

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0041315

(43) 공개일자 2020년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 241/20 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 241/20 (2013.01)

A61K 31/4965 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7004248

(22) 출원일자(국제) 2018년07월18일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년02월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/042777

(87) 국제공개번호 WO 2019/018584

국제공개일자 2019년01월24일

(30) 우선권주장

62/534,176 2017년07월18일 미국(US)

(71) 출원인

누베이션 바이오 인크.

미국 10036 뉴욕주 뉴욕 에스티이. 1401 브로드웨이 1500

(72) 발명자

팜, 손 민

미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 록우드 코트 75

첸, 지윤

미국 94556 캘리포니아주 모라가 케텔센 코트 4

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

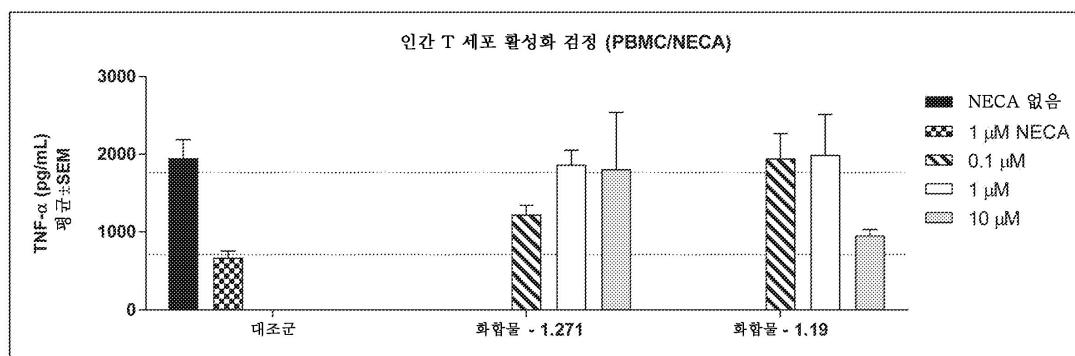
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 아데노신 길항제로서의 헥테로시클릭 화합물

(57) 요약

아데노신 수용체의 조절제로서의 아미노피라진 화합물이 제공된다. 화합물은 G-단백질-커플링된 수용체 신호전달 경로를 통해 매개되는 질환의 치료를 위한 치료제로서 사용될 수 있고, 특히 종양학에서 사용될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/497 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

안사리, 아만톨라흐

인도 201301 노이다 섹터-49 힌던 비하르 비-21 퍼스트 플로어

자드하바르, 프라딧 에스.

인도 201308 그레이터 노이다 감마-아이 세컨드 플로어 씨-129

파틸, 바르사베쿠마르 에스.

인도 201310 그레이터 노이다 하우스িং 이엑스티. 수라즈푸르 사이트 씨 시마리크 홈즈 디-902

칸, 파르하

인도 110091 뉴 델리 마유르 비하르 페이즈-아이 판다브 나가르 피-80

라마찬드란, 스레칸스 에이.

인도 201308 그레이터 노이다 세크-파이 엘테코 레지덴시 그린스 지에프 티3

아가르발, 아닐 쿠마르

인도 201304 노이다 섹터 82 아후 소사이어티 비베크 비하르 비-411

샤크라바르티, 사르바지트

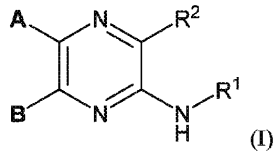
미국 73003 오클라호마주 에드몬드 홀로우테일 616

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



여기서:

A는 R³에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐, R⁴에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜, R⁴에 의해 치환된 나프틸, R⁴에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴, 또는 R⁴에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고;

B는 R³에 의해 임의로 치환된 페닐, R⁴에 의해 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R⁴에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 R⁴에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 시클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3-6-원 헤테로시클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5-6-원 헤테로아릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆ 아릴), -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂R^{1a}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR^{1b}R^{1c}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R^{1a} 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{1b}R^{1c}이고, 여기서 R¹의 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 시클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3-6-원 헤테로시클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5-6-원 헤테로아릴), 및 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆ 아릴)은 독립적으로 R⁴에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{1a}는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 3-6-원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 시클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3-6-원 헤테로시클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆ 아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(5-6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CN, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -NH₂ 또는 -NHCH₃에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{1b} 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 3-6-원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 시클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3-6-원 헤테로시클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆ 아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(5-6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CN, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -NH₂ 또는 -NHCH₃에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

R²는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₆-C₁₄ 아릴, C₅-C₁₄ 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, -CN, 할로젠, -OR^{2a}, -SR^{2a}, -NR^{2b}R^{2c}, -C(O)R^{2a}, -NR^{2b}C(O)R^{2c}, -NR^{2a}C(O)NR^{2b}R^{2c}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)ONR^{2b}R^{2c} 또는 -C(O)NR^{2b}R^{2c}이고, 여기서 R²의 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₆-C₁₄ 아릴, C₃-C₆ 시

클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 R^4 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{2a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 -아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})N(C_2H_5)_2$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-6\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CN$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-NH_2$ 또는 $-NHCH_3$ 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 -아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})N(C_2H_5)_2$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-6\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-6\text{-원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CN$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-NH_2$ 또는 $-NHCH_3$ 에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^{2b} 및 R^{2c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^3 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^5)$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5S(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_6 시클로알킬, 3-12-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OR^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})SR^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NO_2$, $-C=NH(OR^5)$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OC(O)R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)OR^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OC(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5C(O)R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5C(O)OR^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5S(O)R^6$, $-C(O)(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5S(O)R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})P(O)(OR^6)(OR^7)$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-12\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-10\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아릴})$ 이고, 여기서 각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-CN$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OR^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^8R^9$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)R^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)R^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2R^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})P(O)(OR^8)(OR^9)$, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이고;

R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 또는 3-6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^5 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 및 3-6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, 할로젠에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 또는 3-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^6 및 R^7 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 및 3-6원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, 옥소 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^3 에서의 R^8 및 R^9 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

또는 R^3 에서의 R^8 및 R^9 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^5 , R^6 및 R^7 에서의 R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

또는 R^5 , R^6 및 R^7 에서의 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐, R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜, 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하는 비치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 적어도 2개의 환상 질소 원자를 함유하고 R^4 에 의해 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 탄소 원자를 통해 모 구조에 연결된 것인 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 또는 R^4 에 의해 임의로 치환된 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고;

B는 R^3 에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 R^4 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이고, 여기서 R^1 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 R^4 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{1a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

각각의 R^{1b} 및 R^{1c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

또는 R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{14} 아릴, $-CN$, 할로젠, $-OR^{2a}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 이고, 여기서 R^2 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_6-C_{14} 아릴은 독립적으로 R^4 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{2a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

각각의 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

또는 R^{2b} 및 R^{2c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^3 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^5)$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5S(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_6 시클로알킬, 3-12-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) CN , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) OR^5 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) SR^5 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) NR^6R^7 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) CF_3 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) NO_2 , $-C=NH(OR^5)$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $OC(O)R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)OR^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $OC(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5C(O)R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5C(O)OR^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)_2R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5S(O)R^6$, $-C(O)(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5S(O)R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)_2NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $P(O)(OR^6)(OR^7)$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_3-C_6 시클로알킬), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(3-12-원 헤테로시클릴), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(5-10-원 헤테로아릴) 또는 $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_6-C_{14} 아릴)이고, 여기서 각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-CN$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) OR^8 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) NR^8R^9 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)R^8$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)R^8$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)_2R^8$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $P(O)(OR^8)(OR^9)$, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이고;

R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 또는 3-6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^5 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 및 3-6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, 할로젠에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 또는 3-6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^6 및 R^7 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 및 3-6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, 옥소 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성하는 것인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 수소 또는 $-C(O)R^{1a}$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $-C(O)R^{1a}$ 이고 R^{1a} 가 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소, C_1-C_6 알킬, $-CN$, 할로젠, $-OR^{2a}$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 $-CN$ 또는 할로젠인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 $-OR^{2a}$ 이고 R^{2a} 가 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

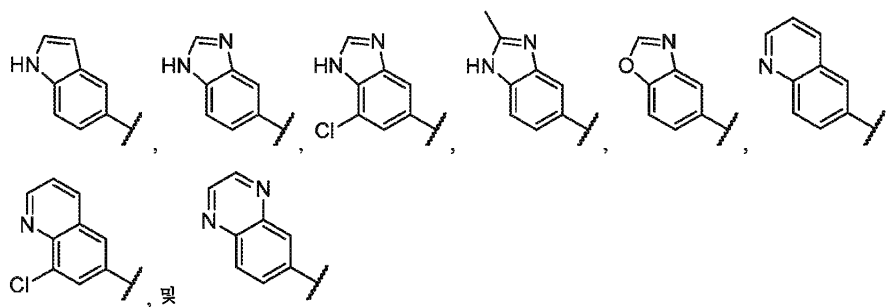
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A가 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐 또는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딘인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A가 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A가



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, B가 R^3 에 의해 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, B가 R^4 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 22

제1항 내지 제19항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, B가 푸라닐, 옥사졸릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고, 이는 R^4 에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 23

제1항 내지 제19항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, B가 피리딜 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 6-원 헤테로아릴이고, 이는 R^4 에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 24

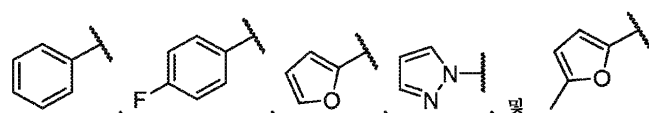
제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 R^3 이고 R^3 이 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 25

제24항에 있어서, R^3 이 할로젠 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CF_3)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 26

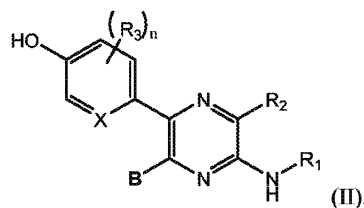
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, B가



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 27

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염.



여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

X는 N 또는 CH이고;

각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

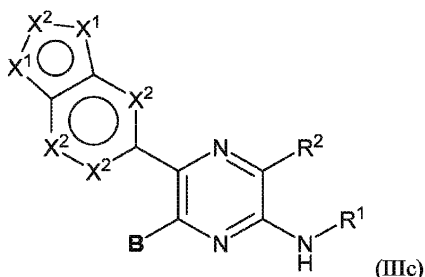
n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 28

제27항에 있어서, R^3 이 할로젠, $-OR^5$, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 29

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 그의 염.



여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

각각의 X^2 는 독립적으로 CH, CR^{4b} 또는 N이고;

R^{4a} 는 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이거나;

또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

청구항 30

제29항에 있어서, R^{4b} 가 할로젠, $-\text{OR}^5$, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 31

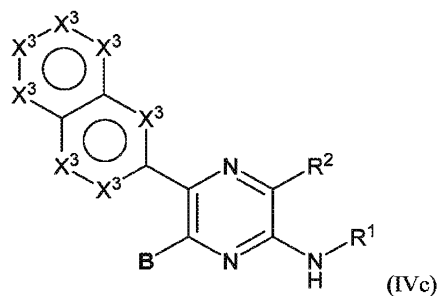
제29항 또는 제30항에 있어서, X^1 중 하나가 N이고, X^1 중 다른 하나가 NR^{4a} 이고, 각각의 X^2 가 CR^{4b} 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, X^1 중 하나가 N이고, X^1 중 다른 하나가 O 또는 S이고, 각각의 X^2 가 CR^{4b} 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 33

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (IVc)의 화합물 또는 그의 염.



여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

각각의 X^3 은 독립적으로 CR^4 , CH 또는 N이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이거나;

또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

청구항 34

제33항에 있어서, R^4 가 할로젠, $-OR^5$, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, X^3 중 하나가 N이고, 나머지 X^3 이 각각 CR^4 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 36

제33항 또는 제34항에 있어서, X^3 중 2개가 N이고, 나머지 X^3 이 각각 CR^4 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 37

표 2에서의 화합물 No. 1.1-1.179, 1.186-1.999, 및 2.000-2.899로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 38

제37항에 있어서, 표 2에서의 화합물 No. 1.1-1.269로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 39

제37항에 있어서, 표 2에서의 화합물 No. 1.1-1.22, 1.45, 1.210 및 1.241로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 41

아테노신 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테노신 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 42

암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 43

세포에 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 하위유형 A_{2A} , A_{2B} 또는 A_3 의 아테노신 수용체를 억제하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 아테노신 수용체가 하위유형 A_{2A} 의 것인 방법.

