피페리딜술폰닐아미노)페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트의 합성

[0592]

<반응식 8>



[0593]

[0594]

단계 1. 출발 물질을 그의 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 번호 WO/2011/025927에 따라 제조하였다.

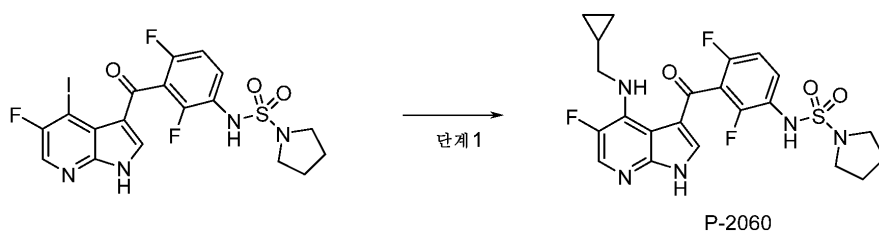
[0595] 하기 화합물을 반응식 8에 제공된 합성 프로토콜에 따라 제조하였다.

화합물 번호	명칭	MH(+)
P-2001	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-(피롤리딘-1-일)술폰닐아미노]페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	409.9
P-2002	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	411.1
P-2003	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-2-플루오로-3-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]술폰닐아미노]페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	437.1
P-2004	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(아제티딘-1-일)술폰닐아미노]-5-클로로-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	439.1
P-2005	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-[[에틸(메틸)술폰모일]아미노]-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	449.9
P-2006	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(디에틸술폰모일아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	423.9
P-2007	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(디메틸술폰모일아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	415.1
P-2008	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로헥실술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	425.9
P-2009	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로헥틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	437.9
P-2010	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로부틸술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	421.9
P-2011	메틸 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-클로로-3-(시클로프로필술폰닐아미노)-2-플루오로-페닐]-1-이소프로필-피라졸-3-일]피리미딘-2-일]아미노]-1-메틸-에틸]카르바메이트	443.1

[0596]

[0597] 실시예 12: N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (P-2060)의 합성

[0598] <반응식 9>



[0599]

[0600] 단계 1. N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드. 이소프로필 알콜 (2 ml) 중 N-[2,4-디플루오로-3-(5-플루오로-4-아이오도-1H-피롤로

[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]페닐]피롤리딘-1-술폰아미드 (95 mg, 0.17 mmol)에 시클로프로필메탄아미드 (49.11 mg, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-65% 구배)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 생성물을 정제용 HPLC에 의해 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 합하여 6.5 mg N-[3-[4-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐]피롤리딘-1-술폰아미드를 수득하였다.

MS (ESI) [M+H]⁺ = 494.4.

화학식 I' 또는 I의 화합물 또는 화학식 I의 임의의 하위화학식, 예를 들어 화학식 Ia, Ia-1, Ia-2, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-1a, Ib-1b, Ic, Ic-1, Ic-1a, Ic-2, Ic-2a, Id, Id-1, Id-1a, Id-2, Id-2a, Ie, Ie-1, Ie-1a, Ie-2, Ie-2a, If, If-1, If-2, If-3, If-4, Ig, Ig-1, Ig-2, Ig-3, Ig-4, Ih, Ih-1, Ih-2, Ih-3, Ih-4, Ij, Ij-1 또는 Ij-2의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물은 실시예 1-12에 제공된 프로토콜에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 표 1 및 2에 열거된 화합물, 예컨대 화합물 P-2001 내지 P-2183은 실시예 1 내지 12에 제공된 프로토콜에 따라 제조하였다. ¹H NMR 및 질량 분광분석법 데이터는 화합물의 구조와 일치하였다.

실시예 13: 화합물 특성

임의의 Raf 키나제에 대한 화합물의 억제 활성이 질환의 치료에 있어서 그의 활성에 중요한 한편으로, 본원에 기재된 화합물은 또한 제약으로서의 이점을 제공하는 유리한 특성을 나타낸다.

생화학적 및 세포 기반 활성에 대한 검정은, 예를 들어 이러한 검정과 관련하여 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 WO 2007/002433에 기재된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, BRAF V600E 키나제 활성 또는 p-Erk 키나제 활성의 억제와 관련하여 생화학적 활성 IC₅₀ 값이 결정되고, 여기서 펩티드 기질의 인산화의 억제는 화합물 농도의 함수로서 측정된다. 시험할 화합물을 디메틸 술폰산염 중에서 0.1 mM의 농도로 희석하였다. 이것 15 μL를 96 웰 플레이트에서 총 8개 희석 지점에 대해 7회 연속으로 30 μL의 디메틸 술폰산염으로 희석하고, 각 희석 지점에서의 1 μL를 검정 플레이트의 웰에 첨가하였다. 384 웰 플레이트 내의 각 웰이 0.1 나노그램 Raf 효소 (즉, 임의의 BRAF, c-Raf-1 또는 BRAF V600E, 업스테이트 바이오테크놀로지(Upstate Biotechnology) 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조됨), 50 mM HEPES, pH 7.0, 50 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 1 mM MnCl₂, 0.01% 트윈-20, 1 mM DTT, 및 기질로서의 100 nM 비오틴-MEK1을 포함하는 10 μL 부피 중에 화합물 1 μL을 함유하도록 플레이트를 제조하였다. 10 μL의 200 μM ATP (즉, 최종 100 μM ATP)를 첨가하여 반응을 시작시켰다. 키나제 반응물을 실온에서 45분 동안 인큐베이션한 후에, 5 μL/웰의 정지 용액 (공여자 비드 (스트렙타비딘 코팅된 비드, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)), 수용자 비드 (단백질 A 코팅, 퍼킨 엘머) 및 항-포스포르 MEK1/2 항체 (셀시그널(CellSignal))를 각각 10 μg/mL의 최종 농도로 포함하는, 25 mM Hepes pH 7.5, 100 mM EDTA, 0.01% BSA)을 첨가하였다. 플레이트를 3시간 동안 실온에서 인큐베이션하고, 엔비전(Envision) 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 판독하였다. Mek1의 인산화는 항-포스포르-MEK1/2 항체의 결합 및 공여자 및 수용자 비드의 회합을 발생시키며, 이에 따라 신호가 키나제 활성과 상관관계를 갖는다. 신호 대 화합물 농도를 이용하여 IC₅₀을 결정하였다.

화합물을 다양한 세포 기반 검정에서 평가하였다. 예를 들어, BRAF V600E 돌연변이를 갖는 인간 세포주 (A375 흑색종, SKMEL3 흑색종, 및 COLO205 결장 선암종) 뿐만 아니라 야생형 BRAF를 갖는 종양발생 세포주 (SW620 결장 선암종) 또는 Ras 돌연변이를 갖는 종양발생 세포주 (SKMEL2 흑색종 및 IPC298 흑색종). 유사한 검정을 이용하여 M202, M207, M243, M244, M296, S117, HCT116, HCT15, DLD1, MiaPaCa, A549, NCI-H23, NCI-H460, HOP62, MDA-MB231, Hs-578T, HL60, MOLT-4, 및 CCRF-CEM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 Ras 돌연변이를 갖는 추가의 종양발생 세포주를 평가할 수 있었다.

제1일에, 세포를 계수한 다음, 원추형 튜브에서 5분 동안 1000 rpm으로 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 세포를 하기와 같이 재현탁시켰다:

SW620 (ATCC 카탈로그 # CCL-27): 레이보비츠(Leibovitz) L-15 배지, 2 mM L-글루타민, 10% 태아 소 혈청 중에서 6 X 10⁴개 세포/mL로 재현탁시킴.

A375 (ATCC 카탈로그 # CRL-1619): 돌베코 변형 이글(Dulbecco's modified Eagle) 배지, 4 mM L-글루타민, 4.5

g/L D-글루코스, 10% 태아 소 혈청 중에서 6×10^4 개 세포/mL로 재현탁시킴.

- [0610] COLO205 (ATCC 카탈로그 # CCL-222): RPMI 1640, 2 mM L-글루타민, 1.5 g/L 중탄산나트륨, 4.5 g/L D-글루코스, 10 mM HEPES, 1.0 mM 피루브산나트륨, 10% 태아 소 혈청 중에서 6×10^4 개 세포/mL로 재현탁시킴.
- [0611] SKMEL2 (ATCC 카탈로그 # HTB-68): 최소 이글 필수 배지, 2 mM L-글루타민, 1.5 g/L 중탄산나트륨, 0.1 mM 비-필수 아미노산, 1.0 mM 피루브산나트륨, 10% 태아 소 혈청 중에서 6×10^4 개 세포/mL로 재현탁시킴.
- [0612] SKMEL3 (ATCC 카탈로그 # HTB-69): 맥코이(McCoy) 5A 배지, 1.5 mM L-글루타민, 15% 태아 소 혈청 중에서 6×10^4 개 세포/mL로 재현탁시킴.
- [0613] IPC298 (DSMZ 카탈로그 # ACC 251): RPMI 1640, 2 mM L-글루타민, 10% 태아 소 혈청 중에서 6×10^4 개 세포/mL로 재현탁시킴.
- [0614] 세포 50 μ L를 96-웰 디쉬 (코닝(Corning) 3610)의 각 웰에 플레이팅하고, 5% CO₂ 하에 37°C에서 밤새 인큐베이션하고, 세포를 하기와 같은 세포의 최종 농도로 플레이팅하였다:
- [0615] SW620: 웰당 5,000개 세포.
- [0616] A375: 웰당 2,000개 세포.
- [0617] COLO205: 웰당 2,000개 세포.
- [0618] SKMEL2: 웰당 2,000개 세포.
- [0619] SKMEL3: 웰당 3,000개 세포.
- [0620] IPC298: 웰당 2,000개 세포.
- [0621] 제2일에, 5 mM의 최대 농도의 화합물을 대조군으로서 DMSO를 사용하여 총 8-지점 적정을 위해 연속적으로 1:3으로 희석하였다 (예를 들어, 10 μ L을 30 μ L 디메틸 술폰으로 희석함). 각 희석 지점 및 대조군의 1 μ L 분취액을 249 μ L 성장 배지에 첨가하고, 50 μ L을 세포 함유 웰에 첨가하여, 최대 농도 지점에서 10 μ M 화합물을 제공하였다. 세포를 3일 동안 5% CO₂ 하에 37°C에서 인큐베이션하였다.
- [0622] 제5일에, ATPlite 1 단계 발광 검정 시스템 (피킨 엘머 # 6016739)을 세포 배양물과 함께 실온이 되도록 하였다. ATPlite 25 μ L를 각 웰에 첨가하고, 2분 동안 진탕시키고, 세포를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 발광을 사파이어(Safire) 판독기 상에서 판독하였다. 측정된 발광은 세포 수와 직접 상관관계가 있었으며, 이에 따라 화합물 농도의 함수로서의 판독치를 사용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다.
- [0623] B9는 피부 발암의 DMBA/TPA-유도된 마우스 모델로부터 단리된 활성화된 HRAS를 발현하는 편평 세포 암종 세포주이다 (Stoler, et al. The Journal of Cell Biology, 1993, 122(5), 1103-17). IPC-298은 활성화된 NRAS를 발현하는 인간 흑색종 세포주이다 (Aubert, et al. International Journal of Cancer, 1993, 54(5), 784-92). 화합물이 인산화된 ERK 및 MEK를 유도하는지의 여부를 결정하기 위해, 세포를 96-웰 디쉬에 플레이팅하고, 37°C에서 1시간 동안 화합물의 8-지점 적정물로 처리하였다. 이어서, 배지를 제거하고, 세포를 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 함유하는 용해 완충제와 함께 인큐베이션하였다. 생성된 용해물 중의 인산화된 ERK 및 MEK를 알파스크린(AlphaScreen)TM 기술을 이용하여 검출하였다. 인산화된 ERK를 검출하기 위해, 세포 용해물을 스트렙타비딘-코팅된 공여자 비드, 항-마우스 IgG 수용자 비드, 비오틴화된 항-ERK1/2 토끼 항체, 및 Thr202 및 Tyr204 상에서 인산화된 경우에만 ERK1/2를 인식하는 마우스 항체와 함께 인큐베이션하였다. 비오틴화된 ERK1/2 항체는 스트렙타비딘-코팅된 공여자 비드 및 ERK1/2 (그의 인산화 상태에 상관없음) 둘 다에 결합할 것이고, 포스포-ERK1/2 항체는 수용자 비드, 및 Thr202/Tyr204에서 인산화된 ERK1/2에 결합할 것이다. 680 nm에서의 레이저 광을 사용한 비드의 여기는, 비드가 매우 근접하지 않는 한 신속하게 퀀칭되는 일중항 산소를 생성한다. ERK가 인산화된 경우, 항체는 둘 다 동일한 단백질에 결합하며, 이에 의해 공여자 및 수용자 비드가 매우 근접하게 되어 580 nm에서 측정될 수 있는 신호를 생성할 수 있다. MEK 인산화를, 총 MEK1/2 및 Ser217 및 Ser221에서 인산화된 MEK1/2에 대해 지시된 항체만을 사용하여, 유사한 접근법을 이용하여 검출하였다.
- [0624] 표 1 및 2의 화합물에 대한 검정 데이터는 모든 목적을 위해 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 PCT 특허 공개 번호 WO 2012/109075에 개시되어 있다.

[0625]

하기 표는 본원에 기재된 예시적인 화합물에 대한 BRAF V600E 생화학적 억제 활성, B9 및 IPC-298_P-ERK 세포 활성화 활성, A375_P-ERK 세포 성장 억제 활성을 보여주는 데이터를 제공한다. 하기 표에서, BRAF 돌연변이체 검정에서의 억제 활성은 다음과 같이 제공된다: +++ = 0.0001 μ M < IC₅₀ < 1 μ M; ++ = 1 μ M < IC₅₀ < 10 μ M; + = 10 μ M < IC₅₀.

화합물 번호	생화학적 활성 (IC ₅₀ μ M)	세포 활성 (EC ₅₀ μ M)		세포 활성 (IC ₅₀ μ M)
	V600E	IPC-298_P-ERK	B9_pERK	A375
P-2001	+++	>10	>10	+
P-2002	+++	>10	>10	+++
P-2003	+++	>10	>10	+++
P-2004	++	>10	>10	+
P-2005	+++	>10	>10	++
P-2006	+++	>10	>10	+++
P-2007	+++	>10	>10	+++
P-2008	+++	>10	>10	+++
P-2009	+++	>10	>10	++
P-2010	+++	>10	>10	++
P-2011	+++	>10	>10	++
P-2012	+++	>10	>10	++
P-2013	+++			+++
P-2014	+++	>10	>10	+++
P-2015	+++	>10	>10	+
P-2016	+++	>10	>10	+++
P-2017	+++	>10	>10	+++
P-2018	+++	>10	>10	+
P-2019	+++	>10	>10	+++
P-2020	+++	>10	>10	+++
P-2021	+++	>10	>10	+
P-2022	+++	>10	>10	+++
P-2023	+++	>10	>10	++
P-2024	+++	>10	>10	+++
P-2025	+++	>10	>10	+++
P-2026	++	>10	>10	+
P-2027	+++	>10	>10	+++
P-2028	+++	>10	>10	+
P-2029	+++	>10	>10	+++
P-2030	++	>10	>10	++
P-2031	++	>10	>10	+
P-2032	+++	>10	>10	+++
P-2033	+++	>10	>10	+
P-2034	+++	>10	>10	++
P-2035	+++	>10	>10	++
P-2036	++	>10	>10	++
P-2037	+++	>10	>10	+++
P-2038	+++	>10	>10	+++
P-2039	+++	>10	>10	+++
P-2040	+++	>10	>10	+++
P-2042	+++	>10	>10	+++
P-2043	++	>10	>10	++
P-2044	+++	>10	>10	+++

[0626]

P-2045	+++	>10	>10	+++
P-2047	+++			+++
P-2048	+++	>10		+++
P-2049	+++	>10	>10	+++
P-2051	+++			+++
P-2052	+++	>10	>10	+++
P-2054	+++	>10	>10	+++
P-2056	+++	>10	>10	+++
P-2057	+++	>10	>10	+++
P-2058	+++	>10	>10	+++
P-2061	+++	>10	>10	+++
P-2062	+++	>10	>10	+++
P-2063	+++	>10	>10	+++
P-2064	+++	>10	>10	+++
P-2065	+++	>10	>10	+++
P-2066	+++	>10	>10	+++
P-2067	+++	>10	>10	+++
P-2068	+++	>10	>10	+++
P-2069	+++	>10	>10	+++
P-2070	+++	>10	>10	+++
P-2071	+++	>10	>10	+++
P-2072	+++	>10	>10	+++
P-2073	+++	>10	>10	+++
P-2074	+++	>10	>10	+++
P-2075	+++	>10	>10	+++
P-2076	+++	>10	>10	+++
P-2077	+++	>10		+++
P-2078	+++	>10	>10	+++
P-2079	+++	>10	>10	+++
P-2080	+++	>10	>10	+++
P-2081	+++	>10	>10	+++
P-2082	+++	>10	>10	+++
P-2083	+++	>10	>10	+++
P-2084	+++	>10	>10	+++
P-2085	++	>10	>10	+++
P-2086	+++	>10	>10	+++
P-2087	+++	>10	>10	++
P-2088	+++	>10	>10	+++
P-2089	+++	> 1	> 1	+++
P-2090	+++	>10	>10	+++
P-2091	+++	>10	>10	+++
P-2092	+++	>10	>10	+++
P-2093	+++	> 1	> 1	+++
P-2094	+++	>10	>10	+++
P-2095		>10	>10	+++
P-2096	+++	>10	>10	+

[0627]

P-2097	++	>10	>10	+
P-2098	+++	>10	>10	+++
P-2099	+++	>10	>10	+++
P-2100	+++	>10	>10	+++
P-2101	+++	>10	>10	+++
P-2102	+++	>10	>10	++
P-2103	+++	>10	>10	+++
P-2104	+++	>10	>10	+++
P-2105	+++	>10	>10	+++
P-2106	+++	>10	>10	+++
P-2107	+++	>10	>10	++
P-2108	+++	>10	>10	+++
P-2109	+++	>10	>10	++
P-2110	+++	>10	>10	+++
P-2111	+++	>10	>10	+++
P-2112	+++	>10		+++
P-2113	+++	>10	>10	+++
P-2115	+++	>10	>10	+++
P-2116	+++	>10	>10	+++
P-2117	+++	>10	>10	+++
P-2118	+++	>10	>10	+++
P-2119	+++	>10	>10	+++
P-2120	+++	>10	>10	++
P-2121	+++	>10	>10	+++
P-2122	+++	>10	>10	+++
P-2123	+++	>10	>10	+++
P-2124	+++	> 1	>10	+++
P-2125	+++	> 1	>10	+++
P-2126	+++		>10	+++
P-2127	+++	>10	>10	+
P-2129	+++	+++	+++	+++
P-2130	+++	+++	+++	+++
P-2138	+++		> 10	+++
P-2152	+++	+++		+++
P-2153	+++	+++	+++	+++
P-2160	+++	+++		+++
P-2161	+++	> 10	+++	+++
P-2163	++	>10	>10	++
P-2164	+++	> 10		+++
P-2165	+++	> 10	> 10	+++
P-2166	+++	> 10	+++	+++
P-2169	+++	+++	+++	+++
P-2170	+++	+++	+++	+++
P-2171	+++	> 1	>10	+++
P-2172	+++	>10	> 1	+++
P-2173	+++	> 1	>10	+++

P-2174	+++	>10	>10	+++
P-2175	+++	>10		+++
P-2176	+++	>10	>10	+++
P-2177	+++	>10	>10	+++
P-2178	+++	>10	>10	++
P-2179	++	>10	>10	+
P-2180	+++	>10	>10	++++
P-2181	+++	+++	>10	+++
P-2182	+++	>10	>10	
P-2183	+++	>10	>10	

생화학적 검정 및 키놈 선택성 프로파일링.

본원에 기재된 바와 같이, 화합물 A는 화학식 I의 화합물이다. 예를 들어, 화합물 A는 표 1 및 2에 열거된 화합물이다.

시험관내 RAF 키나제 활성을 이전에 기재된 바와 같이 비오틀화된 기질 펩티드의 인산화를 측정하여 결정하였

다 (Tsai, J. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 3041-3046 (2008)). 화학식 I의 화합물, 예를 들어 화합물 A를 또한 1 μ M 농도의 287종 키나제의 패널에 대해 이중으로 시험하였다. 이어서, IC₅₀ 결정에 의해 50% 초과만큼 억제된 키나제를 추적 조사하였다. 287종의 키나제는 키놈 계통수의 모든 주요 가치를 나타낸다. 287종 키나제의 억제 스크린은 인비트로젠(Invitrogen) (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 미국 위스콘신주) 셀렉트스크린(SelectScreen)TM 프로파일링 서비스, 디스커버엑스(DiscoverX) (미국 캘리포니아주) 키놈스캔(KINOMEScan)TM 서비스, 및 리액션 바이올로지 코퍼레이션(Reaction Biology Corporation) (미국 펜실베이니아주) 키나제 핫스팟(Kinase HotSpot)SM 서비스에서 보완적 패널로서의 계약 하에 수행하였다.

[0633]

세포 배양, pERK 검정, 성장 억제 검정, 및 광독성 검정

[0634]

B9 세포주는 알랜 발망(Allan Balmain) (캘리포니아 대학(University of California), 미국 캘리포니아주 샌프란시스코)으로부터 기증받았다. IPC-298 세포주는 DSMZ (독일 브라운슈바이크)로부터 구입하였다. SK-MEL-239 및 KS-MEL-239 세포주는 니일 로젠(Neal Rosen) (메모리얼 슬론-케터링 캔서 센터(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), 미국 뉴욕주 뉴욕)이 친절하게 제공해 주었다. 다른 모든 세포주는 ATCC로부터 구입하였다.

[0635]

포스포-ERK 알파스크린® 검정. ERK1/2의 인산화에 대한 화합물 처리의 효과를 결정하기 위해, 세포를 96-웰 디쉬에 플레이팅하고, 용해 전에 37°C에서 1시간 동안 화합물의 8-지점 적정물로 처리하였다. pERK를 검출하기 위해, 세포 용해물을 스트렙타비딘-코팅된 알파스크린® 공여자 비드, 항-마우스 IgG 알파스크린® 수용자 비드, 비오틴화된 항-ERK1/2 토끼 항체, 및 Thr202 및 Tyr204 상에서 인산화된 경우에만 ERK1/2를 인식하는 마우스 항체와 함께 인큐베이션하였다. 비오틴화된 ERK1/2 항체는 스트렙타비딘-코팅된 알파스크린® 공여자 비드 및 ERK1/2 (그의 인산화 상태와 관계없음) 둘 다에 결합하고, 포스포-ERK1/2 항체는 수용자 비드, 및 Thr202/Tyr204에서 인산화된 ERK1/2에 결합한다. Thr202/Tyr204에서의 ERK1/2 인산화가 증가하면 공여자 및 수용자 알파스크린® 비드가 매우 근접하게 되어, 엔비전 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 정량화될 수 있는 신호가 발생한다.

[0636]

포스포-ERK 이뮤노블롯 분석. 표준 기술에 의해 웨스턴 블롯을 수행하고, 오디세이(Odyssey) 적외선 스캐너 (리-코르 바이오사이언시스(Li-COR Biosciences)) 상에서 분석하였다. 하기 항체를 사용하였다: pERK1/2 (T202/Y204) 및 ERK1/2 (셀 시그널링(Cell Signaling)).

[0637]

성장 억제 검정. 세포를 96-웰 플레이트에 웰당 3000개 세포의 밀도로 플레이팅하고, 밤새 부착시켰다. 화합물을 DMSO에 용해시키고, 3배 희석하여 8-지점 적정물을 생성하고, 세포에 첨가하였다. 72시간 인큐베이션 후에, 세포 생존율을 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® (프로메가(Promega))를 이용하여 조사하였다. 제시된 데이터는 3회 이상의 독립적 실험의 평균을 나타낸다.

[0638]

부착-비의존성 성장 검정. 2.5×10^4 개 B9 세포를, 하부 층은 10% FBS를 포함하는 RPMI1640 배지가 함유된 1%의 저용점 한천 (시그마(Sigma) A4018, 텍사스주 달라스)을 포함하고 상부 층은 0.4%의 상기 저용점 한천을 포함하는, 6-웰 플레이트의 각 웰에 플레이팅하였다. RAF 억제제 연구를 위해, 연질 한천에서 성장시킨 B9 세포를 지시된 농도의 베무라페닙, 화합물 P-1000 또는 화합물 A, 또는 디메틸 술폰(DMSO)로 3주 동안 처리하였다. EGFR 리간드 연구를 위해, 연질 한천에서 성장시킨 B9 세포를 지시된 농도의 AREG (R&D 시스템스(R&D systems) 989-AR, 미네소타주 미네아폴리스), TGF α (R&D 시스템스 239-A, 미네소타주 미네아폴리스) 또는 HB-EGF (R&D 시스템스 259-HE, 미네소타주 미네아폴리스)로 3주 동안 처리하였다. 베무라페닙 및 에를로티닙 조합 연구를 위해, 연질 한천에서 성장시킨 B9 세포를 지시된 농도의 베무라페닙, 에를로티닙 또는 이들 두 화합물의 조합, 또는 DMSO로 3주 동안 처리하였다. 부착-비의존성 콜로니 $\geq 100 \mu$ m를 악시오비전(AxioVision) Rel 4.8 소프트웨어 (칼자이스(CarlZeiss), 노스캐롤라이나주 웨이크 포레스트)를 사용하여 스코어링하였다.