청구항 45

아테노신 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 46

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2017년 7월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/534,176을 우선권 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 개시내용은 일반적으로 G-단백질-커플링된 수용체 (GPCR) 신호전달 경로를 통해 매개되는 치료를 위한 치료제 및, 보다 특히, 아데노신 수용체를 억제하는 화합물 (예컨대 A_{2A} 길항제)에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이러한 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물 및 GPCR 신호전달 경로와 연관된 질환의 치료에서 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

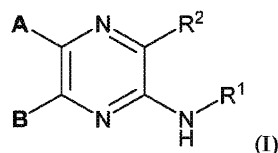
- [0005] 아데노신 수용체 (AR)는 신체 전반에 걸쳐 분포되고, 수많은 생물학적 기능을 담당한다. 7종의 막형단 G-단백질-커플링된 수용체 (GPCR)는 4종의 상이한 하위유형으로 분류된다: A₁, A_{2A}, A_{2B}, 및 A₃. A_{2A} 및 A_{2B} AR은 아데닐릴 시클라제의 활성을 자극하여 cAMP 수준의 증가를 유도한다. A_{2A} AR은 특유의 조직 국재화, 상이한 생화학적 경로, 및 특정 약리학적 프로파일을 갖는다.
- [0006] 아데노신은 중추 및 말초 신경계 둘 다에서 인간 신체의 가장 중요한 신경조절제 중 하나이다. 아데노신은 종양 세포로부터 방출되고, 종양의 세포외액에서의 그의 농도는 면역억제 수준에 도달할 수 있다 (Blay et al. (1997), Cancer Res., 57(13), pp. 2602-5). 고형 암종의 세포외액은 면역억제 농도의 아데노신을 함유한다. Id. 아데노신 농도에서의 이러한 증가는 ATP를 아데노신으로 직접 이화시키는 것을 담당하는 CD73 (엑토-5'-뉴클레오티다제) 및 CD39 (뉴클레오시드 트리포스페이트 데포스포릴라제) 효소에서의 증가의 결과이다. 이들 상향조절은 저산소증 및 HIF-1 α 의 생성에 의해 촉발된다. 종양 세포 주위의 높은 수준의 아데노신은 다중 아데노신 수용체 하위유형, 특히 A_{2A} 수용체의 활성화를 통해 다중 면역 세포 (예를 들어, CD4⁺ T-세포 및 세포독성 CD8⁺ T-세포)를 조절하여 염증유발 활성을 억제하고 항염증 분자 및 면역조절 세포를 상향조절하는 작용을 한다 (Kumar et al. (2013), Adenosine as an endogenous immunoregulator in cancer pathogenesis: where to go? Purinergic Signal., 9(2), pp 145-65 및 Sitkowsky et al., Hostile, hypoxia-A2-adenosinergic tumor biology as the next barrier to overcome for tumor immunologists. Cancer Immunol. Res. 2(7), pp 598-605; Ohta (2016), A Metabolic Immune Checkpoint: Adenosine in Tumor Microenvironment. Frontiers in Immunology., 7 article# 109, pp 1-11). 키메라 항원 수용체 (CAR) T 세포가 시험관내 및 생체내 항원-특이적 자극시에 A2AR을 상향조절한다는 것이 입증되었다 (Beavls (2017), Targeting the Adenosine 2A Receptor Enhances Chimeric Antigen Receptor T Cell Efficacy. J of Clin Invest. 127 (3): pp 929-941).
- [0007] 암 세포의 생존은 면역계에 의한 공격을 피하는 그의 능력에 의존한다. 또한, 종양 세포는 면역계를 추월하여 종양 생존 및 전이를 용이하게 할 수 있다. 농도가 고형 종양의 저산소 영역 내에서 증가하는 아데노신이 면역계의 세포용해 이펙터 세포에 의한 종양 세포의 인식을 방해할 수 있는 것으로 인식되어 왔다. (Tuite and Riss (2013). Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. Expert Opin. Investig. Drugs, 12(8) pp 1335-52, Popoli et al. (2002). Blockade of striatal adenosine A_{2A} receptor reduces, through a presynaptic mechanism, quinolinic acid-induced excitotoxicity: possible relevance to neuroprotective interventions in neurodegenerative diseases of the striatum, J. Neurosci, 22(5) pp. 1967-75, Gessi et al. (2011). Adenosine receptors and cancer. Biochim Biophys Acta, 1808(5), pp. 1400-12).
- [0008] 이제 모든 아데노신 수용체가 종양에서 증가하는 수의 인식된 생물학적 역할을 갖지만, A_{2A} 및 A₃ 하위유형은 치료적 개발을 위한 유망한 표적으로 나타난다. 특히, A_{2A} 수용체의 활성화는 항종양 면역을 감소시킴으로써 종양 성장을 촉진시키는 면역억제 효과를 생성한다.

[0009] A_{2B} 수용체는 치료적 개발을 위한 또 다른 잠재적 표적이다. 종양 세포 상에 발현된 A_{2B}의 자가분비/주변분비 자극은 그의 전이성 잠재력을 증진시키는 것으로 여겨지고, A_{2B} 차단은 종양 전이를 면역-비의존성 방식으로 감소시킬 수 있다 (Beavis et al. (2013). Blockade of A_{2A} receptors potently suppresses the metabolism of CD73⁺ Tumors. Proc. Natl. Acad. Sci., 110(36) pp. 14711-6). A_{2B} 발현은 또한 삼중 음성 유방암에서의 무재발 생존 (RFS)과 상관관계가 있으며, 이는 이 경로가 임상적으로 관련될 수 있다는 것을 시사한다. A_{2B} 차단은 또한 수지상 세포 및 골수-유래 억제 세포 (MDSC)를 포함한 종양-연관 면역 세포의 면역억제 특성을 조정하기 위한 잠재력을 갖는다 (Cekic et al. (2011). Adenosine A2B receptor blockade slows growth of bladder and breast tumors. J. Immunol. 188(1), pp. 198-205; Sorrentino et al. (2015). Myeloid-derived suppressor cells contribute to A_{2B} adenosine receptor-induced VEGF production and angiogenesis in a mouse melanoma model. Oncotarget 6(29), pp. 27478-89; Iannone et al. (2013). Blockade of A_{2B} adenosine receptor reduces tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells in a mouse model of melanoma. Neoplasia, 15(12), pp. 1400-9.

[0010] 아데노신 신호전달 경로와 관련된 질환 및 장애의 치료를 위한 새로운 요법에 대한 지속적인 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0011] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



[0012]

[0013] 여기서 A, B, R¹ 및 R²는 본원에 상술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 상기의 염이다.

[0015] 또 다른 측면에서, (a) 질환, 예컨대 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 질환, 예컨대 증식성 질환을 치료하는 것; (b) 면역 반응의 증진을 필요로 하는 개체에서 면역 반응을 증진시키는 것; (c) 종양 전이의 억제를 필요로 하는 개체에서 종양 전이를 억제하는 것; (d) G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로의 활성의 조정을 필요로 하는 개체에서 G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로의 활성을 조정하는 것; (e) 아데노신 수용체, 예컨대 A_{2A} 수용체의 활성의 조정을 필요로 하는 개체에서 아데노신 수용체, 예컨대 A_{2A} 수용체의 활성을 조정하는 것; 및 (f) 자연 킬러 세포의 활성의 증가를 필요로 하는 개체에서 자연 킬러 세포의 활성을 증가시키는 것 중 어느 하나 이상에 대한 방법이 제공되며, 여기서 방법은 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 질환, 예컨대 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 질환, 예컨대 증식성 질환을 치료하는 것; (b) 면역 반응의 증진을 필요로 하는 개체에서 면역 반응을 증진시키는 것; (c) 종양 전이의 억제를 필요로 하는 개체에서 종양 전이를 억제하는 것; (d) G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로의 활성의 조정을 필요로 하는 개체에서 G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로의 활성을 조정하는 것; (e) 아데노신 수용체, 예컨대 A_{2A} 수용체의 활성의 조정을 필요로 하는 개체에서 아데노신 수용체, 예컨대 A_{2A} 수용체의 활성을 조정하는 것; 및 (f) 자연 킬러 세포의 활성의 증가를 필요로 하는 개체에서 자연 킬러 세포의 활성을 증가시키는 것 중 어느 하나 이상에 대한 방법이 제공되며, 여기서 방법은 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 개체에게 또 다른 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 개체에게 또 다른 치료제와 조합하여 투여된다. 방법의 추가 측면

에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 상기의 염이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다.

[0016] (A) 본원에 상술된 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 (B) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, (A) 본원에 상술된 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염, 또는 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염, 또는 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 염, 및 (B) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 본원에 상술된 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 본원에 상술된 화합물 또는 그의 염 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 본원에 상술된 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 또한 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 제공된다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 활성화된 인간 PBMC에서의 TNF- α 생산에 대한 특정 화합물의 효과를 보여준다.

도 2는 활성화된 인간 PBMC에서의 IFN- γ 생산에 대한 특정 화합물의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 정의

[0019] 본원에 사용되는 경우에, 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 단수형 용어의 사용은 하나 이상을 지칭한다.

[0020] 본원에 사용된 "알케닐"은 적어도 1개의 올레핀계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 1개의 화학식 C=C의 모이머를 가짐), 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C₂-C₁₀은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소쇄 또는 그의 조합을 지칭한다. 알케닐 기는 "시스" 또는 "트랜스" 배위이거나, 또는 대안적으로 "E" 또는 "Z" 배위일 수 있다. 특정한 알킬 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₂-C₂₀ 알케닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₂-C₈ 알케닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₂-C₆ 알케닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₂-C₄ 알케닐")이다. 알케닐의 예는 에테닐 (또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 그의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0021] 용어 "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미함) 포화 선형 및 분지형 1가 탄화수소 구조 및 그의 조합을 지칭하고 그를 포함한다. 특정한 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₂₀ 알킬")이다. 보다 특정한 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₈ 알킬"), 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₃-C₈ 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₆ 알킬"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₅ 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₄ 알킬")이다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0022] 본원에 사용된 "알킬렌"은 알킬과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 특정한 알킬렌 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₆ 알킬렌"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₅ 알킬렌"), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₄ 알킬렌") 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C₁-C₃ 알킬렌")이다. 알킬렌의 예는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 부틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등과 같은 기를 포함

하나 이에 제한되지는 않는다.

[0023] 본원에 사용된 "알킬닐"은 적어도 1개의 아세틸렌계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 1개의 화학식 $C\equiv C$ 의 모이어티를 가짐), 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_2-C_{10} 은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소쇄 또는 그의 조합을 지칭한다. 특정한 알킬닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_{20} 알킬닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_8 알킬닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_6 알킬닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_4 알킬닐")이다. 알킬닐의 예는 에틸닐 (또는 아세틸레닐), 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (또는 프로파르길), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 그의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0024] 용어 "아릴"은 다중불포화 방향족 탄화수소 기를 지칭하고 그를 포함한다. 아릴은 추가적으로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 고리를 포함한 추가의 융합된 고리 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 하나의 변형에서, 아릴 기는 6 내지 14개의 환상 탄소 원자를 함유한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 비페닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0025] 용어 "시클로알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (예를 들어, C_1-C_{10} 은 1 내지 10개의 탄소를 의미함), 완전 포화, 단일- 또는 다중불포화일 수 있으나 비-방향족인 시클릭 1가 탄화수소 구조를 지칭하고 그를 포함한다. 시클로알킬은 시클로헥실과 같이 1개의 고리로 이루어지거나 또는 아다만틸과 같이 다중 고리로 이루어질 수 있으나, 아릴 기는 제외한다. 1개 초과인 고리를 포함하는 시클로알킬은 융합, 스피로 또는 가교될 수 있거나, 또는 그의 조합일 수 있다. 바람직한 시클로알킬은 3 내지 13개의 환상 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소이다. 보다 바람직한 시클로알킬은 3 내지 8개의 환상 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 (" C_3-C_8 시클로알킬")이다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸, 노르보르닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0026] "할로" 또는 "할로젠"은 원자 번호 9 내지 85를 갖는 17족 시리즈의 원소를 지칭한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. 잔기가 1개 초과인 할로젠으로 치환된 경우, 이는 부착되어 있는 할로젠 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함으로써 지칭될 수 있으며, 예를 들어 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴 등은 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하고, 이는 동일한 할로일 수 있으나 반드시 그러한 것은 아니며; 따라서 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴의 범주 내에 있다. 각각의 수소가 할로 기로 대체된 알킬 기는 "퍼할로알킬"로 지칭된다. 바람직한 퍼할로알킬 기는 트리플루오로알킬 ($-CF_3$)이다. 유사하게, "퍼할로알콕시"는 할로젠이 알콕시 기의 알킬 모이어티를 구성하는 탄화수소에서의 각각의 H를 대신하는 알콕시 기를 지칭한다. 퍼할로알콕시 기의 예는 트리플루오로메톡시 ($-OCF_3$)이다.