[0639]

연질 한천에서 성장시킨 B9 세포를 지시된 농도의 AREG, TGF α 또는 HBEGF로 3주 동안 처리하였다. 부착-비의존성 콜로니 $\geq 100 \mu$ m를 스코어링하였다. 연질 한천에서 성장시킨 B9 세포를 지시된 농도의 베무라페닙, 또는 베무라페닙 및 에를로티닙의 조합으로 3주 동안 처리하였다. 부착-비의존성 콜로니 $\geq 100 \mu$ m를 스코어링하였다.

[0640]

광독성 검정. NIH 3T3 광독성 검정이 약간 변형된 경제 협력 개발 기구(Organization for Economic Cooperation and Development) 시험 지침 번호 432 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals/Test No. 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2004)에 기초하여 개발되었다. 10% 송아지 혈청을 포함하는 DMEM 중에 웰당 10^4 개 NIH 3T3 세포가 포함되어 있는 2개의 콜라겐-코팅된 96-웰 플레이트를 8가지 상이한 농도의 시

험 화학물질과 1시간 동안 예비-인큐베이션하였다. 그 후에 2개의 플레이트 중 1개 (+UV)를 50분 동안 뚜껑을 통한 비-세포독성 UVA 조사 용량 ($1.7 \text{ mW/cm}^2 = 5 \text{ J/cm}^2$)에 노출시킨 반면, 다른 플레이트는 어두운 곳에 두었다. 이 시험에서 세포독성은 시험 화학물질로의 처리 및 조사 24시간 후에 측정시에 생체 염료 뉴트랄 레드 (Neutral Red) (NR) 흡수의 농도-의존성 감소로 표현된다. 광독성 잠재성을 예측하기 위해, 조사의 존재 및 부재 하에 수득한 농도 반응을 IC_{50} 수준, 즉 세포 생존율을 비처리된 대조군과 비교하여 50%로 감소시키는 농도에서 비교하였다.

[0641] 마이크로어레이 유전자 발현 분석

[0642] B9 세포를 DMSO 대조군 또는 $1 \mu\text{M}$ 의 베무라페닙 또는 화합물 A 중에 플레이트하고, 16시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 수거하고, 총 RNA를 분리하고 (RNeasy 미니 키트, 퀴아젠(Qiagen)), 유전자 발현을 아피메트릭스 (Affymetrix) 마우스420_2 칩 (캘리포니아주 산타 클라라)을 제조업체의 지침에 따라 사용하여 측정하였다. 처리된 샘플 및 비처리 대조군 샘플 사이의 비가 요구되는 1.9 초과 (상향조정) 또는 0.54 미만 (하향조정)일 때 베무라페닙 반응 유전자로 확인되었다.

[0643] 웨스턴 블롯 (EGFR 리간드 검정)

[0644] 2×10^4 개 B9 세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 플레이트하고, 지시된 농도의 DMSO 대조군 또는 화합물로 48시간 동안 처리하였다. 세포 상청액을 수집하고, 세포를 $1 \times$ 세포 용해 완충제 (CST 9803, 매사추세츠주 비벌리)를 사용하여 용해시켰다. 세포 상청액 또는 세포 용해물 중의 AREG, TGF α 및 HB-EGF의 양을, ELISA 디벨롭먼트 키트(ELISA Development kit) (R&D 시스템스 DY989, DY239 및 259-HE-050, 미네소타주 미네아폴리스)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 결정하였다.

[0645] RAF 이량체화 검정

[0646] 면역침전-웨스턴 블롯 검정. 세포를 15-cm 디쉬 상에 플레이트하고, 37°C 에서 밤새 부착시켰다. 세포를 화합물 또는 DMSO로 1시간 동안 37°C 에서 처리한 후에, 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 함유하는 RIPA 완충제에서 용해시켰다. 용해물을 원심분리에 의해 정화하고, 동등량을 BRAF (산타 크루즈(Santa Cruz)) 또는 CRAF (BD 바이오사이언시스(BD Biosciences))에 대한 항체와 밤새 4°C 에서 면역침전시켰다. 면역침전된 복합체를 SDS-PAGE에 의해 분리하고, PVDF로 옮겼다. 웨스턴 블롯을 언급된 바와 같이 BRAF 및 CRAF 항체를 사용하여 수행하고, 리-코르 오디세이 영상화 시스템 상에서 시각화하였다.

[0647] 재조합 키나제 도메인을 사용하는 알파스크린 검정. N-말단 GST-태그 및 C-말단 His-태그를 갖는 재조합 인간 Braf 단백질 (GST-BRAF-His, 잔기 432-727), N-말단 His-태그를 갖는 재조합 인간 RAF1 단백질 (His-RAF1, 잔기 325-648) 또는 N-말단 GST 태그 및 C-말단 His-태그를 갖는 재조합 인간 RAF1 단백질 (GST-RAF1-His, 잔기 325-648)을 이전에 기재된 바와 같이 (Ref) 바콜로바이러스 발현 시스템을 통해 Sf9 곤충 세포에서 발현시켰다. His-RAF1 단백질을 시험관내에서 비오틀화시켰다. BRAF-RAF1 및 RAF1-RAF1 상호작용을 알파 기술을 이용하여 정량적으로 측정하였다.

[0648] 종양 이종이식 연구

[0649] 모든 동물 연구는 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 실험실 동물 연구 지침을 위한 위원회(Institute for Laboratory Animal Research Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) 및 USDA 동물 복지법(USDA Animal Welfare Act)에 따라 수행하였다. 동일한 제제가 COLO205 및 B9 이종이식 연구 둘 다에 사용되었다. 시험 화합물의 분말을 순수한 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)에 용해시켰다. 희석제는 PEG400:TPGS:폴록사머 407:물 (40:5:5:50)로 구성된다. 위관영양법 투여 전에, NMP 화합물 용액의 새로운 원액 (또는 비히클의 경우 NMP)을 희석제와 완전하게 혼합하여 균질한 현탁액을 만들었다. 투여 부피는 $5 \mu\text{l/g}$ 이다. 효능 연구의 마지막 날에, PK 분석을 위한 혈액 샘플을 2마리 동물/시점에서 마지막 투여 0, 2, 4, 및 8시간 후에 수집하였다.

[0650] COLO205 종양 세포를 10% FBS, 소 인슐린, 100 U/ml 페니실린 및 100 g/ml 스트렙토마이신이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에서 37°C 에서 배양하였다. BALB/C 누드 마우스 (암컷, 6-8주령, 체중 대략 18-22g)의 우측 측 복부에 종양 발생을 위해 매트릭셀과 (50:50) 혼합된 PBS 0.1 ml 중 COLO205 종양 세포 (5×10^6 개)를 피하로 접종하였다. 평균 종양 크기가 대략 100 mm^3 에 도달하였을 때, 평균 체중 및 종양 크기가 균형을 이루도록 각 처리군에 무작위 분류된 8마리 마우스에서 처리를 시작하였다. 그 후에 종양 크기를 매주 2회 측정하였다.

[0651] B9 세포를 DMEM 10% FBS 1% 페니실린/스트렙토마이신 중에서 확장시켰다. 트립신처리시에 세포를 20 ml RPMI로

3회 세척하고, 최종 원심분리 후에 재현탁시키고, 계수하고, 부피에 의해 5×10^7 개 세포/mL의 최종 농도로 조정하였다. 6-7주령 암컷 누드 BALB/c 마우스에 5×10^6 개 세포를 피하로 주사하여 B9 이종이식을 시작하였다. 동물에게 표준 설치류 식이를 공급하고, 물은 임의로 제공하였다. 매주 3회 전자 마이크로캘리퍼로 종양을 측정하였다. 또한 이때 체중을 기록하였다. 종양의 평균 크기가 $50-70 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 화합물 투여를 시작하였다. 동물은 평균 종양 크기가 균형을 이루도록 처리군 ($n=10$)에 동등하게 분배하였다. 동물에게 비히클, 베무라페닙 50 mg/kg 또는 화합물 A 50 mg/kg을 제1일-제14일 동안 매일 2회 및 제15일-제28일 동안 매일 1회 경구로 투여하였다. TPA를 200 μl 아세톤 중 2 μg 의 용량으로 3 및 4주 동안 모든 마우스의 피부에 매주 2회 도포하였다.

[0652]

결정화 및 구조 결정

[0653]

BRAF 및 BRAF^{V600E}의 발현 및 정제를 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다 (Tsai, J. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 3041-3046 (2008)). 결정화 드롭은 단백질 용액을 1mM의 화합물 및 동일한 양의 저장소와 혼합하여 제조하고, 이러한 드롭을 4°C에서 증기 확산 (시팅 드롭(sitting drop))에 의해 인큐베이션하였다. 화합물 A, 다브라페닙 및 화합물 P-0352의 BRAF^{V600E}와의 공결정을 수득하는데 사용된 모액은 0.1 M 비스트리스(BisTris) (pH 6.0), 12.5% 2,5-헥사메디올, 12% PEG3350으로 구성된다. 모든 공결정은 액체 질소로 급속-냉동시켰으나, BRAF^{V600E} 공결정은 급속-냉동 전에 모액과 20% 글리세롤을 함유하는 용액 중에 침지시켰다. X-선 회절 데이터를 어드밴스드 광원(Advanced Light Source) (로렌스 버클리 래보러토리(Lawrence Berkeley Laboratory), 미국 캘리포니아주)의 빔라인 8.3.1 및 스탠포드 싱크로트론 방사선 광원(Stanford Synchrotron Radiation Lightsource) (스탠포드 대학(Stanford University), 미국 캘리포니아주)의 빔라인 9.1에서 수집하였다. 데이터를 처리하고, MOSFLM (Powell, H. R. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 55, 1690-1695 (1999)) 및 CCP4 패키지 내의 SCALA (Winn, M. D. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 67, 235-242 (2011))를 이용하여 스케일링하였다. 모든 공-구조물은 프로그램 MOLREP를 사용하는 분자 대체법을 이용하여 해석하였다 (Vagin, A. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 66, 22-25 (2010)). 사용된 출발 모델은 각각 억제제 결합된 BRAF^{V600E} 및 BRAF^{WT} (단백질 데이터뱅크(Protein Data Bank) 등록 코드 4FK3, 1UWJ)였다. 최종 모델은 PHENIX (Adams, P. D. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 66, 213-221 (2010)) 및 REFMAC (Murshudov, G. N. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 53, 240-255 (1997))를 사용하여 매뉴얼 재구축 및 정밀화를 수회 반복한 후에 수득하였다. 결정학 통계의 개요는 표 5에 포함된다.

[0654]

표 3: 키나제 패널^a에 대한 화합물 A의 키나제 억제 활성 (1 μ M의 단일 농도에서의 %억제 및 IC₅₀)

Clan	패밀리	키나제	%억제	IC ₅₀ (μ M)
TK	SRC/기타	PTK6_(Brk)	98.5	0.061
TK	SRC/기타	SRMS_(Srm)	98.5	<0.039
TKL	RIPK-LRRK	RIPK2	96.4	0.023
TK	SRC/Fyn	FGR	94	<0.039
TKL	RIPK-LRRK	RIKP3	86	ND
TK	SRC/Fyn	YES1	83	0.0495
TKL	RAF	BRAF	83	0.14
TKL	MLK-ZAK	ZAK	81	0.062
TK	SRC/Lyn	LCK	80.5	0.036
TKL	RAF	RAF1_(CRAF)	80	0.091
TK	SRC/Fyn	SRC_N1	78.5	0.052
STE	MAP4K/GCK-MST	MAP4K5_(KHS1)	69.5	0.41
TK	SRC/Lyn	BLK	68	0.32
TK	CSK	CSK	67	0.14
TKL	LIMK-TESK	LIMK1	65	0.24
TK	SRC/Lyn	LYN_B	64.5	0.16
TK	EGFR/ACK	ACK1	64	0.26
TK	SRC/Lyn	LYN_A	64	0.12
비정형	PI3K	PIK3CD/PIK3R1_(p110d/p85a)	60.5	0.34
비정형	PI4K	PI4KB_(PI4K_베타)	60	1.1
TK	SRC/Fyn	FYN	57.5	0.18
TKL	TGFBR	TGFBR1_(ALK5)	57.5	0.36
TKL	RIPK-LRRK	RIPK5	57	ND
비정형	PI3K	PIK3C2A_(PI3KC2a)	53.5	0.41
비정형	PI3K	PIK3C2B_(PI3KC2b)	52.5	0.59

[0655]

^a 화합물 A에 의한 영향을 최소로 받는 키나제 목록이 하기 포함된다.

[0656]

1 μ M 화합물 A에서 <50% 억제되는 키나제

[0657]

SRC, FRK_(PTK5), WNK2, ACVR2B, HCK, MAP3K8_(COT), LIMK2, PDGFRA, AMPK_A2/B1/G1, CLK4, PRKCN_(PKD3), CHEK1_(CHK1), ACVR1_(ALK2)

[0658]

1 μ M 화합물 A에서 <20% 억제되는 키나제

[0659]

MET, BMPR1A_(ALK3), CAMK2A_(CaMKII_알파), MAP4K2_(GCK), DNA-PK, ABL2_(Arg), KDR_(VEGFR2), CDK8/시클린 C, GSK3A, EPHA5, RIPK4, PRKCB1_(PKC_베타_I), PRKCA_(PKC_알파), MARK2, PRKCO_(PKC_세타), PIK3CA/PIK3R1_(p110a/p85a), CLK2, ABL1, EPHB2, RET, SPHK2, EPHA8, FES_(FPS), PKN1_(PRK1), CDC42_BPB_(MRCKB), SNF1LK2, NEK1, PAK7_(KIAA1264), BMX, MARK1_(MARK), NUA1_(ARK5), CLK3, MAPK9_(JNK2), AURKB_(아우로라_B), MATK_(HYL), ERBB4_(HER4), EPHA1, PRKG1, CSNK1G2_(CK1_감마_2), HIPK4, AXL, FLT3, TEK_(Tie2), BRK1_(SAD1), STK16, PAK3, MUSK, PHKG1, MYLK2_(skMLCK), MAPKAPK3, CDK9/시클린 T1, SLK, TAOK2_(TAO1), IGF1R, SGK_(SGK1), PRKCB2_(PKC_베타_II), CDK7/시클린H/MNAT1, MAPK8_(JNK1), MAPK12_(p38_감마), MAPK13_(p38_델타), PLK1, TTK, STK4_(MST1), IRAK1, RIPK1

[0660]

1 μ M 화합물 A에서 <20% 억제되는 키나제

[0661]

GRK4, PRKCI_(PKC_이오타), CAMK2B_(CaMKII_베타), CAMK2D_(CaMKII_델타), DYRK3, MAP2K2_(MEK2), PAK1, EPHB1, INSR_(IRR), NTRK3_(TRK), PDGFRB_(PDGFR_베타), AKT2_(PKBb), SGK_(SGK3), CAMK4_(CaMKIV), GSK3B, MERTK_(cMER), FGFR1, CAMK1D_(CaMKI_델타), PRKD1_(PKC_뮤), CDK2/시클린A, SRPK1,

[0662]

MAPK11(p38-베타), NEK2, NEK4, FER, FLT4(VEGFR3), IRAK4, AKT3(PKBg), SGK2, ADRBK1(GRK2), RPS6KA3(RSK2), PRKD2(PKD2), SRPK2, STK23(MSSK1), DYRK1A, AURKC(아우로라_C), PIM1, MINK1, ERBB2(HER2), PTK2(FAK), CSF1R(FMS), DMPK, CSNK2A1(CK2_알파_1), CSNK2A2(CK2_알파_2), PTK2B(PYK2), FGFR2, FLT1(VEGFR1), PRKG2(PKG2), PRKCD(PKC_델타), PRKCG(PKC_감마), RPS6KA5(MSK1), CDK1/시클린B, HIPK2, AURKA(아우로라_A), TBK1, NEK6, MAP2K1(MEK1), MAP3K2(MEKK2), ITK, EPHA7, LTK(TYK1), INSR, NTRK2(TRKB), KIT, PRKCH(PKC_에타), STK25(YSK1), MAP4K4(HGK), EPHA3, ROS1, MAP3K10(MLK2), RPS6KA4(MSK2), EEF2K, CHEK2(CHK2), DAPK3(ZIPK), MAPK1(ERK2), NEK9, MAP3K7(TAK1-TAB1), BTK, JAK2_JH1_JH2, FGFR3, MELK, PRKCZ(PKC_제타), RPS6KA2(RSK3), CSNK1A1(CK1_알파_1), MAPK14(p38_알파), TXK, EPHB3, JAK1, FGFR4, AKT1(PKBa), AMPK_A1/B1/G1, CSNK1G1(CK1_감마_1), CDK9/시클린K, PAK2(PAK65), EPHB4, DDR1, MST1R(ROD), MAPK3(ERK1), PIK3C3(hVPS34), CSNK1E(CK1_엡실론), DYRK1B, MST4, LRRK2, RPS6KA1(RSK1), MARK3, CLK1, HIPK3(YAK1), PRKX, PHKG2, MKNK2(MNK2), STK33, CDK5_p35, CHUK(IKKa), EPHA2, EPHA4, GRK7, ROCK2, DCAMKL2(DCK2), MKNK1(MNK1), NEK7, PLK2, MAP2K3(MEK3), TYRO3(RSE), JAK2, JAK3, PRKCE(PKC_엡실론), RPS6KA6(RSK4), PIK3CG(p110g), MAPKAPK5(PRAK), CDK5_p25, MAPK10(JNK3), CAMKK1, IKKBE(IKK_엡실론), PASK, SYK, MAPKAPK2, GSG2(하스핀), PAK4, MAP3K9(MLK1), RPS6KB1(p70S6K), STK17A(DRAK1), PAK6, TEC, ZAP70, ADRBK2(GRK3), PRKACA(PKA), DAPK1, MLCK(MLCK2), MYLK(MLCK), CSNK1D(CK1_델타), HIPK1(Myak), MAP3K3(MEKK3), MAP3K14(NIK), TAOK3(JIK), EGFR(ErbB1), DDR2, MAP3K11(MLK3), ROCK1, FRAP1(mTOR), MARK4, STK22B(TSSK2), STK22D(TSSK1), CSNK1G3(CK1_감마_3), PDK1, DYRK4, CAMKK2, CDC42_BPA(MRCKA), NLK, PLK3, WEE1, STK3(MST2), MAP3K5(ASK1), IKBKB(IKK_베타), PI4KA(PI4K_알파), PIM2, TYK2, GRK6, STK24(MST3), GRK5, MAP2K6(MKK6), NTRK1(TRKA), SPHK1, ACVR1B(ALK4), CAMK1

[0663]

<표 4> 베무라페넵 및/또는 화합물 A 처리에 반응하는 아피메트릭스 마우스 유전자 프로브.

프로브 세트 ID	베무라페넵		화합물 A		유전자 기호	유전자 표제
	Repl. 1	Repl. 2	Repl. 1	Repl. 2		
1426181_a_at	5.52	4.76	1.35	1.11	Il24	인터류킨 24
1416325_at	5.15	4.39	1.05	1.27	Crisp1	시스테인-풍부 분비 단백질 1
1449367_at	4.45	4.68	1.35	0.99	Trex2	3 프라임 복구 엑소뉴클레아제 2
1450241_a_at	4.78	4.27	1.44	1.44	Evi2a	동종지향성 바이러스 통합 부위 2a
1450791_at	4.55	4.39	1.30	1.31	Nppb	나트륨이노 펩티드 전구체 유형 B
1417065_at	4.13	4.50	1.82	1.33	Egr1	조기 성장 반응 1
1424090_at	4.08	4.46	1.22	1.35	Sdcbp2	신데칸 결합 단백질 (신데칸) 2
1437199_at	4.17	4.31	1.39	1.25	---	---
1421134_at	4.28	4.16	1.65	1.47	Areg	암피레굴린
1421679_a_at	4.27	4.13	1.42	1.36	Cdkn1a	시클린-의존성 키나제 억제제 1A (P21)
1453345_at	3.86	3.92	1.15	1.20	Nipal1	NIPA-유사 도메인 함유 1
1435331_at	3.91	3.71	1.22	1.11	Pyhin1	피린 및 HIN 도메인 패밀리, 구성원 1
1457666_s_at	3.60	3.89	0.99	1.06	Ifi202b	인터페론 활성화 유전자 202B
1453055_at	3.32	4.08	1.52	2.15	Sema6d	sema 도메인, 막횡단 도메인 (TM), 및 세포질 도메인, (세마포린) 6D
1420450_at	3.42	3.93	1.25	1.31	Mmp10	매트릭스 메탈로펩티다제 10
1419816_s_at	3.87	3.39	1.48	1.29	Errfi1	ERBB 수용체 피드백 억제제 1
1449545_at	3.88	3.38	0.79	0.81	Fgf18	섬유모세포 성장 인자 18
1421551_s_at	3.58	3.42	1.09	0.99	Ifi202b	인터페론 활성화 유전자

[0664]

						202B
1436584_at	3.28	3.54	1.75	1.82	Spry2	스프라우티(sprouty) 동족체 2 (드로소필라)
1423690_s_at	3.37	3.20	1.11	1.22	Gpsm1	G-단백질 신호전달 조절제 1 (AGS3-유사, 썬. 엘레간스)
1422273_at	3.30	3.17	1.52	1.35	Mmp1b	매트릭스 메탈로펩티다제 1b (간질성 콜라게나제)
1448978_at	3.21	3.24	1.25	1.28	Ngef	뉴런 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자
1416129_at	3.31	3.11	1.36	1.26	Errf1	ERBB 수용체 피드백 억제제 1
1456321_at	3.42	2.99	1.25	1.46	Nipal1	NIPA-유사 도메인 함유 1
1440559_at	3.39	2.95	1.36	1.32	Hmga2-ps1	고이동성 군 AT-후크 2, 위유전자 1
1420352_at	3.07	3.13	1.24	1.12	Prss22	프로테아제, 세린, 22
1426037_a_at	3.19	2.93	1.22	1.05	Rgs16	G-단백질 신호전달 조절제 16
1439878_at	3.09	2.90	1.25	1.40	Ivl	인블루크린
1418349_at	3.29	2.70	1.23	1.16	Hbegf	헤파린-결합 EGF-유사 성장 인자
1417130_s_at	3.10	2.79	1.29	1.26	Angptl4	안지오프리에틴-유사 4
1451798_at	3.05	2.76	1.33	1.16	Il1m	인터류킨 1 수용체 길항제
1448562_at	2.68	2.99	1.42	1.28	Upp1	우리딘 포스포릴라제 1
1450430_at	2.66	2.97	0.87	1.09	Mrc1	만노스 수용체, C 유형 1
1429700_at	3.18	2.47	1.29	0.96	3110040M04Rik	RIKEN cDNA 3110040M04 유전자
1436329_at	2.75	2.77	1.14	1.33	Egr3	조기 성장 반응 3
1416401_at	2.87	2.64	1.39	1.12	Cd82	CD82 항원
1450501_at	3.02	2.48	1.13	1.37	Itga2	인테그린 알파 2
1449038_at	2.96	2.51	1.06	1.43	Hsd11b1	히드록시스테로이드 11-베타 테히드로게나제 1
1455104_at	2.60	2.85	0.93	1.38	Mxd1	MAX 이량체화 단백질 1

[0665]

1449965_at	2.83	2.61	1.23	1.37	Mcpt8	비만 세포 프로테아제 8
1424638_at	2.76	2.67	1.02	1.27	Cdkn1a	시클린-의존성 키나제 억제제 1A (P21)
1419529_at	2.84	2.53	1.45	1.28	Il23a	인터류킨 23, 알파 서브유닛 p19
1448532_at	2.70	2.67	1.02	1.20	Prf8a9	프로락틴 패밀리 8, 서브패밀리 a, 구성원 9
1450276_a_at	2.73	2.63	1.14	1.25	Scin	스신데린
1427364_a_at	2.73	2.62	1.33	1.19	Odc1	오르니틴 데카르복실라제, 구조 1
1421668_x_at	2.74	2.60	1.17	1.40	Speer3	정자발생 연관 글루타메이트 (E)-풍부 단백질 3
1449133_at	2.53	2.78	0.89	0.73	Sprr1a	소형 프롤린-풍부 단백질 1A
1460521_a_at	3.03	2.32	1.30	1.34	Obfc2a	올리고뉴클레오타이드/올리고사 카라이드-결합 폴드 함유 2A
1424383_at	2.58	2.69	1.62	1.45	Tmem51	막횡단 단백질 51
1422139_at	2.45	2.82	1.02	1.28	Plau	플라스미노겐 활성화제, 우로키나제
1449268_at	2.82	2.36	1.06	1.21	Gfpt1	글루타민 프록토스-6- 포스페이트 트랜스아미나제 1
1419317_x_at	2.53	2.58	0.99	0.76	Lce3c	후기 각질화 외피 3C
1418350_at	2.66	2.46	1.39	1.30	Hbegf	헤파린-결합 EGF-유사 성장 인자
1428114_at	2.61	2.47	1.12	0.90	Slc14a1	용질 운반체 패밀리 14 (우레아 수송체), 구성원 1
1427527_a_at	2.73	2.37	1.01	0.84	Pthlh	부갑상선 호르몬-유사 펩티드
1427512_a_at	2.61	2.47	1.12	1.09	Lama3	라미닌, 알파 3
1419322_at	2.60	2.45	1.17	1.12	Fgd6	FYVE, RhoGEF 및 PH 도메인 함유 6
1419188_s_at	2.62	2.36	1.02	0.81	Ccl27a /// Gm13306	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 27A /// 예상 유전자 13306