[0027] 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자, 및 헤테로원자 예컨대 질소, 산소 및 황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1개의 환상 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 시클릭 기를 지칭하고 그를 포함하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 헤테로아릴 기는 환상 탄소에서 또는 환상 헤테로원자에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴은 추가적으로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 고리를 포함한 추가의 융합된 고리 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 피리미딜, 티오펜, 푸라닐, 티아졸릴 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴 기의 예는 또한 피리딜, 피리미딜, 티오펜, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티오펜, 피롤릴, 피라졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 피라졸로피리디닐, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴 또는 벤조이미다졸릴 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0028] 하나의 변형에서, 비방향족인 적어도 1개의 추가의 융합된 고리 (예를 들어, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴)를 함유하는 헤테로아릴은 추가의 고리의 환상 원자에서 모 구조에 부착된다. 또 다른 변형에서, 비방향족인 적어도 1개의 추가의 고리 (예를 들어, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴)를 함유하는 헤테로아릴은 방향족 고리의 환상 원자에서 모 구조에 부착된다.

[0029] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 1 내지 4개의 환상 헤테로원자, 예컨대 질소, 황 또는 산소 등을 갖는 포화 또는 불포화 비-방향족 기를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 헤테로시클릴 기는 단일 고리 또는 다중 축합된 고리들

가질 수 있으나, 헤테로아릴 기는 제외한다. 1개 초과와 고리를 포함하는 헤테로사이클은 융합, 스피로 또는 가교될 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 융합된 고리계에서, 융합된 고리 중 1개 이상은 아릴, 시클로아릴 또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 티아졸리닐, 티아졸리딘, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 2,3-디히드로벤조[b]티오펜-2-일, 4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0030] 하나의 변형에서, 헤테로원자를 함유하지 않는 적어도 1개의 추가의 고리 (예컨대 융합된 추가의 고리)를 함유하는 헤테로시클릴은 추가의 고리의 환상 원자에서 모 구조에 부착된다. 또 다른 변형에서, 헤테로원자를 함유하지 않는 적어도 1개의 추가의 고리 (예컨대 융합된 추가의 고리)를 함유하는 헤테로시클릴은 헤테로원자를 함유하는 고리의 환상 원자에서 모 구조에 부착된다.

[0031] "옥소"는 모이어티 =O를 지칭한다.

[0032] "임의로 치환된"은 달리 명시되지 않는 한, 기가 비치환되거나 또는 그 기에 대해 열거되는 치환기 중 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)에 의해 치환될 수 있으며 여기서 치환기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1 내지 2, 2 내지 5, 3 내지 5, 2 내지 3, 2 내지 4, 3 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 4 또는 1 내지 5개의 치환기를 갖는다.

[0033] "제약상 허용되는 담체"는 대상체에게 비독성인, 활성 성분 이외의 제약 제제 내의 성분을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0034] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 예를 들어, 유익하거나 목적하는 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 질환으로부터 유발된 증상을 감소시키는 것, 질환을 앓고 있는 자의 삶의 질을 증가시키는 것, 질환을 치료하는 데 요구되는 다른 의학의 용량을 감소시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 및/또는 개체의 생존을 연장시키는 것. 암 또는 다른 원치 않는 세포 증식과 관련하여, 유익하거나 목적하는 결과는 종양을 수축하는 것 (종양 크기를 감소시키는 것); 종양의 성장 속도를 감소시키는 것 (예컨대 종양 성장을 억제하는 것); 암 세포의 수를 감소시키는 것; 말초 기관 내로의 암 세포 침윤을 어느 정도까지 억제, 지체 또는 둔화시키는 것 및 바람직하게는 정지시키는 것; 종양 전이를 억제하는 것 (어느 정도까지 둔화시키는 것 및 바람직하게는 정지시키는 것); 종양 성장을 억제하는 것; 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키는 것; 및/또는 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도까지 완화시키는 것. 일부 실시양태에서, 유익하거나 목적하는 결과는 예컨대 원치 않는 세포 증식의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키는 것을 포함한다.

[0035] 본원에 사용된 "질환의 발생을 지연시키는 것"은 질환 (예컨대 암)의 발생이 연기, 저지, 둔화, 지체, 안정화 및/또는 연장되는 것을 의미한다. 이러한 지연은 병력 및/또는 치료받는 개체에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은, 사실상, 개체에서 질환이 발생하지 않는다는 점에서 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대 전이의 발생이 지연될 수 있다.

[0036] 본원에 사용된, 화합물 또는 그의 염 또는 제약 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 유익하거나 목적하는 결과를 일으키기에 충분한 양이다. 예방적 사용의 경우, 유익하거나 목적하는 결과는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 질환의 발생 동안 나타나는 그의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함한 질환의 위험을 제거 또는 감소시키는 것, 그의 중증도를 경감시키는 것, 또는 그의 발병을 지연시키는 것과 같은 결과를 포함한다. 치료적 사용의 경우, 유익하거나 목적하는 결과는 질환으로부터 유발된 1종 이상의 증상을 호전, 완화, 경감, 지연 또는 감소시키는 것, 질환을 앓고 있는 자의 삶의 질을 증가시키는 것, 질환을 치료하는 데 요구되는 다른 의학의 용량을 감소시키는 것, 예컨대 표적화를 통해 또 다른 의학의 효과를 증진시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 암 또는 다른 원치 않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은 종양 수축을 유발하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제하거나) 또는 다른 원치 않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발생을 지연시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있고, 암의 경우에는, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도까지 억제, 지체, 둔화시키고 바람직하게는 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 종

양 전이를 억제할 수 있고/거나 (즉, 어느 정도까지 둔화시키고 바람직하게는 정지시킬 수 있고/거나); (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시킬 수 있고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도까지 완화시킬 수 있다. 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 목적상, 화합물 또는 그의 염 또는 제약 조성물의 유효 투여량은 예방적 또는 치유적 치료를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하기에 충분한 양이다. 화합물 또는 그의 염 또는 제약 조성물의 유효 투여량은 또 다른 약물, 화합물 또는 제약 조성물과 함께 달성될 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 것으로 의도되고 이해된다. 따라서, "유효 투여량"은 1종 이상의 치료제의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 목적하는 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우 유효량으로 주어진 것으로 고려될 수 있다.

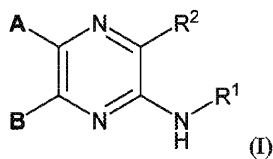
[0037] 본원에 사용된 용어 "개체"는 인간을 포함한 포유동물이다. 개체는 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 개체 (예컨대 인간)는 진행성 질환 또는 정도가 덜한 질환, 예를 들어 낮은 종양 부담을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 증식성 질환 (예컨대 암)의 초기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 증식성 질환 (예컨대 진행성 암)의 진행 병기에 있다.

[0038] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그러한 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0039] 본원에 기재된 측면 및 변형은 또한 측면 및 변형으로 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

[0040] 화합물

[0041] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



[0042] 여기서:
[0043]

[0044] A는 R³에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐, R⁴에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜, R⁴에 의해 치환된 나프틸, R⁴에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴, 또는 R⁴에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0045] B는 R³에 의해 임의로 치환된 페닐, R⁴에 의해 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R⁴에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 R⁴에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0046] R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 시클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3-6-원 헤테로시클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5-6-원 헤테로아릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆ 아릴), -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂R^{1a}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR^{1b}R^{1c}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R^{1a} 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{1b}R^{1c}이고, 여기서 R¹의 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 시클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3-6-원 헤테로시클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5-6-원 헤테로아릴), 및 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆ 아릴)은 독립적으로 R⁴에 의해 임의로 치환되고;

[0047] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 3-6-원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5-6-원 헤테로아

릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-6\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-6\text{-원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CN$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-NH_2$ 또는 $-NHCH_3$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0048] 각각의 R^{1b} 및 R^{1c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3-6-원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-6\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-6\text{-원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CN$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-NH_2$ 또는 $-NHCH_3$ 에 의해 임의로 치환되거나;

[0049] 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0050] R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{14} 아릴, C_5-C_{14} 헤테로아릴, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-CN$, 할로젠, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-NR^{2b,2c}$, $-C(O)R^{2a}$, $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$, $-NR^{2a}C(O)NR^{2b,2c}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)ONR^{2b,2c}$ 또는 $-C(O)NR^{2b,2c}$ 이고, 여기서 R^2 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{14} 아릴, C_3-C_6 시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 R^4 에 의해 임의로 치환되고;

[0051] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 -아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})N(C_2H_5)_2$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-6\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CN$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-NH_2$ 또는 $-NHCH_3$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0052] 각각의 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 -아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})N(C_2H_5)_2$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-6\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-6\text{-원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 이들 각각은 메틸, 에틸, 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CN$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-NH_2$ 또는 $-NHCH_3$ 에 의해 임의로 치환되거나;

[0053] 또는 R^{2b} 및 R^{2c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0054] 각각의 R^3 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^5)$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5S(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_6 시클로알킬, 3-12-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OR^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})SR^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NO_2$, $-C=NH(OR^5)$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OC(O)R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)OR^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OC(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5C(O)R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5C(O)OR^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2R^5$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5S(O)R^6$, $-C(O)(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5S(O)R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2NR^6R^7$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})P(O)(OR^6)(OR^7)$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3-12\text{-원 헤테로시클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5-10\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아릴})$ 이고, 여기서 각각의 R^3

은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-CN$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OR^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^8R^9$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)R^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)R^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2R^8$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})P(O)(OR^8)(OR^9)$, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0055] 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이고;

[0056] R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 또는 3-6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^5 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 및 3-6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, 할로젠에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0057] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 또는 3-6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^6 및 R^7 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6 \text{ 아릴})$ 및 3-6원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되거나;

[0058] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, 옥소 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

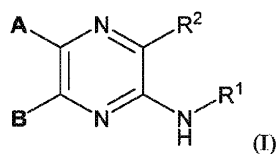
[0059] R^3 에서의 R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0060] 또는 R^3 에서의 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0061] R^5 , R^6 및 R^7 에서의 R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;

[0062] 또는 R^5 , R^6 및 R^7 에서의 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.



[0064]

[0065] 여기서:

[0066] A 는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐, R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜, 또

는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0067] B는 R^3 에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 R^4 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고;

[0068] R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이고, 여기서 R^1 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 R^4 에 의해 임의로 치환되고;

[0069] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0070] 각각의 R^{1b} 및 R^{1c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0071] 또는 R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0072] R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{14} 아릴, $-CN$, 할로젠, $-OR^{2a}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 이고, 여기서 R^2 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_6-C_{14} 아릴은 독립적으로 R^4 에 의해 임의로 치환되고;

[0073] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0074] 각각의 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0075] 또는 R^{2b} 및 R^{2c} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0076] 각각의 R^3 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^5)$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5S(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3-C_6 시클로알킬, 3-12-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) CN , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) OR^5 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) SR^5 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) NR^6R^7 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) CF_3 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) NO_2 , $-C=NH(OR^5)$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $OC(O)R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)OR^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $OC(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5C(O)R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5C(O)OR^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5C(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)_2R^5$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5S(O)R^6$, $-C(O)(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5S(O)R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)_2NR^6R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $P(O)(OR^6)(OR^7)$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_3-C_6 시클로알킬), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(3-12-원 헤테로시클릴), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(5-10-원 헤테로아릴) 또는 $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_6-C_{14} 아릴)이고, 여기서 각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-CN$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) OR^8 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) NR^8R^9 , $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $C(O)R^8$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)R^8$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $S(O)_2R^8$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $P(O)(OR^8)(OR^9)$, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0077] 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이고;

- [0078] R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 또는 3-6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^5 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 및 3-6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, 할로젠에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0079] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 또는 3-6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^6 및 R^7 의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{14} 아릴, 5-6-원 헤테로아릴 및 3-6-원 헤테로시클릴은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환되거나;
- [0080] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, 또는 할로젠, 옥소 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6-원 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0081] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;
- [0082] 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6-원 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0083] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 할로젠 또는 옥소에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이거나;
- [0084] 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 임의로 치환된 3-6-원 헤테로시클릴을 형성한다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염 이외의 것이다.

[0086] 표 1

화합물 No.	화합물 명칭
1x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-(3-피리디닐)-2-피라진아민
2x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-(2H-테트라졸-5-일)-2-피라진아민
3x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-2-플루오로-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]-4-플루오로페놀
4x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-(3-티에닐)-2-피라진아민
5x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]-6-플루오로페놀
6x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-(1H-피라졸-3-일)-2-피라진아민
7x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-2-메틸-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]-4-플루오로페놀
8x	5-[6-아미노-3-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]-4(3H)-피리미디논
9x	5-(2-벤조푸라닐)-6-(4-피리디닐)-2,3-피라진디아민
10x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)-2-피라지닐]-4-플루오로페놀
11x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-(1H-피콜-2-일)-2-피라진아민
12x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]-4-플루오로페놀
13x	3-[6-아미노-3-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]-2(1H)-피리디논
14x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-[5-플루오로-2-(페닐메톡시)페닐]-2-피라진아민
15x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)-2-피라지닐]-4-플루오로페놀
16x	5-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-6-(2-티에닐)-2-피라진아민
17x	2-[6-아미노-3-(1-에틸-1H-인돌-5-일)-2-피라지닐]페놀
18x	5,6-비스(1-페닐-1H-벤즈이미다졸-2-일)-2,3-피라진디아민

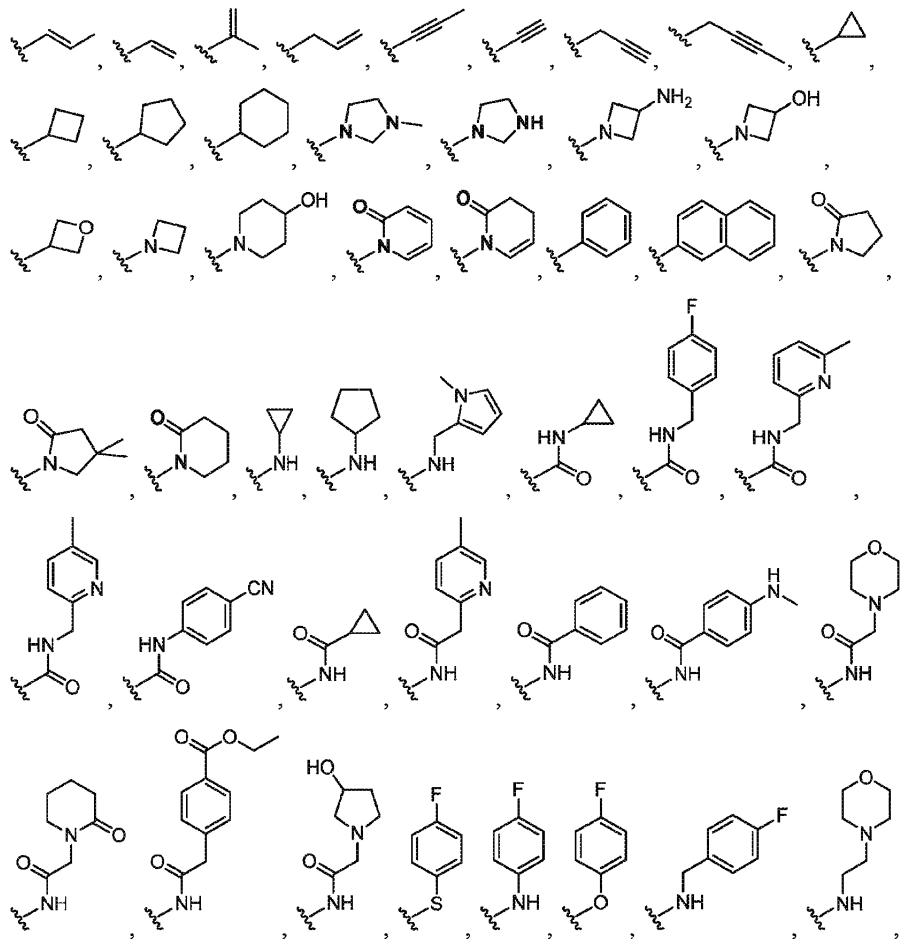
[0087]

[0088]

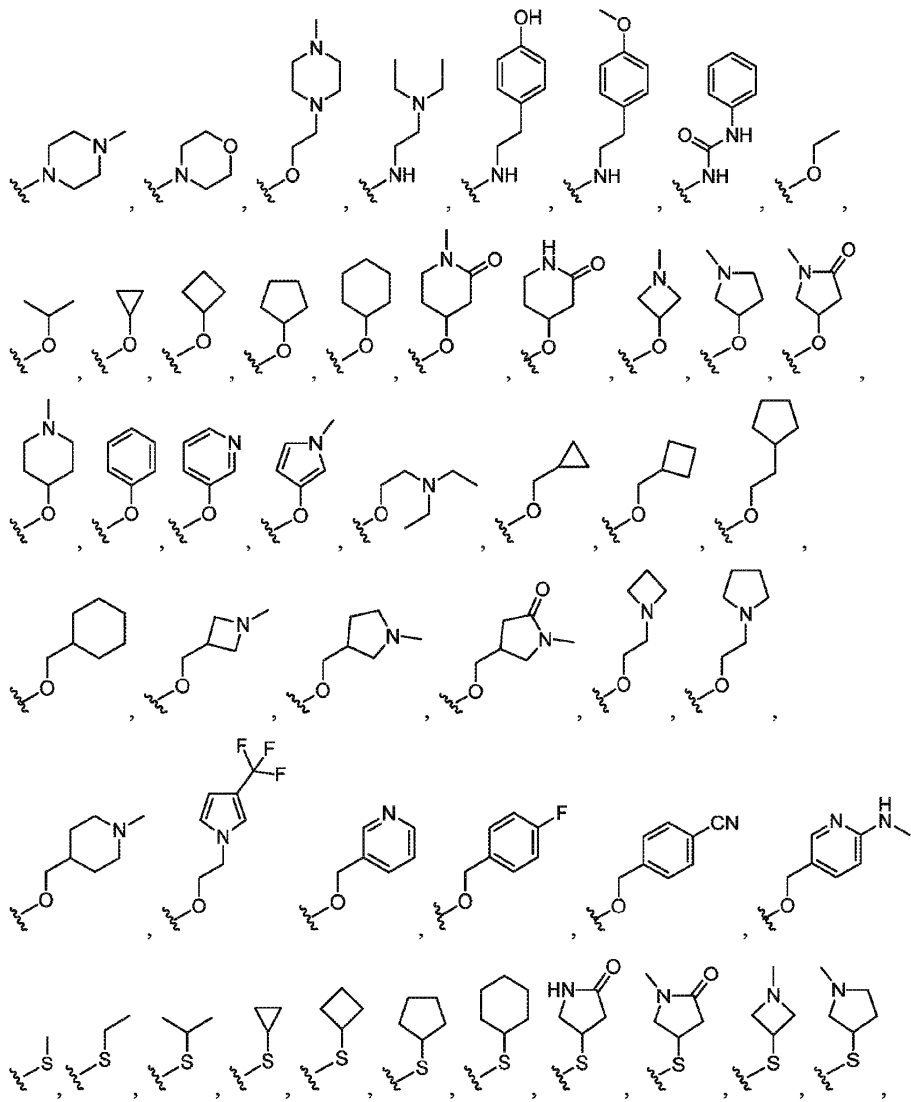
일부 실시양태에서, R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로 시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, 또는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이고, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 R^4 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 $-C(O)R^{1a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)R^{1a}$ 이고 여기서 R^{1a} 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. R^1 과 R^2 , A 및/또는 B의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 각각의 R^1 은 각각의 R^2 , A 및/또는 B와 조합될 수 있는 것으로 이해된다.

[0089]

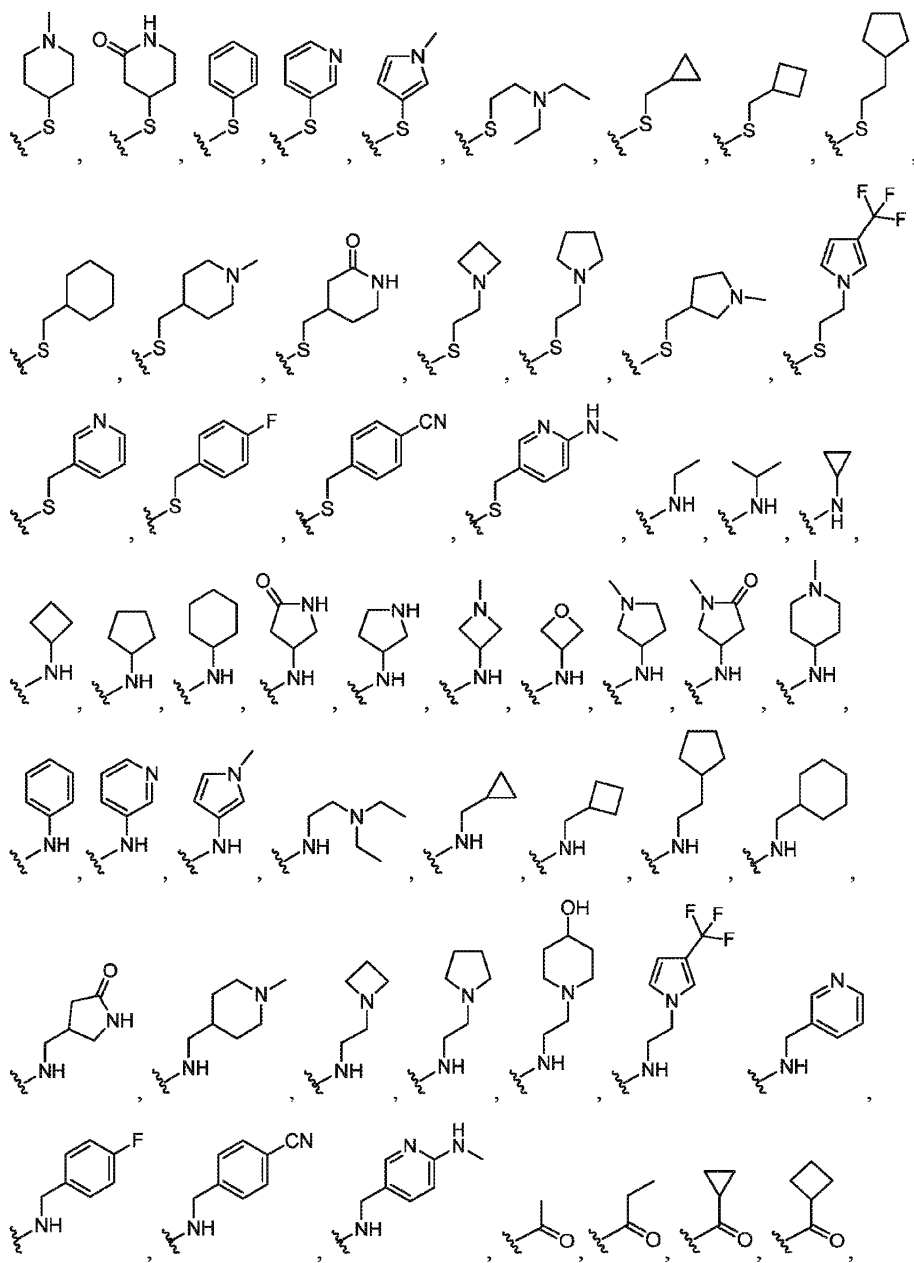
일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, $-OCH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)ONH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$,



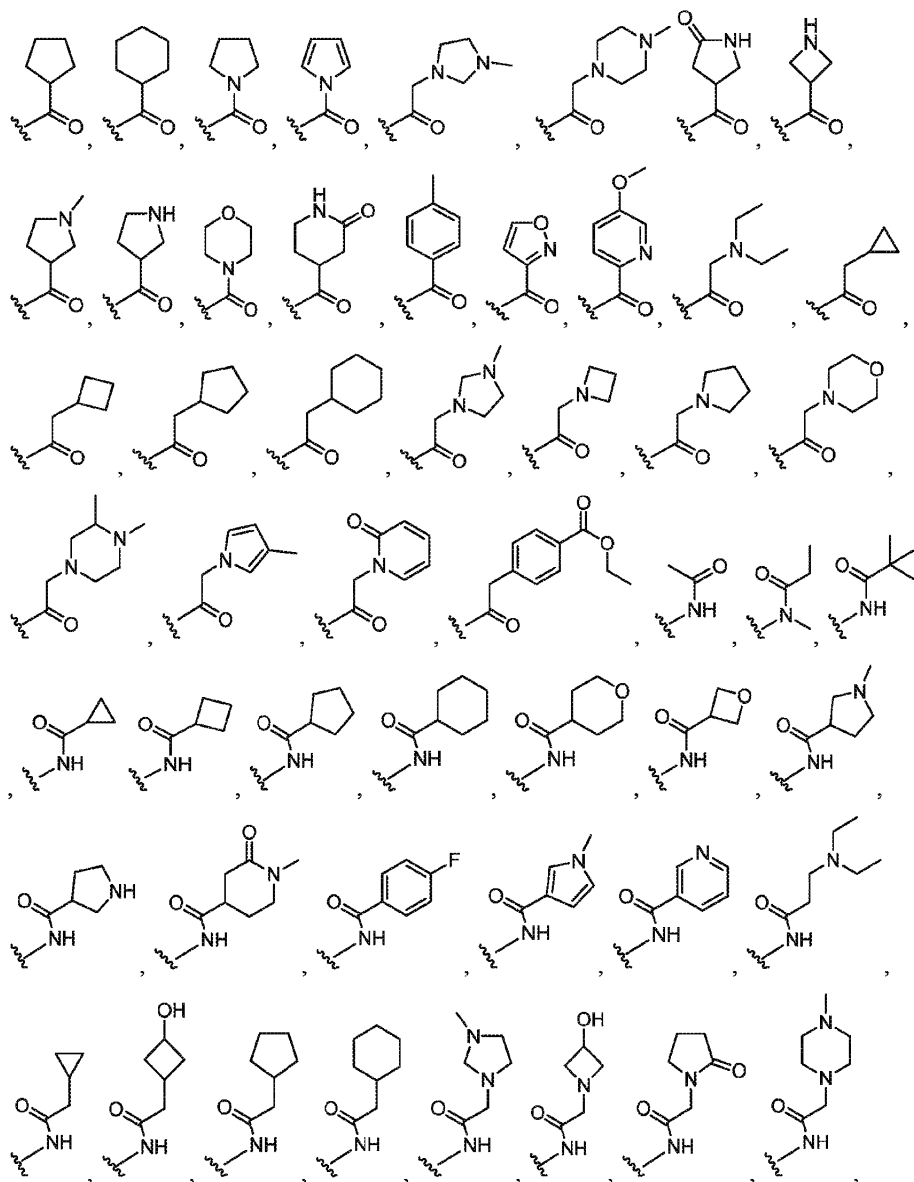
[0090]