[0666]

1417812_a_at	2.60	2.38	1.10	1.16	Lamb3	라미닌, 베타 3
1431688_at	2.56	2.41	1.18	0.95	LOC73899	가설 LOC73899
1420537_at	2.36	2.58	1.35	1.22	Kctd4	칼륨 채널 사랑체화 도메인 함유 4
1425452_s_at	2.41	2.53	1.32	1.55	Fam84a	서열 유사성을 갖는 패밀리 84, 구성원 A
1422138_at	2.73	2.19	1.10	1.06	Plau	플라스미노겐 활성화제, 우로키나제
1424306_at	2.51	2.35	1.04	1.09	Elov14	매우 긴 쇠 지방산의 신장 (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3, 효모)-유사 4
1434109_at	2.50	2.33	1.14	1.01	Sh3bgrl2	SH3 도메인 결합 글루탐산- 풍부 단백질 유사 2
1436659_at	2.44	2.37	1.33	1.42	Dclk1	더블코르틴-유사 키나제 1
1426300_at	2.35	2.44	1.39	1.59	Alcam	활성화 백혈구 세포 부착 분자
1422222_at	2.50	2.27	1.43	1.15	Ivl	인볼루크린
1435330_at	2.34	2.38	1.18	1.16	Pyhin1	피린 및 HIN 도메인 패밀리, 구성원 1
1450262_at	2.62	2.12	1.47	1.19	Clcf1	카디오트로핀-유사 시토카인 인자 1
1451308_at	2.50	2.21	1.04	1.01	Elov14	매우 긴 쇠 지방산의 신장 (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3, 효모)-유사 4
1450976_at	2.23	2.47	1.06	1.29	Ndrp1	N-myc 하류 조절 유전자 1
1456248_at	2.26	2.45	1.40	1.21	Lce3f/// LOC630971	후기 각질화 외피 3F/// 가설 단백질 LOC630971
1452352_at	2.37	2.30	1.28	1.08	Ctla2b	세포독성 T 림프구-연관 단백질 2 베타
1423635_at	2.41	2.23	1.31	1.40	Bmp2	골 형태발생 단백질 2
1441315_s_at	2.46	2.18	1.12	1.10	Slc19a2	용질 운반체 패밀리 19 (티아민 수송체), 구성원 2

[0667]

1423017_a_at	2.63	2.03	1.13	1.04	Il1m	인터류킨 1 수용체 길항제
1421269_at	2.46	2.16	1.33	1.05	Ugcg	UDP-글루코스 세라미드 글루코실트랜스퍼라제
1417677_at	2.18	2.39	1.37	1.37	Opn3	옵신 3
1437486_at	2.49	2.08	1.10	1.50	Gprc5a	G 단백질-커플링된 수용체, 패밀리 C, 군 5, 구성원 A
1454254_s_at	2.37	2.18	1.18	1.06	1600029D21R ik	RIKEN cDNA 1600029D21 유전자
1430700_a_at	2.36	2.18	1.38	1.10	Pla2g7	포스포리파제 A2, 군 VII (혈소판-활성화 인자 아세틸히드롤라제, 혈장)
1416488_at	2.23	2.31	1.29	1.18	Ccng2	시클린 G2
1452087_at	2.20	2.32	1.27	1.19	Epsti1	상피 기질 상호작용 1 (유방)
1420407_at	2.29	2.24	1.36	1.13	Ltb4r1	류코트리엔 B4 수용체 1
1437092_at	2.37	2.13	1.26	1.14	Clip4	CAP-GLY 도메인 함유 링커 단백질 패밀리, 구성원 4
1427885_at	2.20	2.27	1.18	1.10	Pold4	폴리머라제 (DNA-유도), 텔타 4
1428195_at	2.42	2.06	1.71	1.87	Ahcyl2	S-아데노실호모시스테인 히드롤라제-유사 2
1436100_at	2.12	2.35	1.28	1.21	Sh2d5	SH2 도메인 함유 5
1451501_a_at	2.21	2.25	1.24	1.15	Ghr	성장 호르몬 수용체
1431611_a_at	2.15	2.31	1.72	1.35	Cadm1	세포 부착 분자 1
1428419_at	2.16	2.28	1.02	0.78	5430411K18R ik	RIKEN cDNA 5430411K18 유전자
1454710_at	2.39	2.03	1.29	1.07	Spink2	세린 프로테아제 억제제, Kazal 유형 2
1452521_a_at	2.33	2.09	1.28	1.15	Plaur	플라스미노겐 활성화제, 우로키나제 수용체
1439797_at	2.09	2.32	1.23	1.02	Ppard	피옥시솜 증식자 활성화제 수용체 텔타
1422324_a_at	2.11	2.28	1.03	0.94	Pthlh	부갑상선 호르몬-유사 펩티드

[0668]

1434059_at	2.26	2.10	0.99	0.84	B230312A22R ik	RIKEN cDNA B230312A22 유전자
1415936_at	2.21	2.16	1.18	1.30	Bcar3	유방암 항에스트로겐 내성 3
1417837_at	2.26	2.11	1.33	1.08	Phlda2	플렉스트린 상동성-유사 도메인, 패밀리 A, 구성원 2
1442350_at	2.22	2.13	1.01	1.13	---	---
1435066_at	2.04	2.32	1.29	1.22	Pitpnc1	포스파티딜이노시톨 전달 단백질, 세포질 1
1435695_a_at	2.16	2.19	1.24	1.18	Ggct	감마-글루타밀 시클로트랜스퍼라제
1426708_at	2.19	2.15	1.21	1.16	Antxr2	탄저병 독소 수용체 2
1426806_at	2.33	2.02	1.06	1.17	Obfc2a	올리고뉴클레오타이드/올리고사 카라이드-결합 폴드 함유 2A
1451529_at	1.91	2.47	1.27	1.49	Sgtb	소형 글루타민-풍부 테트라트라이코펩티드 반복부 (TPR)-함유, 베타
1421279_at	2.23	2.11	1.14	1.13	Lamc2	라미닌, 감마 2
1417962_s_at	2.19	2.14	1.14	1.21	Ghr	성장 호르몬 수용체
1426972_at	2.06	2.26	1.01	1.29	Sec24d	Sec24 관련 유전자 패밀리, 구성원 D (에스. 세레비지아에)
1448810_at	2.16	2.16	1.33	0.87	Gnc	글루코사민
1428228_at	2.18	2.13	1.34	1.16	Pgm3	포스포글루코뮤타제 3
1448364_at	2.30	2.01	1.41	1.38	Ccng2	시클린 G2
1428851_at	2.30	2.01	1.21	1.11	1300014I06Ri k	RIKEN cDNA 1300014I06 유전자
1449125_at	2.14	2.10	1.24	1.00	Tnfaip8l1	종양 괴사 인자, 알파-유도 단백질 8-유사 1
1448617_at	2.24	1.99	1.27	1.45	Cd53	CD53 항원
1417328_at	2.20	2.01	1.19	0.99	Erccl	절제 복구 교차-보완 설치류 복구 결핍, 상보군 1
1450376_at	2.20	2.00	0.94	0.96	Mxi1	Max 상호작용 단백질 1

[0669]

1433909_at	2.02	2.17	0.99	1.06	Syt17	시넵토타그민 XVII
1416811_s_at	2.28	1.92	1.03	1.02	Ctla2a /// Ctla2b	세포독성 T 림프구-연관 단백질 2 알파 /// 세포독성 T 림프구-연관 단백질 2 베타
1424022_at	2.27	1.92	1.18	1.09	Osgin1	산화성 스트레스 유도 성장 억제제 1
1417488_at	2.09	2.05	1.30	0.93	Fosl1	fos-유사 항원 1
1449408_at	2.04	2.08	1.22	1.11	Jam2	접합부 부착 분자 2
1441917_s_at	2.00	2.11	1.05	0.96	Tmem40	막횡단 단백질 40
1419149_at	2.13	1.99	1.11	1.01	Serpine1	세린 (또는 시스테인) 펩티다제 억제제, 계통군 E, 구성원 1
1436917_s_at	2.22	1.89	0.86	0.78	Gpsm1	G-단백질 신호전달 조절제 1 (AGS3-유사, 씨. 엘레간스)
1454649_at	2.02	2.08	1.29	1.36	Srd5a1	스테로이드 5 알파-리덕타제 1
1418538_at	2.08	2.02	1.11	0.97	Kdelr3	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 세포질 세망 단백질 보유 수용체 3
1452058_a_at	2.07	2.02	1.28	1.13	Rnf11	고리 펌거 단백질 11
1437100_x_at	2.03	2.05	1.35	1.21	Pim3	프로바이러스 통합 부위 3
1416246_a_at	1.90	2.19	1.42	1.19	Coro1a	코로닌, 액틴 결합 단백질 1A
1417902_at	2.00	2.07	1.14	1.10	Slc19a2	용질 운반체 패밀리 19 (티아민 수송체), 구성원 2
1423933_a_at	2.06	2.01	1.12	0.99	1600029D21R ik	RIKEN cDNA 1600029D21 유전자
1431422_a_at	2.14	1.93	1.08	0.94	Dusp14	이중 특이성 포스파타제 14
1417625_s_at	2.03	2.03	1.06	1.17	Cxcr7	케모카인 (C-X-C 모티프) 수용체 7
1456284_at	2.10	1.95	1.32	1.06	Tmem171	막횡단 단백질 171
1424471_at	2.18	1.89	1.31	1.30	Rapgef3	Rap 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF) 3

[0670]

1426306_a_at	2.18	1.87	1.10	0.97	LOC100046560 /// Maged2	흑색종 항원 패밀리 D, 2 유사 /// 흑색종 항원, 패밀리 D, 2
1437271_at	2.09	1.96	1.22	0.93	Clcf1	카디오트로핀-유사 시토카인 인자 1
1431416_a_at	2.12	1.93	1.14	1.03	Jam2	접합부 부착 분자 2
1442363_at	2.08	1.96	1.30	1.23	1110012J17Rik	RIKEN cDNA 1110012J17 유전자
1422028_a_at	2.13	1.91	1.04	0.96	Ets1	E26 조류 백혈병 종양유전자 1, 5' 도메인
1435460_at	2.07	1.96	1.37	1.28	Prkg2	단백질 키나제, cGMP-의존성, 유형 II
1438038_at	2.10	1.93	1.19	1.06	4930402H24Rik	RIKEN cDNA 4930402H24 유전자
1448855_at	1.97	2.05	1.33	1.22	Rassf1	Ras 연관 (RalGDS/AF-6) 도메인 패밀리 구성원 1
1427278_at	1.98	2.03	1.00	1.07	Clip4	CAP-GLY 도메인 함유 링커 단백질 패밀리, 구성원 4
1431691_a_at	1.98	2.04	1.41	1.13	Rab31	RAB31, 구성원 RAS 종양유전자 패밀리
1421403_at	2.04	1.96	1.37	1.11	Pi15	펩티다제 억제제 15
1448894_at	2.01	1.99	1.18	1.05	Akr1b8	알도-케토 리덕타제 패밀리 1, 구성원 B8
1425660_at	2.08	1.92	1.39	1.32	Btbd3	BTB (POZ) 도메인 함유 3
1430623_s_at	2.11	1.88	1.00	1.05	Obfc2a	올리고뉴클레오티드/올리고사 카라이드-결합 폴드 함유 2A
1434601_at	2.11	1.89	1.14	1.00	Amigo2	Ig 유사 도메인을 갖는 부착 분자 2
1453278_a_at	2.00	1.99	1.02	1.03	Clip4	CAP-GLY 도메인 함유 링커 단백질 패밀리, 구성원 4
1456150_at	1.99	1.99	1.24	1.27	Jhdm1d	주머니 C 도메인-함유 히스톤 데메틸라제 1 동족체 D (에스.