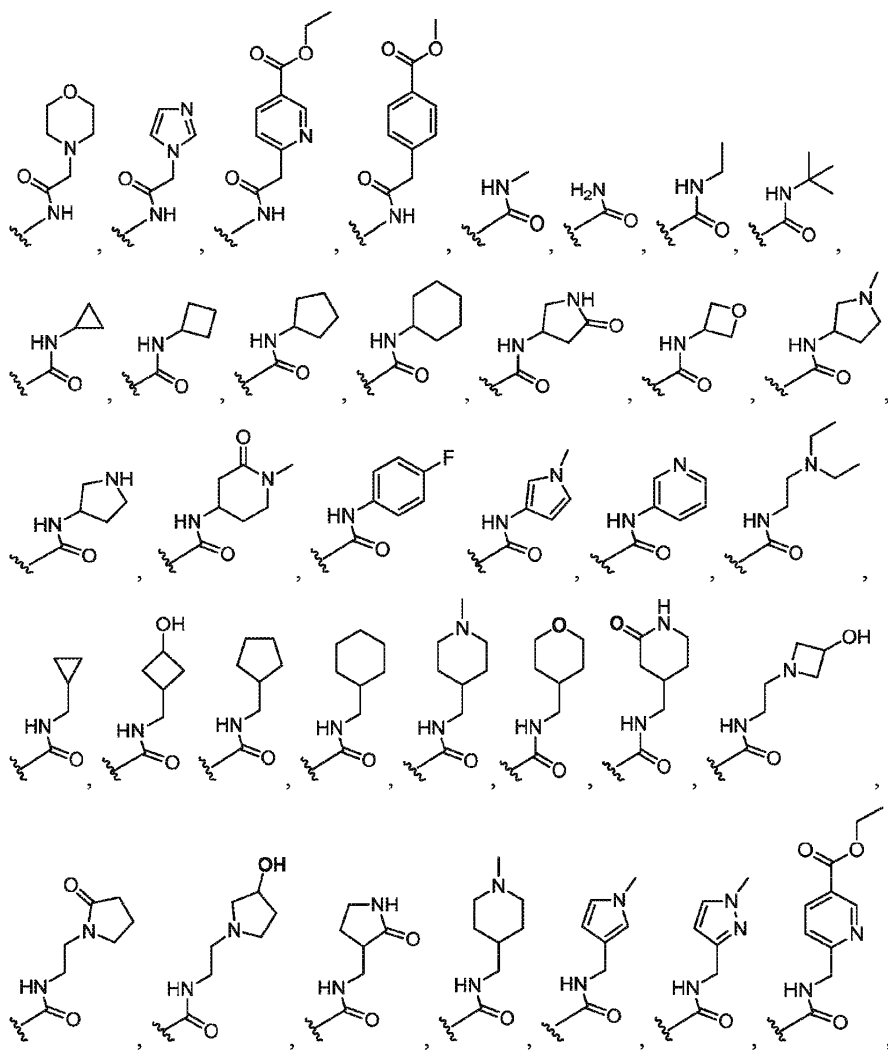
[0091]



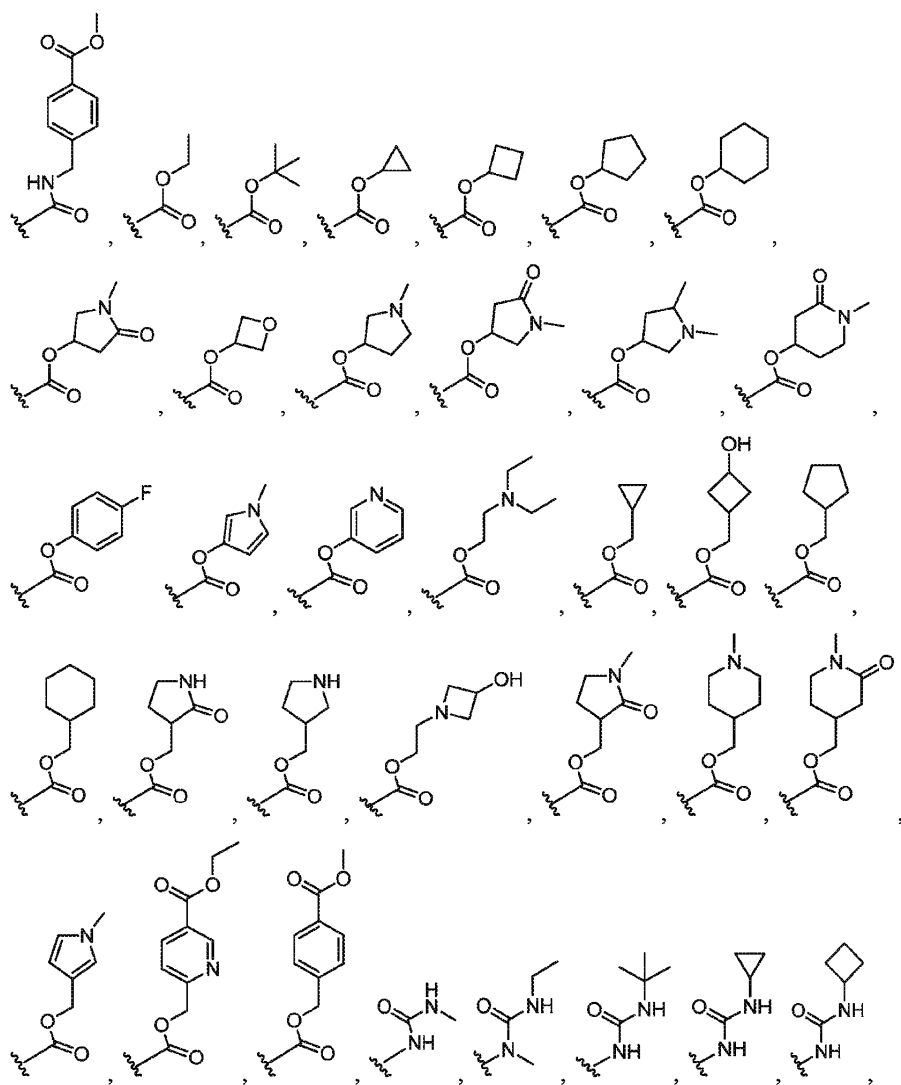
[0092]



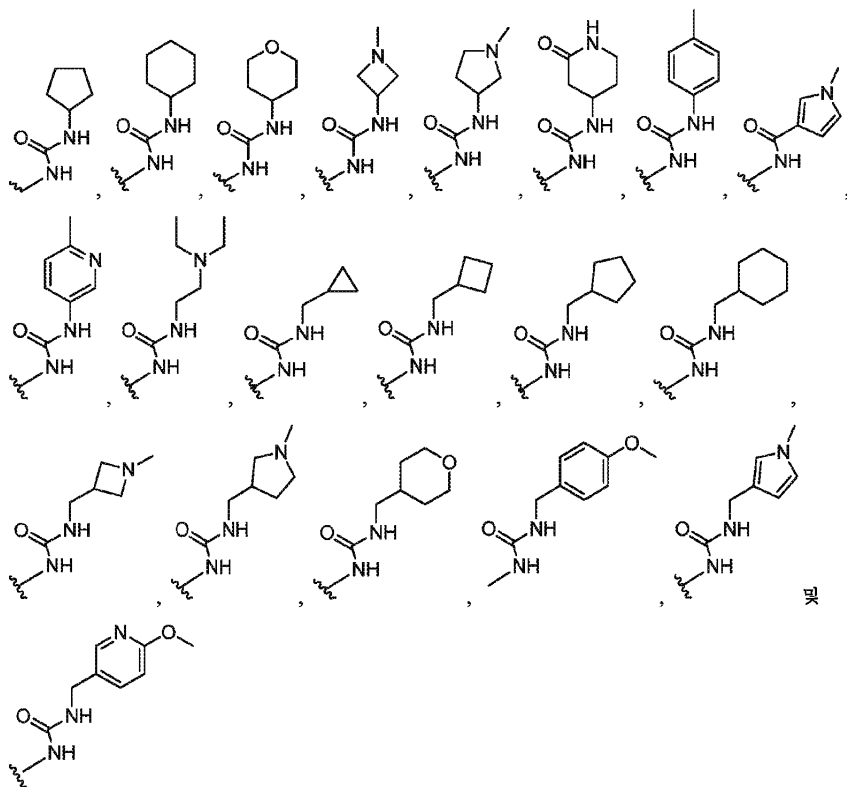
[0093]



[0094]



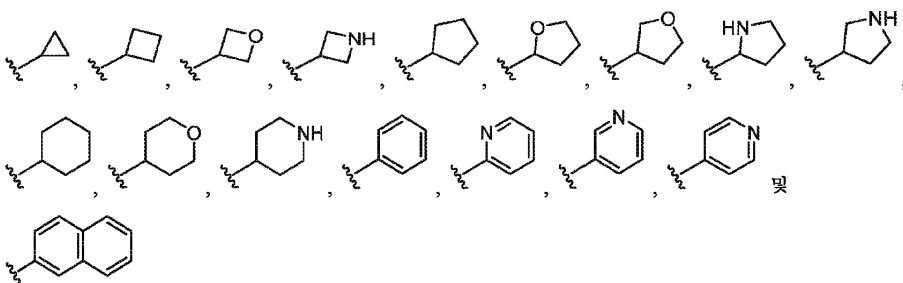
[0095]



[0096]

[0097] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

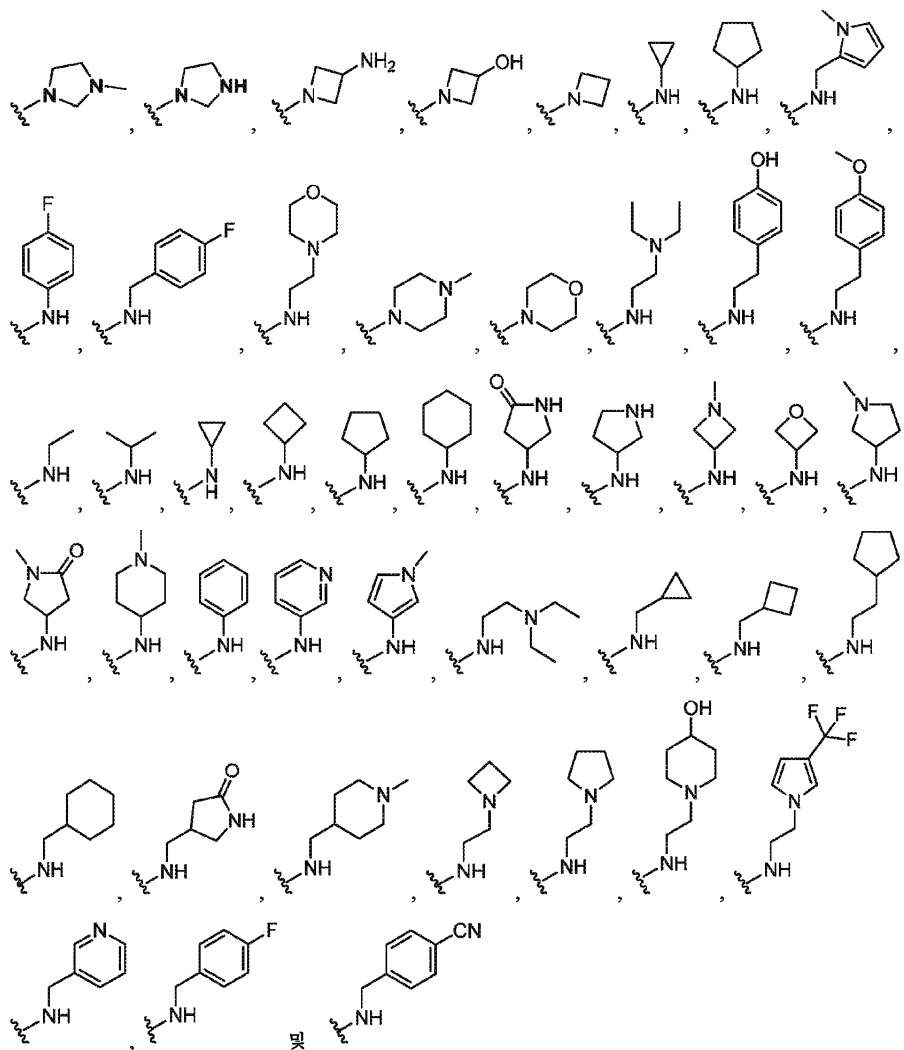
[0098] 일부 실시양태에서, R²는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,



[0099]

[0100] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0101] 일부 실시양태에서, R²는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,



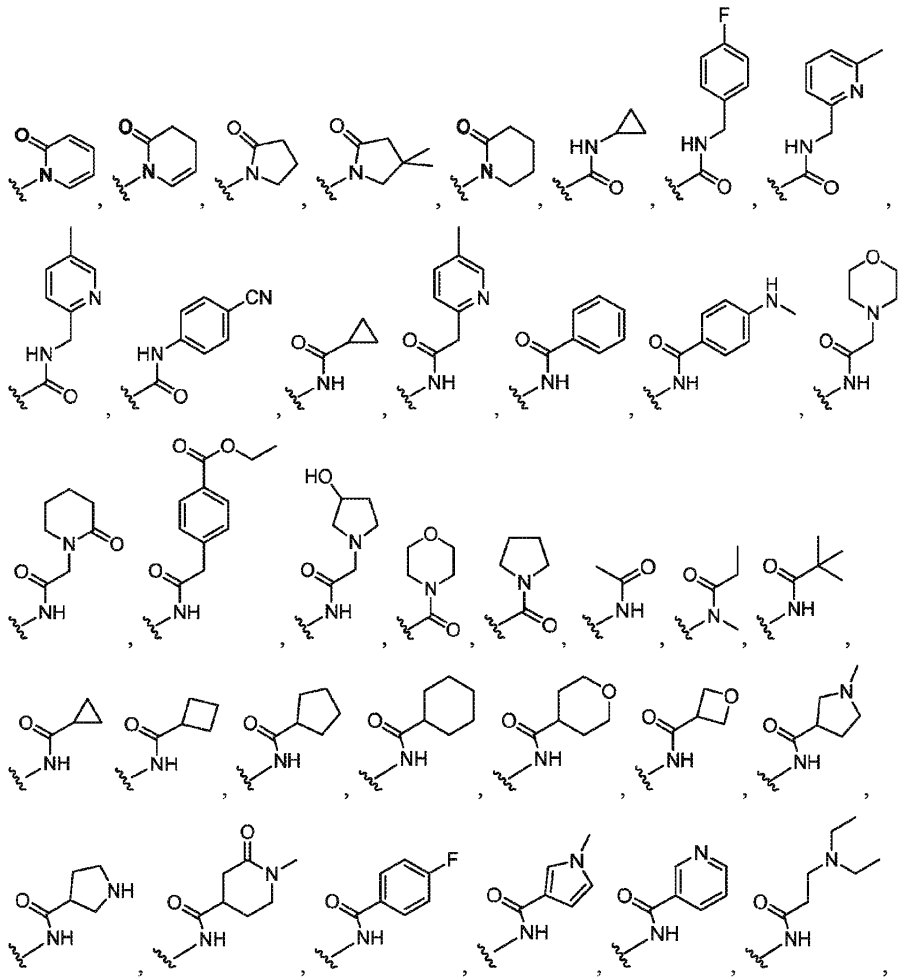
[0102]

[0103]

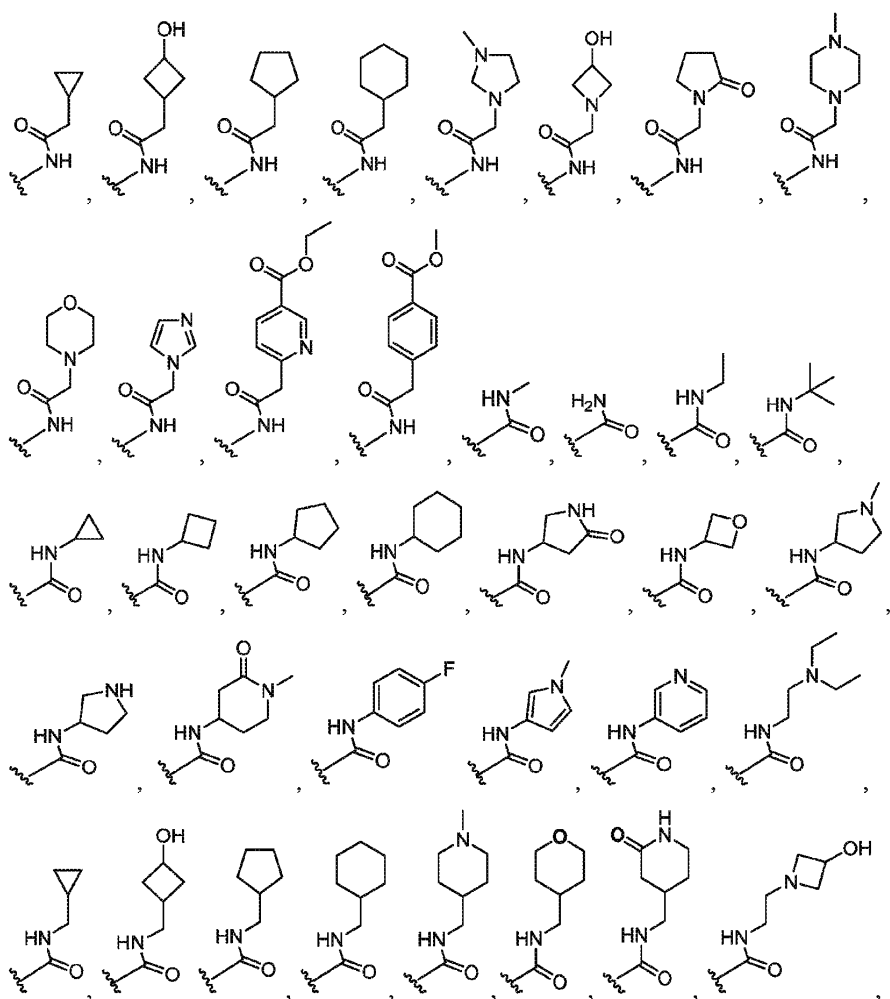
로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0104]

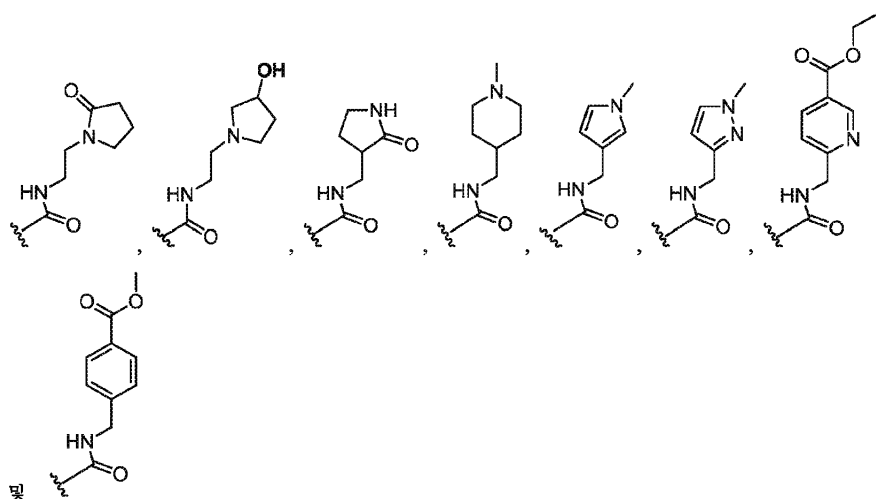
일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐 -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,



[0105]



[0106]



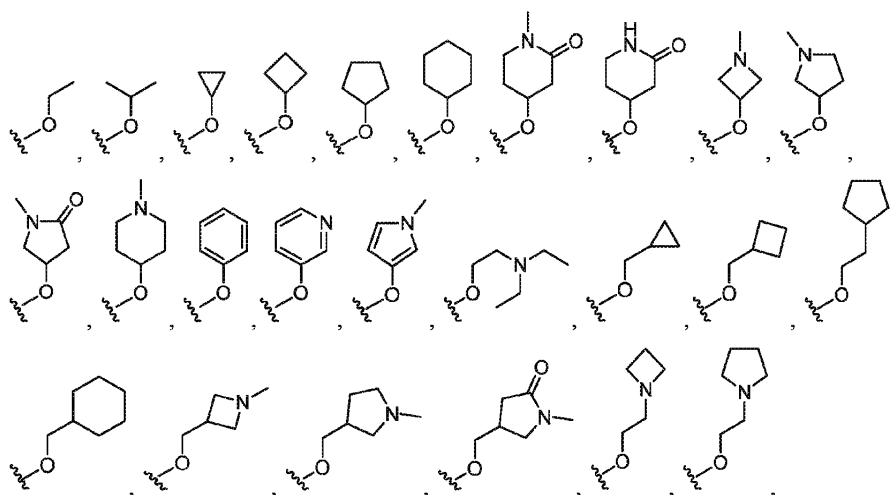
[0107]

[0108]

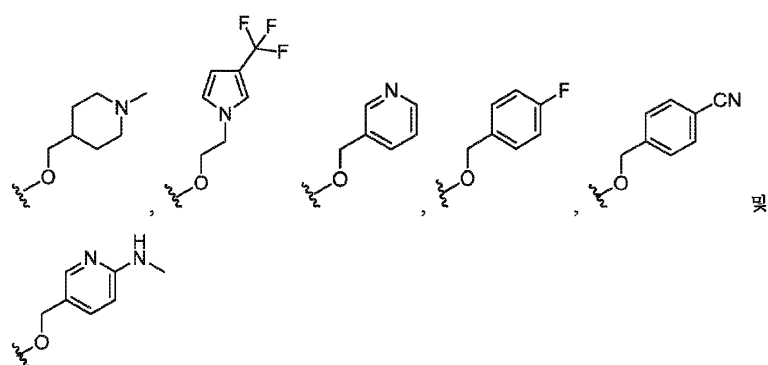
로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0109]

일부 실시양태에서, R²는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,



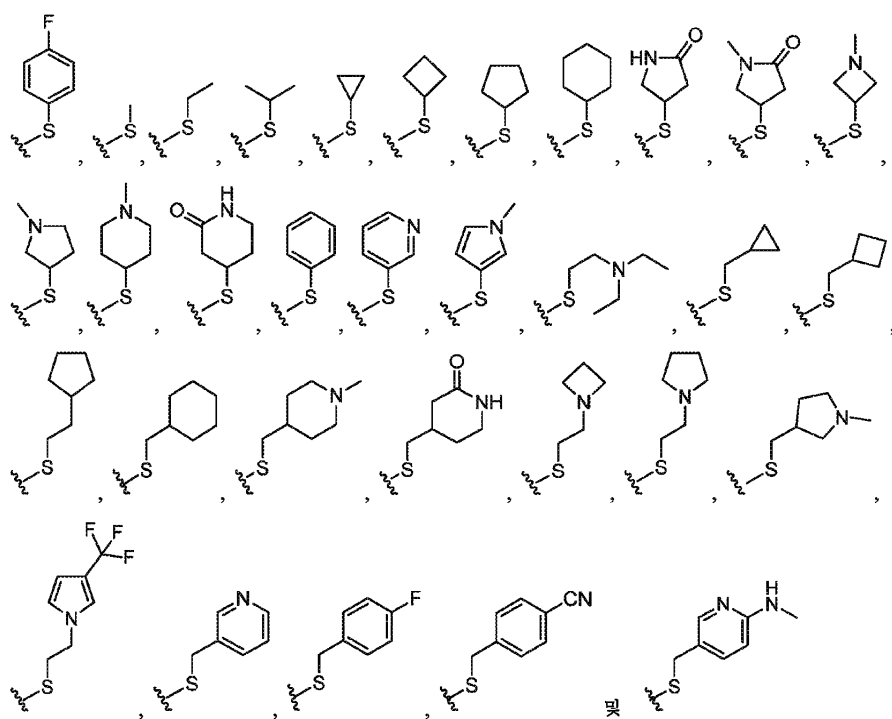
[0110]



[0111]