[0671]

						세레비지아에)
1439434_x_at	2.06	1.91	0.87	1.08	Sh2d5	SH2 도메인 함유 5
1452203_at	2.07	1.90	1.20	1.23	Obfc2a	올리고뉴클레오타이드/올리고사
						카라이드-결합 폴드 함유 2A
1422101_at	2.04	1.93	0.95	0.88	Tnfrsf23	종양 피사 인자 수용체
						슈퍼패밀리, 구성원 23
1419722_at	2.02	1.94	1.17	1.21	Klk8	칼리크레인 관련-펩티다제 8
1422924_at	2.01	1.94	1.65	1.27	Tnfsf9	종양 피사 인자 (리간드)
						슈퍼패밀리, 구성원 9
1434252_at	1.99	1.95	1.21	1.12	Tmcc3	막횡단 및 코일드 코일
						도메인 3
1420760_s_at	1.90	2.04	0.95	0.96	Ndrp1	N-myc 하류 조절 유전자 1
1422240_s_at	1.95	1.98	1.04	1.11	Sprr2h	소형 프톨린-풍부 단백질 2H
1434092_at	2.04	1.89	0.99	0.77	Atg9b	ATG9 자가포식 관련 9
						동족체 B (예, 세레비지아에)
1415828_a_at	2.05	1.88	1.27	1.11	Serp1	스트레스-연관 세포질 세망
						단백질 1
1456174_x_at	1.92	2.00	0.94	0.95	Ndrp1	N-myc 하류 조절 유전자 1
1460472_at	1.91	1.99	1.29	1.35	Cdk3	시클린-의존성 키나제 3
1423597_at	2.02	1.88	0.94	1.11	Atp8a1	ATPase, 아미노인지질 수송체
						(APLT), 클래스 I, 유형 8A,
						구성원 1
1448613_at	2.00	1.89	1.12	1.02	Ecm1	세포외 매트릭스 단백질 1
1420913_at	1.92	1.96	1.05	1.07	Slco2a1	용질 운반체 유기 음이온
						수송체 패밀리, 구성원 2a1
1421943_at	1.93	1.92	1.20	1.06	Tgfa	형질전환 성장 인자 알파
1418539_a_at	1.94	1.89	1.12	1.09	Ptpre	단백질 티로신 포스파타제,
						수용체 유형, E
1423543_at	1.88	1.95	1.09	0.90	Swap70	SWA-70 단백질
1438699_at	1.89	1.87	1.19	1.18	Srd5a1	스테로이드 5 알파-리덕타제
						1
1446791_at	1.12	0.48	0.40	0.28	Pi15	펩티다제 억제제 15

[0672]

1426848_at	0.69	0.75	0.51	0.49	LOC100047481 /// Sec24b	SEC24 관련 유전자 패밀리, 구성원 B 유사 (에스. 세레비지아에) /// Sec24 관련 유전자 패밀리, 구성원 B (에스. 세레비지아에)
1421888_x_at	0.65	0.63	0.42	0.36	Aplp2	아밀로이드 베타 (A4) 전구체-유사 단백질 2
1440169_x_at	0.53	0.53	0.69	0.69	Ifnar2	인터페론 (알파 및 베타) 수용체 2
1429844_at	0.52	0.53	0.90	0.82	2310043J07Rik	RIKEN cDNA 2310043J07 유전자
1456874_at	0.52	0.54	0.83	0.91	Flrt2	피브로넥틴 류신 풍부 막횡단 단백질 2
1422537_a_at	0.53	0.49	1.00	0.82	Id2	DNA 결합 2 억제제
1417533_a_at	0.50	0.51	0.97	0.88	Itgb5	인테그린 베타 5
1436944_x_at	0.53	0.48	0.69	0.80	Pisd /// Pisd-ps1 /// Pisd-ps3	포스파티딜세린 데카르복실라제 /// 포스파티딜세린 데카르복실라제, 위유전자 1 /// 포스파티딜세린 데카르복실라제, 위유전자 3
1457042_at	0.48	0.52	1.03	0.96	AI256396	EST AI256396
1417495_x_at	0.48	0.51	0.99	1.16	Cp	세룰로플라스민
1430567_at	0.46	0.53	0.88	0.78	Spink5	세린 프로테아제 억제제, Kazal 유형 5
1445758_at	0.47	0.52	0.88	0.84	---	---
1460302_at	0.49	0.50	0.78	0.80	Thbs1	트롬보스폰딘 1
1460695_a_at	0.51	0.48	0.92	0.80	2010111I01Rik	RIKEN cDNA 2010111I01 유전자
1456725_x_at	0.48	0.49	0.62	0.59	Ezr	에즈린
1437982_x_at	0.51	0.45	0.63	0.79	Cox15	COX15 동족체, 시토크롬 c 옥시다제 어셈블리 단백질

[0673]

						(호모)
1447661_at	0.53	0.43	0.54	0.81	---	---
1439109_at	0.45	0.50	0.76	0.66	Ccdc68	코일드-코일 도메인 함유 68
1419671_a_at	0.49	0.45	1.01	0.89	Il17rc	인터류킨 17 수용체 C
1455299_at	0.50	0.44	0.73	0.72	Vgll3	흔적 유사 3 (트로소필라)
1455241_at	0.44	0.50	0.78	0.91	BC037703	cDNA 서열 BC037703
1422771_at	0.46	0.47	0.90	0.81	Smad6	MAD 동족체 6 (트로소필라)
1438664_at	0.44	0.49	0.96	0.94	Prkar2b	단백질 키나제, cAMP 의존성 조절, 유형 II 베타
1457568_at	0.44	0.50	0.83	0.79	Hnrnpd	이종 핵 리보핵단백질 D
1447845_s_at	0.46	0.46	0.75	0.84	Vnn1	바닌 1
1430010_at	0.43	0.49	0.89	0.72	Ncapd2	비-SMC 콘텐신 I 복합체, 서브유닛 D2
1435176_a_at	0.44	0.46	0.70	0.75	Id2	DNA 결합 2 억제제
1434957_at	0.44	0.46	1.05	0.74	Cdon	종양유전자에 의한 세포 부착 분자-관련/하향- 조절
1416527_at	0.42	0.48	1.03	0.97	Rab32	RAB32, 구성원 RAS 종양유전자 패밀리
1449297_at	0.41	0.47	0.89	0.94	Casp12	카스파제 12
1455981_at	0.41	0.46	0.47	0.99	Gm11263 ///	예상 유전자 11263 ///
					Gm12242 ///	유전자 12242 ///
					Gm13654 ///	예상 유전자 13654 /// 40S 리보솜 단백질
					Gm14138 ///	S6 (인단백질 NP33) /// 리보솜
					Gm16406 ///	단백질 S6 위유전자 /// 예상
					Gm4796 ///	유전자 4796 /// 예상 유전자
					Gm6476 ///	6476 /// 예상 유전자 9143 ///
					Gm9143 ///	
					LOC10004373	리보솜 단백질 S6 유사 ///
					4 ///	40S 리보솜 단백질 S6 유사
					LOC236932 ///	/// 40S 리보솜 단백질 S6
					LOC623245 ///	유사 /// 40S 리보솜 단백질 S6
					LOC639593 ///	유사 /// 리보솜 단백질 S6
					Rps6	

[0674]

1454048_a_at	0.40	0.46	0.74	0.79	4931408A02R ik /// LOC630876	RIKEN cDNA 4931408A02 유전자 /// 단백질 C21 또는 f63 동족체 전구체 유사
1454699_at	0.50	0.37	0.70	0.70	LOC10004732 4 /// Scsn1	Scsn1 단백질 유사 /// 세스트린 1
1454780_at	0.42	0.44	0.95	0.74	Galnt14	UDP-N-아세틸-알파-D- 갈락토사민:폴리펩티드 N- 아세틸갈락토사미닐트랜스퍼 라제-유사 4
1449334_at	0.43	0.42	0.80	0.82	Timp3	메탈로프로테이나제 3 의 조직 억제제
1451446_at	0.41	0.43	0.68	0.84	Antxr1	탄저병 독소 수용체 1
1420955_at	0.38	0.47	0.88	0.83	Vsnl1	비시딘-유사 1
1426260_a_at	0.39	0.45	1.21	1.15	Ugt1a1 /// Ugt1a10 /// Ugt1a2 /// Ugt1a5 /// Ugt1a6a /// Ugt1a6b /// Ugt1a7c /// Ugt1a9	UDP 글루쿠로노실트랜스퍼라제 1 패밀리, 폴리펩티드 A1 /// UDP 글리코실트랜스퍼라제 1 패밀리, 폴리펩티드 A10 /// UDP 글루쿠로노실트랜스퍼라제 1 패밀리, 폴리펩티드 A2 /// UDP 글루쿠로노실트랜스퍼라제 1 패밀리, 폴리펩티드 A5 /// UDP 글루쿠로노실트랜스퍼라제 1 패밀리, 폴리펩티드 A6A /// UDP 글루쿠로노실트랜스퍼라제 1 패밀리, 폴리펩티드 A6B /// UDP

[0675]

						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A7C ///
						UDP
						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A9
1439016_x_at	0.40	0.42	0.99	0.80	Spr2a	소형 프롤린-풍부 단백질 2A
1454877_at	0.40	0.42	1.03	0.97	Sertad4	SERTA 도메인 함유 4
1424783_a_at	0.39	0.43	1.03	0.95	Ugt1a1 ///	UDP
					Ugt1a10 ///	글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
					Ugt1a2 ///	패밀리, 폴리펩티드 A1 ///
					Ugt1a5 ///	UDP 글리코실트랜스퍼라제 1
					Ugt1a6a ///	패밀리, 폴리펩티드 A10 ///
					Ugt1a6b ///	UDP
					Ugt1a7c ///	글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
					Ugt1a9	패밀리, 폴리펩티드 A2 ///
						UDP
						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A5 ///
						UDP
						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A6A ///
						UDP
						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A6B ///
						UDP
						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A7C ///
						UDP
						글루쿠로노실트랜스퍼라제 1
						패밀리, 폴리펩티드 A9
1417494_a_at	0.39	0.43	0.63	0.72	Cp	세룰로플라스민
1443536_at	0.39	0.40	0.49	0.76	Slc7a11	용질 운반체 패밀리 7

[0676]

						(양이온성 아미노산 수송체, y+ 시스템), 구성원 11
1451006_at	0.40	0.39	0.77	0.75	Xdh	크산틴 데히드로게나제
1460220_a_at	0.40	0.38	0.77	0.91	Csfl	콜로니 자극 인자 1 (대식세포)
1420380_at	0.37	0.41	1.06	0.94	Ccl2	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 2
1418497_at	0.39	0.38	0.82	0.83	Fgf13	섬유모세포 성장 인자 13
1450618_a_at	0.36	0.41	0.88	0.73	Spr2a	소형 프로틴-풍부 단백질 2A
1449815_a_at	0.38	0.38	0.95	0.89	Ssbp2	단일-가닥 DNA 결합 단백질 2
1440147_at	0.34	0.38	0.99	0.99	Lgi2	류신-풍부 반복부 LGI 패밀리, 구성원 2
1427747_a_at	0.36	0.35	0.84	0.82	Lcn2	리포칼린 2
1438931_s_at	0.35	0.33	0.53	0.80	LOC10004732 4 /// Sesn1	Sesn1 단백질 유사 /// 세스트린 1
1427183_at	0.30	0.37	0.56	0.76	Efemp1	표피 성장 인자-함유 피블린- 유사 세포외 매트릭스 단백질 1
1448734_at	0.31	0.30	0.88	0.89	Cp	세룰로플라스민
1449335_at	0.24	0.36	0.73	0.70	Timp3	메탈로프로테이나제 3 의 조직 억제제
1418240_at	0.30	0.28	0.75	0.81	Gbp2	구아닐레이트 결합 단백질 2
1419089_at	0.26	0.31	0.74	0.76	Timp3	메탈로프로테이나제 3 의 조직 억제제
1438988_x_at	0.26	0.27	0.26	0.63	Hn1	혈액 및 신경계 발현 서열 1
1449227_at	0.25	0.29	0.84	0.84	Ch25h	콜레스테롤 25-하이드록실라제
1435906_x_at	0.21	0.30	0.85	0.79	Gbp2	구아닐레이트 결합 단백질 2
1416454_s_at	0.23	0.20	0.74	0.57	Acta2	액틴, 알파 2, 평활근, 대동맥
1460250_at	0.23	0.20	0.99	0.83	Sostdc1	스클레로스틴 도메인 함유 1
1449340_at	0.17	0.20	0.99	1.02	Sostdc1	스클레로스틴 도메인 함유 1
1416612_at	0.19	0.16	0.50	0.49	Cyp1b1	시토크롬 P450, 패밀리 1, 서브패밀리 b, 폴리펩티드 1

[0677]

[0678]

표 5. RAF 유전자에 영향을 미치는 염색체 전위는 중앙원성 BRAF 융합 단백질을 생성한다

	융합 파트너 ^b	BRAF 엑손	CRAF 엑손	단백질 길이 ^c	빈도
갑상선암	AKAP9	9-18		1473 (386)	11% 방사선-유도 유두상 암종 ⁷
모양세포성 성상세포종	KIAA159	9-18		2135 (386)	66% 모양세포성 성상세포종 ⁸
모양세포성 성상세포종	FAM131B	9-18		404 (386)	2-3% (125 중 3) ⁹
전립선암	SLC45A3	8-18		329 (329)	1-2% (349 중 6) ¹⁰
전립선암	ESRP1		6-17	1060 (454)	1% (450 중 4) ¹⁰
위암	AGTRAP	8-18		597 (439)	2% (105 중 2) ¹⁰

[0679]

[0680]

^a 융합은 N-말단 RAS 결합 도메인 (RBD)의 결실 및 전체 기능적 키나제 도메인을 보유하는 말단절단된 RAF 단백질의 발현을 발생시킨다.