[0112] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

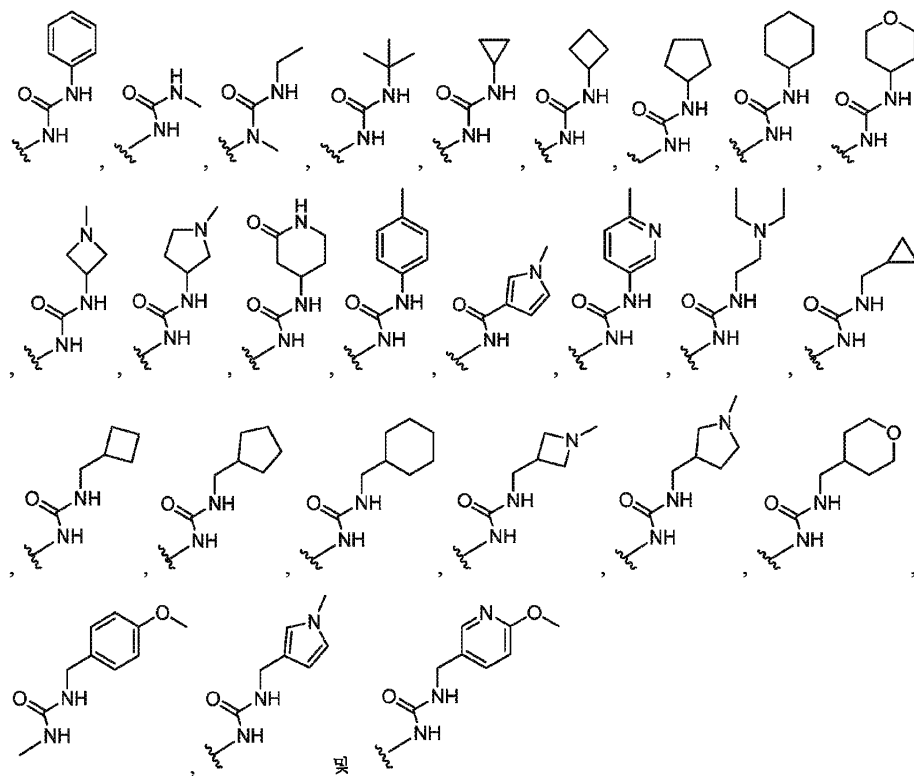
[0113] 일부 실시양태에서, R²는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,



[0114]

[0115] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

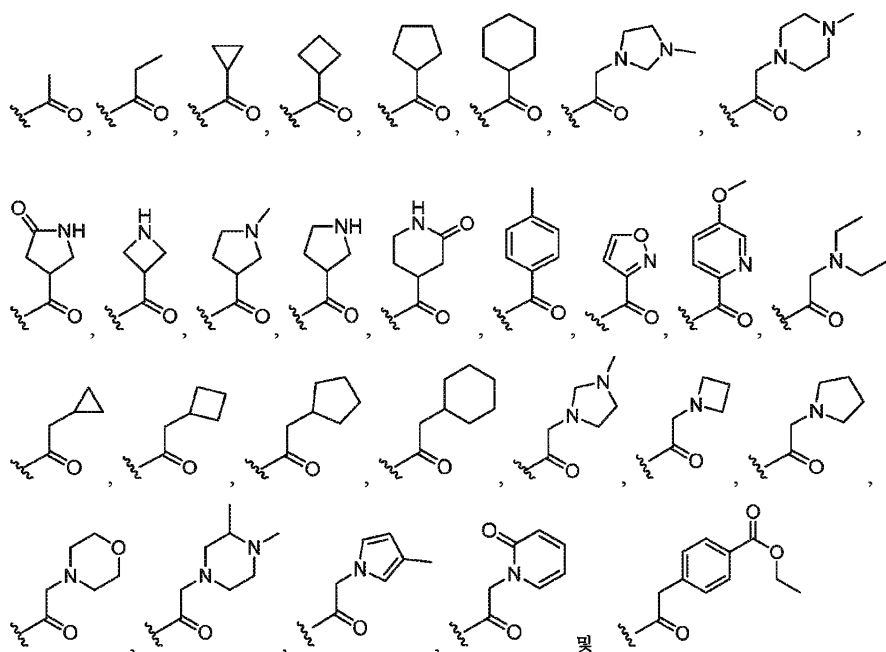
[0116] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,



[0117]

[0118] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0119] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸, 이소프로페닐, -OCH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)ONH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -CF₃, -OCF₃,

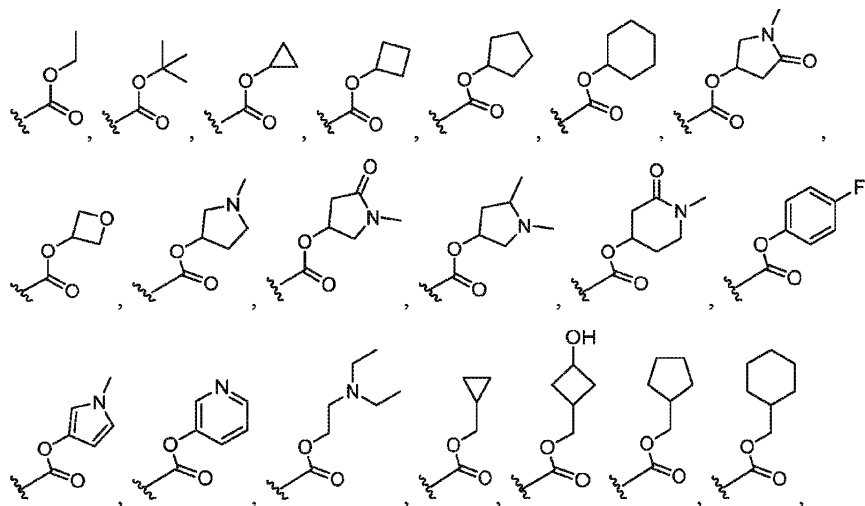


[0121]

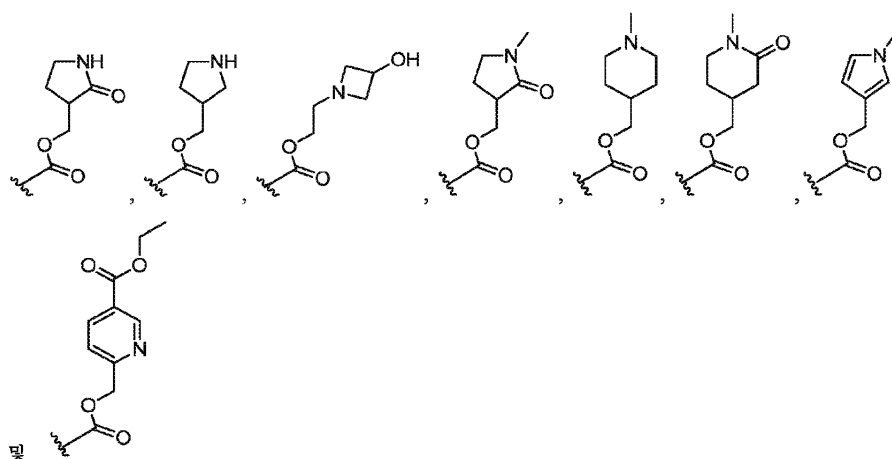
[0122] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0123] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, tert-부틸,

이소프로페닐, $-OCH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)ONH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$,



[0124]



[0125]

[0126]

로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0127]

R^2 와 R^1 , A 및/또는 B의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 각각의 R^2 는 각각의 R^1 , A 및/또는 B와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, $-CN$, 할로젠, $-OR^{2a}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)ONR^{2b}R^{2c}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$, $-NR^{2a}C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SR^{2a}$ 또는 $-C(O)OR^{2a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로젠 (예를 들어, 브로모)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-OR^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $C(O)R^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $C(O)OR^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 이고 특정 측면에서 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 이고 특정 측면에서 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{2a}C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이고 R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-SR^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 C_1-C_6 알킬

(예를 들어, 메틸)이다.

[0128] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, $-CN$, 할로젠, $-OR^{2a}$, $-C(O)R^{2a}$, 또는 $-C(O)OR^{2a}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CN$ 또는 할로젠 (예를 들어, 브로모)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-OR^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $C(O)R^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $C(O)OR^{2a}$ 이고 특정 측면에서 R^{2a} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸)이다.

[0129] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이다. 하나의 이러한 변형에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고 A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐 또는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜이다. 또 다른 변형에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고 B는 비치환된 페닐이다. 또 다른 변형에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고 B는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이다. 추가의 변형에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고 A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하는 비치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다. 추가의 변형에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고, A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하고 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고 B는 비치환된 페닐 또는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 수소이고 R^2 는 C_1-C_6 알킬, $-CN$, 할로젠 또는 $-OR^{2a}$ 이다. 한 측면에서, R^1 은 수소이고 R^2 는 브로모, 메틸, $-CN$, $-OH$, $-CONH_2$, $-COOH$ 또는 메톡시이다.

[0130] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 수소이다. 하나의 이러한 변형에서, R^1 및 R^2 는 수소이고 A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐 또는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜이다. 또 다른 변형에서, R^1 및 R^2 는 수소이고 B는 비치환된 페닐이다. 또 다른 변형에서, R^1 및 R^2 는 수소이고 B는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 R^3 이다. 추가의 변형에서, R^1 및 R^2 는 수소이고 A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하는 비치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다. 추가의 변형에서, R^1 및 R^2 는 수소이고, A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하고 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고 B는 비치환된 페닐 또는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 R^3 이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 수소이고 R^2 는 C_1-C_6 알킬, $-CN$, 할로젠 또는 $-OR^{2a}$ 이다. 한 측면에서, R^1 은 수소이고 R^2 는 브로모, 메틸, $-CN$ 또는 메톡시이다.

[0131] 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이고 R^2 는 $-CN$ 이다. 하나의 이러한 변형에서, R^1 은 수소이고, R^2 는 $-CN$ 이고, A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하고 (예를 들어, 퀴놀리닐 또는 인다졸릴) R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고 B는 비치환된 페닐 또는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴, 피리딜 또는 피리돈)이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이고, R^2 는 Br이고, A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하고 (예를 들어, 퀴놀리닐 또는 인다졸릴) R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고 B는 비치환된 페닐 또는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴, 피리딜 또는 피리돈)이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 둘 다는 수소이고, A는 적어도 1개의 환상 질소 원자 (예를 들어, 퀴놀리닐 또는 인다졸릴)를 함유하고 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원

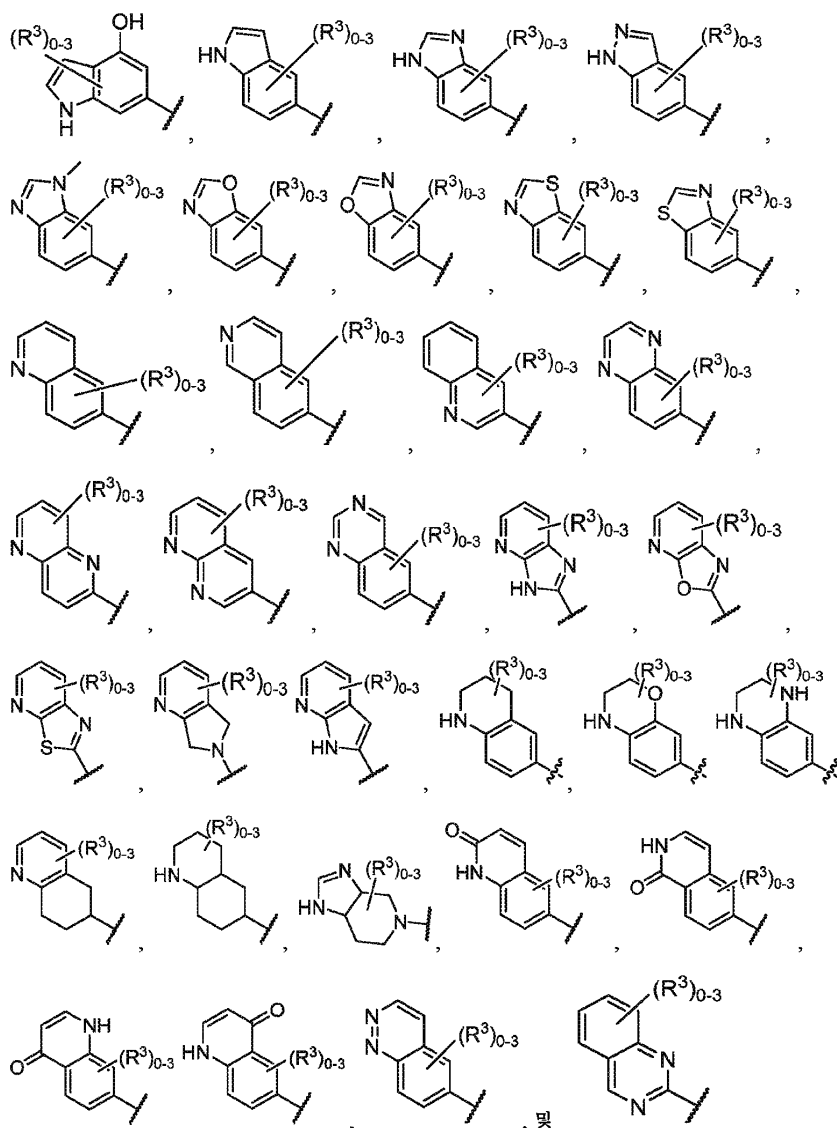
비시클릭 헤테로아릴이고 B는 비치환된 페닐 또는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴, 피리딜 또는 피리돈)이고 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 옥소 또는 R^3 이다. 이들 변형에서 R^4 는 독립적으로 옥소, 메틸, 메톡시, 클로로 또는 -CN이다.