[0681]

^b 유전자 기호: SLC45A3, 용질 운반체 패밀리 45, 구성원 3 (또한, 프로스테인 또는 전립선 연관 단백질 6으로 알려져 있음); ESRP1, 상피 스플라이싱 조절 인자-1; AGTRAP, 유형-1 안지오텐신 II 수용체 연관 단백질;

[0682]

^c 융합 유전자에 의해 코딩되는 단백질 내의 아미노산의 수. RAF로부터의 아미노산의 수는 괄호 안에 제시된다.

⁷ Ciampi, R. *et al.* Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* **115**, 94-101 (2005).

⁸ Jones, D. T. *et al.* Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* **68**, 8673-8677 (2008).

⁹ Cin, H. *et al.* Oncogenic FAM131B-BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* **121**, 763-774 (2011).

¹⁰ Palanisamy, N. *et al.* Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med* **16**, 793-798 (2010).

[0683]

[0684] 표 6. 데이터 수집 및 정밀화 통계

	BRAF ^{V600E} - 화합물 A	BRAF ^{V600E} - 다브라페넌	BRAF ^{V600E} - P-0352
데이터 수집			
공간군	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
셀 치수 a, b, c (Å)	50.3, 104.8, 110.2	53.7, 105.7, 109.7	51.9, 105.4, 111.3
해상도 (Å) ^a	76.0-2.47 (2.47-2.58)	109.7-2.50 (2.64-2.5)	111.3-2.80 (2.95-2.80)
R_{sym} 또는 R_{merge}	0.077 (0.743)	0.071 (0.531)	0.108 (0.591)
$I/\sigma I$	7.8 (1.0)	8.1 (1.4)	5.1 (1.5)
완전성 (%)	100.0 (100.0)	99.9 (99.9)	99.9 (100.0)
중복성	5.8 (5.9)	6.1 (6.2)	4.6 (4.8)
정밀화			
해상도 (Å)	76.0-2.47	54.9-2.50	55.7-2.8
반사수	22,006	22,263	15,592
$R_{\text{work}}/R_{\text{free}}$	0.234/0.273	0.212/0.244	0.258/0.296
R.m.s 편차			
결합 길이 (Å)	0.003	0.003	0.003
결합 각 (°)	0.7	0.7	0.7
최대 선호 영역 (%) ^b	95.1	96.5	94.8
추가 허용 영역 (%) ^b	4.9	3.5	4.6
비허용 영역 (%) ^b	0.0	0.0	0.7

[0685]

[0686] ^a 최고 해상도 셀은 괄호 안에 제시된다.

[0687] ^b 라마찬드란 플롯

[0688] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 다른 참고문헌은 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 기술자의 기술 수준을 나타내는 것이고, 각각의 참고문헌의 전문이 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것과 동일한 정도로, 임의의 표 및 도면을 포함한 그 전문이 참조로 포함된다.

[0689] 통상의 기술자는 본 개시내용이 언급된 결과 및 이점 뿐만 아니라 그에 내재된 것들을 얻기에 매우 적합하다는 것을 용이하게 인지할 것이다. 본 발명의 바람직한 실시양태를 대표하는 것으로서 본원에 기재된 방법, 변형 및 조성물은 예시적인 것이며, 본 개시내용의 범위에 대한 제한으로서 의도되지는 않는다. 본 개시내용의 취지 내에 포괄되는 변화 및 다른 용도가 통상의 기술자에게 발생할 것이고, 이들은 청구범위에 의해 규정된다.

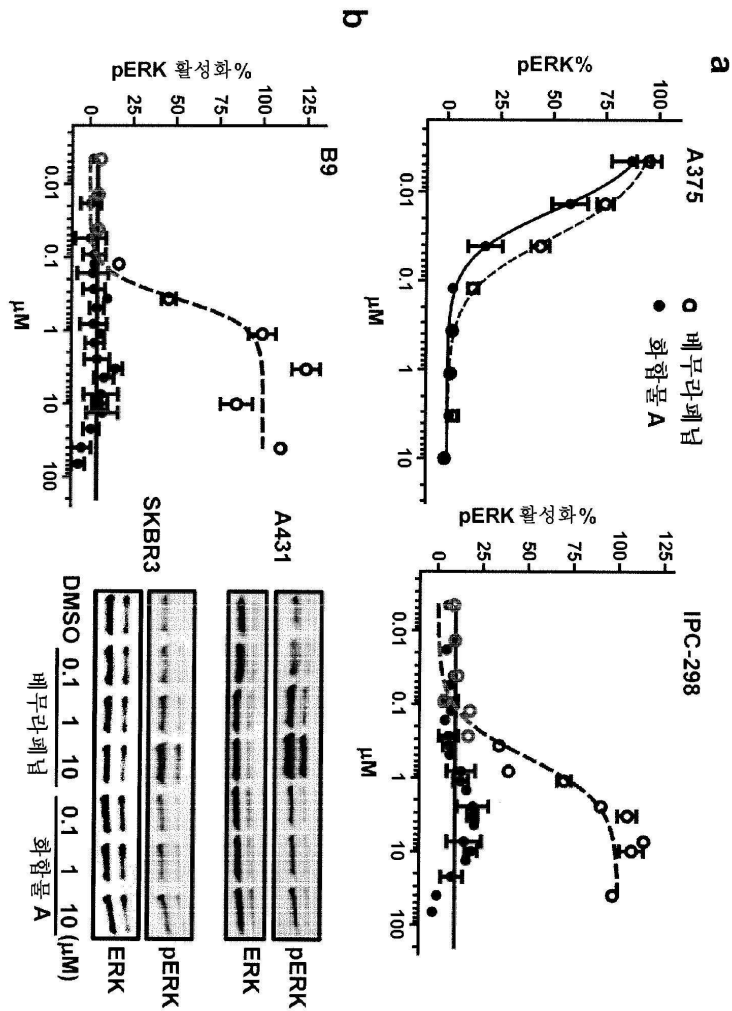
[0690] 본 개시내용이 구체적 실시양태와 관련하여 개시되었지만, 본 개시내용의 다른 실시양태 및 변형이 본 개시내용의 실질적인 취지 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 통상의 기술자에 의해 고안될 수 있을 것이 명백하다.

[0691] 또한, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 군의 관점에서 기재되는 경우에, 통상의 기술자는 본 발명이 또한 마쿠쉬 군 또는 다른 군의 임의의 개별 구성원 또는 구성원들의 하위군의 관점에서 기재됨을 인지할 것이다.

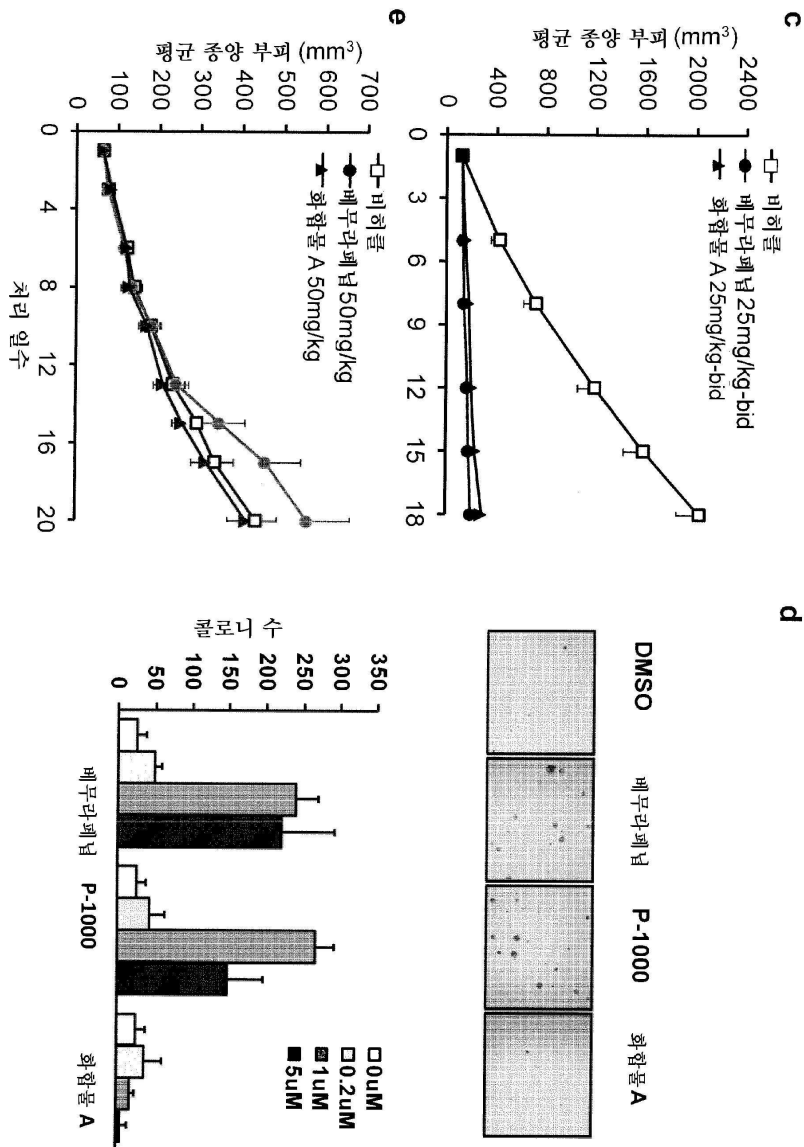
[0692] 또한, 달리 나타내지 않는 한, 다양한 수치 값이 실시양태에 대해 제공되는 경우에, 추가의 실시양태는 임의의 2개의 상이한 값을 범위의 종점으로서 취함으로써 기재된다. 이러한 범위는 또한 본 개시내용의 범위에 포함된다.

도면

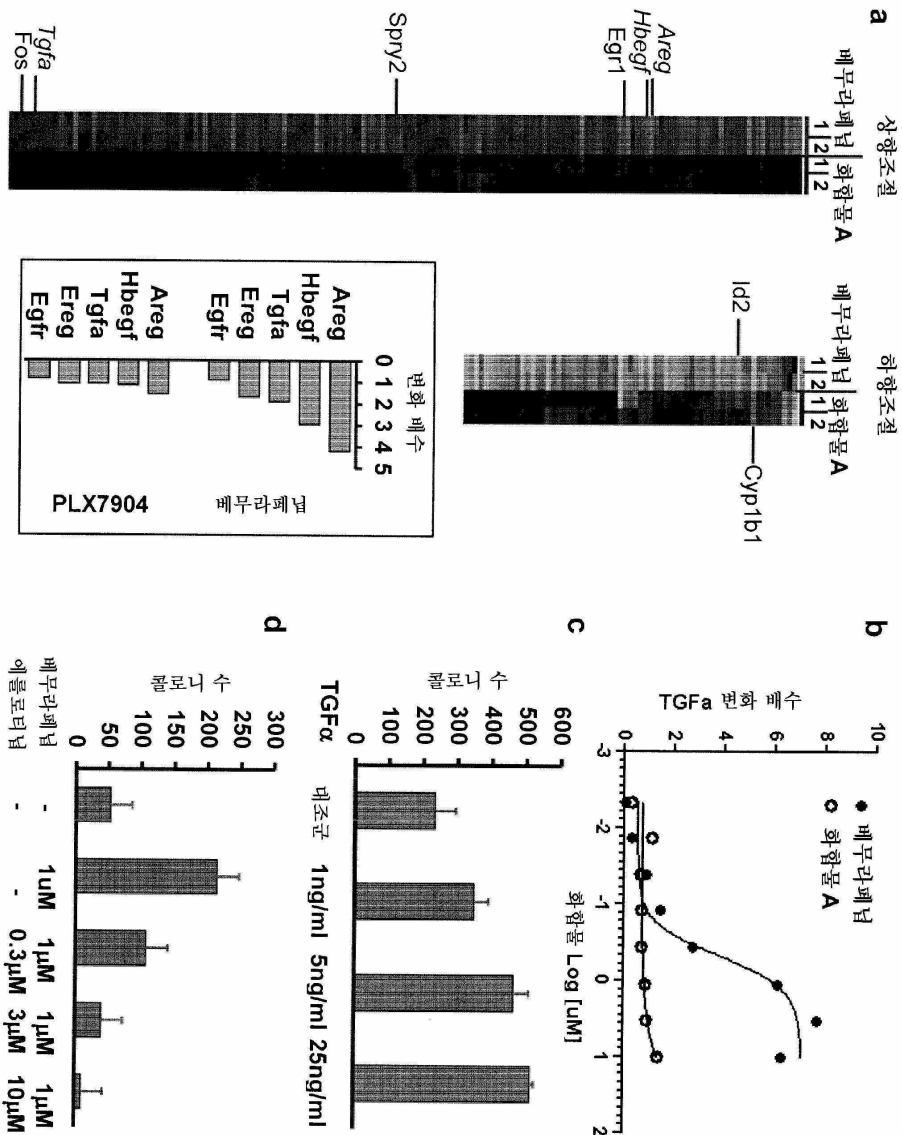
도면1i



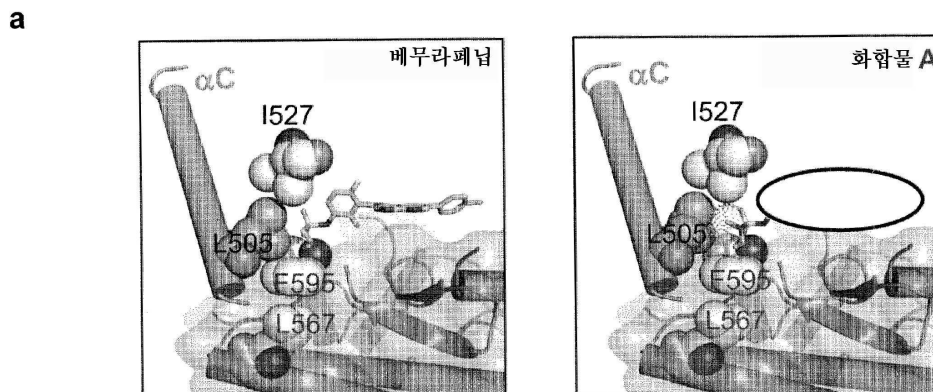
도면111



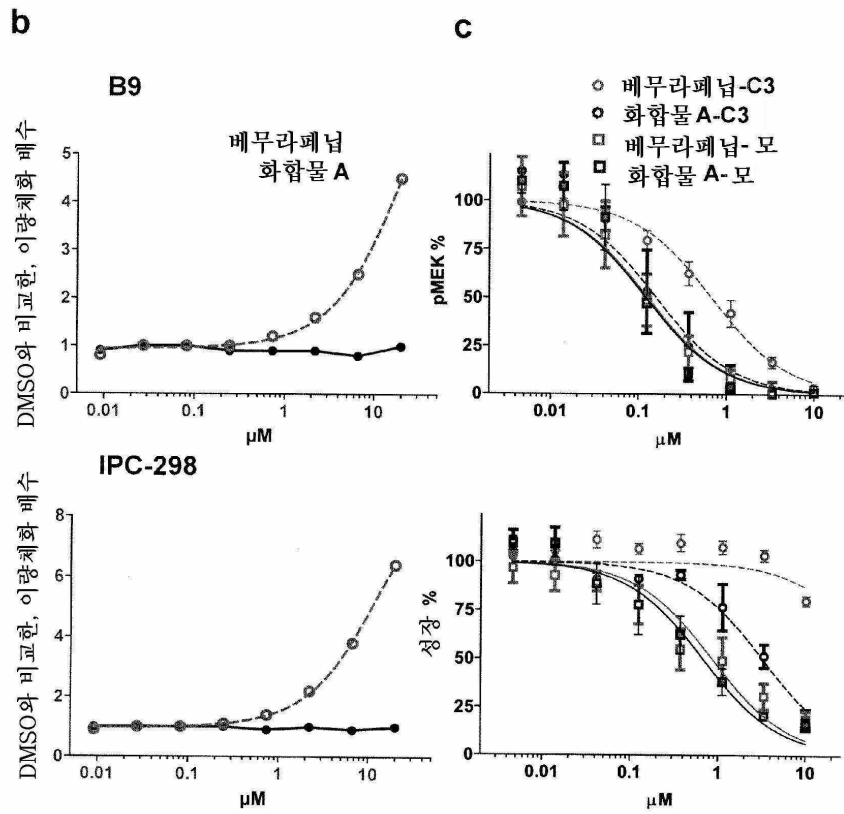
도면2



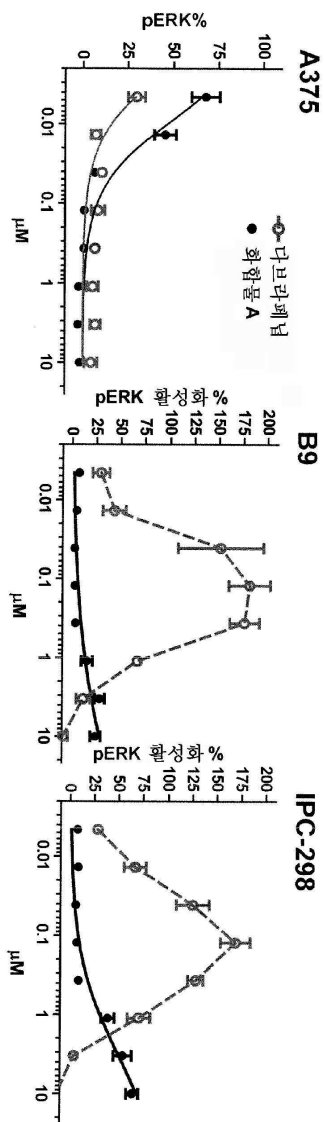
도면3i



도면3ii

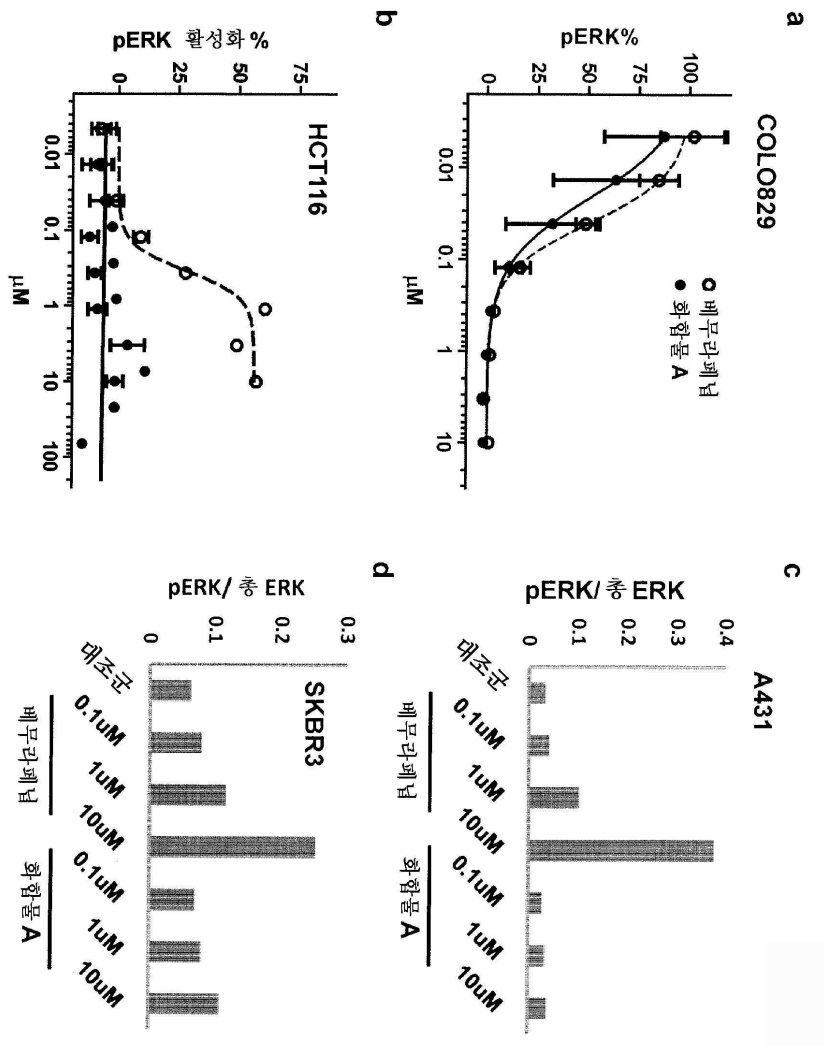


도면4

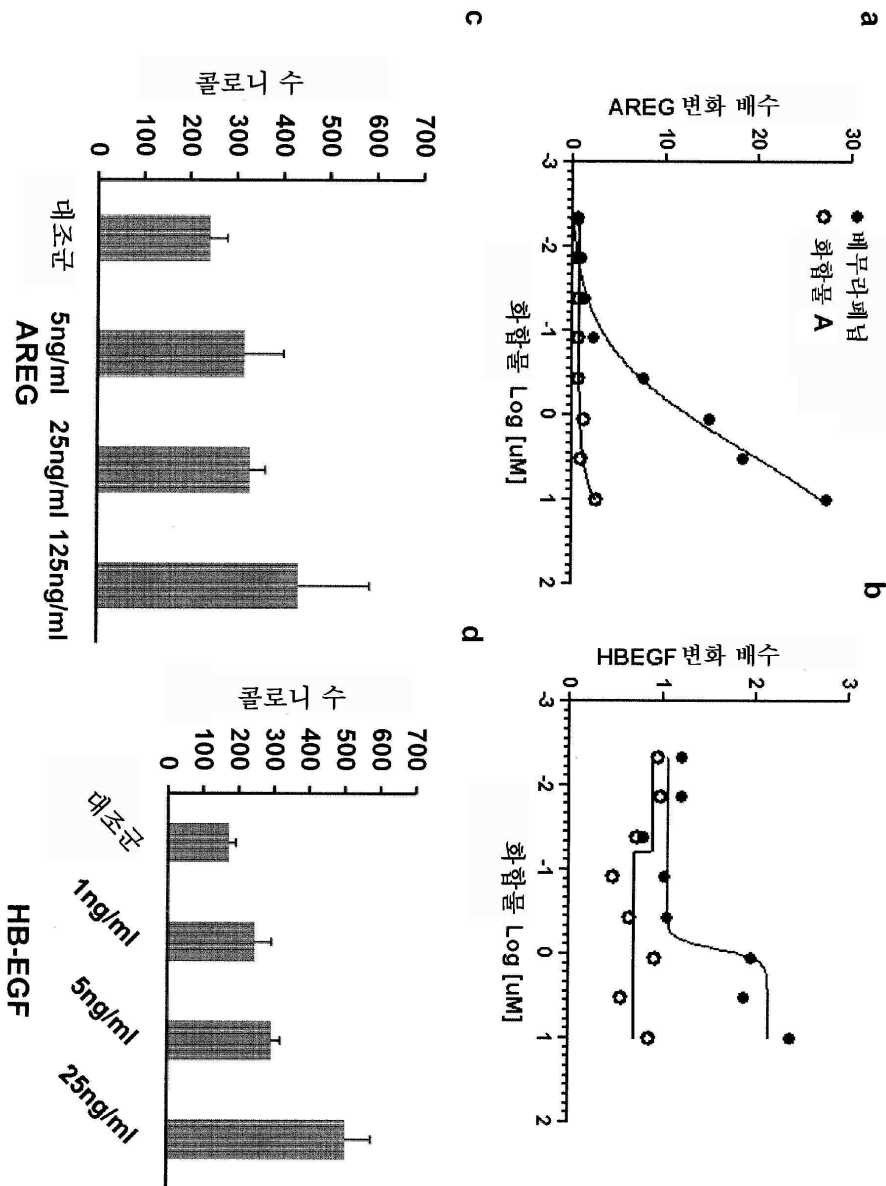


a

도면5



도면6



도면7