[0132] 일부 실시양태에서, A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐, R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜, 또는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0133] 일부 실시양태에서, A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐 또는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜이다. 일부 실시양태에서, A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐이다. 일부 실시양태에서, A는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜이다. 일부 실시양태에서, A는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, A는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 1개의 고리는 포화이다. 일부 실시양태에서, A는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 고리 둘 다는 불포화이다. 일부 실시양태에서, A는 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, A는 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 R^4 에 의해 임의로 치환된다. 추가 실시양태에서, A는 제1 및 제2 고리를 포함하는, R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 제1 고리는 제2 고리보다 더 큰 수의 고리 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, A의 모 분자에 대한 부착 지점은 더 큰 수의 고리 원자를 갖는 제1 고리 상에 있다. 다른 실시양태에서, A의 모 분자에 대한 부착 지점은 더 작은 수의 고리 원자를 갖는 제2 고리 상에 있다. 일부 실시양태에서, A는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 2개의 고리는 5-원 고리 및 6-원 고리 또는 2개의 6-원 고리로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0134] 한 측면에서, A가 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴인 경우에, A는 적어도 1개의 환상 질소 원자를 함유하는 비치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 적어도 2개의 환상 질소 원자를 함유하고 R^4 에 의해 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 탄소 원자를 통해 모 구조에 연결된 것인 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴, 또는 R^4 에 의해 임의로 치환된 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0135] 일부 실시양태에서, A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐이고 여기서 R^3 은 할로젠, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR^{6,7}, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR^{6,7}, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR^{6,7}, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵C(O)NR^{6,7}, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, C₃-C₆ 시클로알킬, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, A는 1 내지 3개의 R^3 에 의해 추가로 치환된 4-히드록시페닐이고 여기서 각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR^{6,7}, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR^{6,7}, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR^{6,7}, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵C(O)NR^{6,7}, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, C₃-C₆ 시클로알킬, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐이고 여기서 R^3 은 할로젠, -OR⁵, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, A는 1 내지 3개의 R^3 에 의해 추가로 치환된 4-히드록시페닐이고 여기서 각각의 R^3 은 독립적으로 플루오로, 클로로, -O-C₁-C₆알킬, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬로



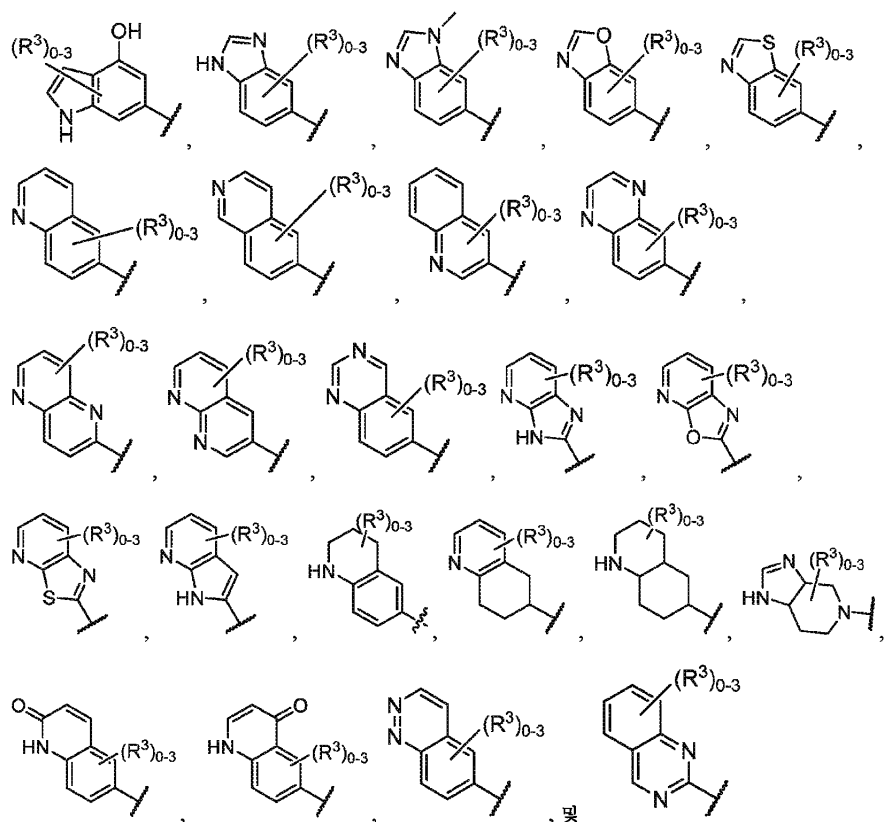
[0141]

[0142]

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^3 은 존재하는 경우에 비시클릭 고리계 상의 임의의 이용가능한 위치에 부착된다. 한 측면에서, 적어도 1개의 R^3 이 존재하고 파상선을 보유하는 고리 상의 (비시클릭 고리의 모 분자에 대한 부착 지점인 고리 상의) 위치에 부착된다. 한 측면에서, 적어도 1개의 R^3 이 존재하고 파상선을 보유하지 않는 고리 상의 (비시클릭 고리의 모 분자에 대한 부착 지점인 고리에 융합된 고리 상의) 위치에 부착된다.

[0143]

일부 실시양태에서, A는 동일하거나 상이할 수 있고, 고리 중 어느 하나 또는 고리 둘 다에 존재할 수 있는 0 내지 3개의 R^3 기로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, A는



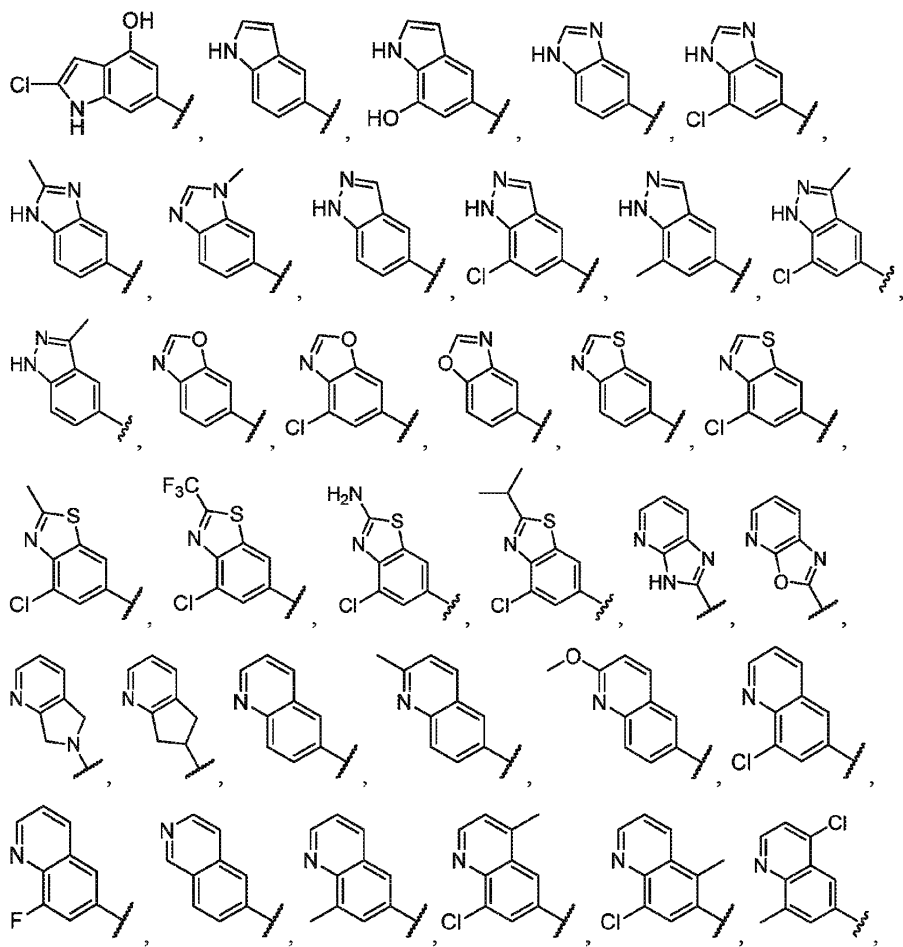
[0144]

[0145]

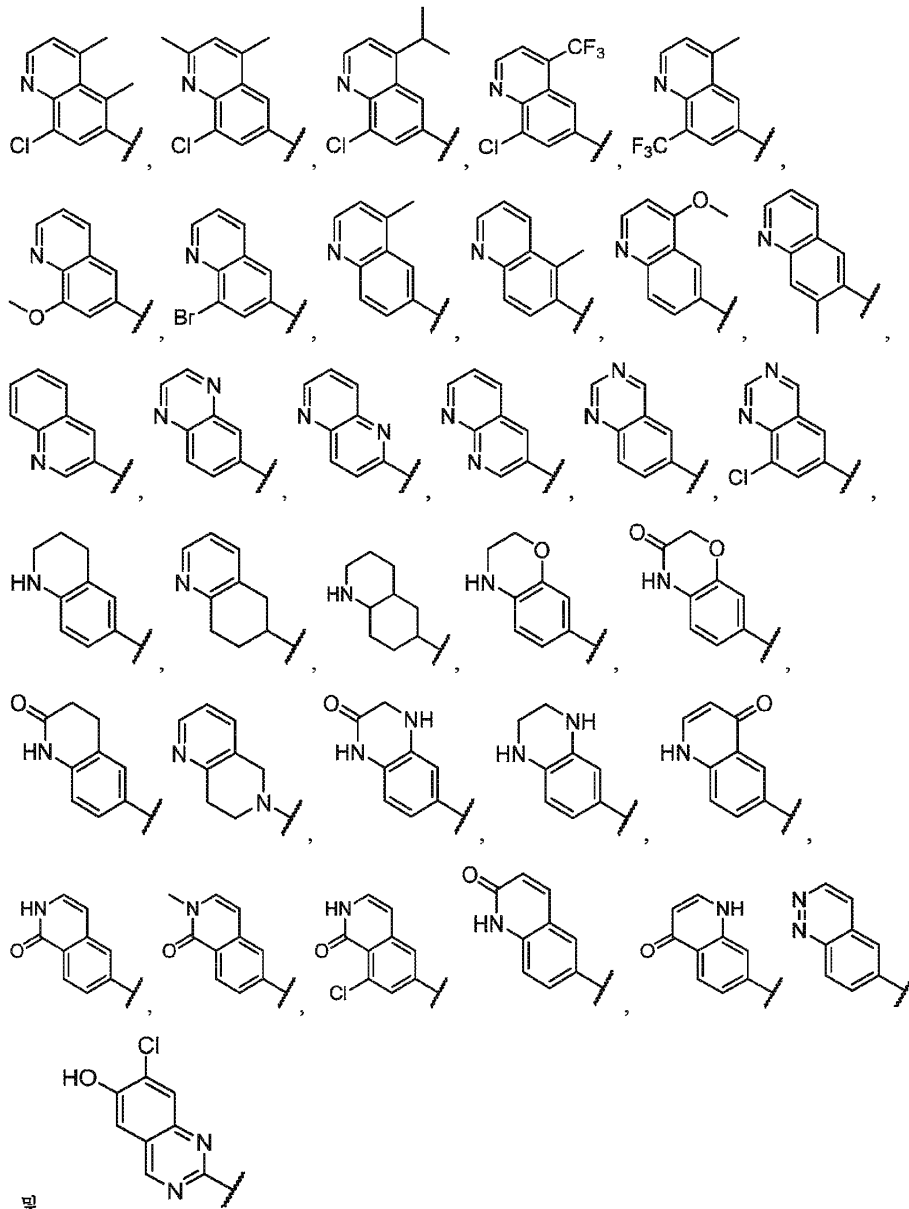
로 이루어진 군으로부터 선택되고 여기서 R^3 은 존재하는 경우에 비시클릭 고리계 상의 임의의 이용가능한 위치에 부착된다. 한 측면에서, 적어도 1개의 R^3 이 존재하고 파상선을 보유하는 고리 상의 (비시클릭 고리의 모 분자에 대한 부착 지점인 고리 상의) 위치에 부착된다. 한 측면에서, 적어도 1개의 R^3 이 존재하고 파상선을 보유하지 않는 고리 상의 (비시클릭 고리의 모 분자에 대한 부착 지점인 고리에 융합된 고리 상의) 위치에 부착된다.

[0146]

일부 실시양태에서, A는

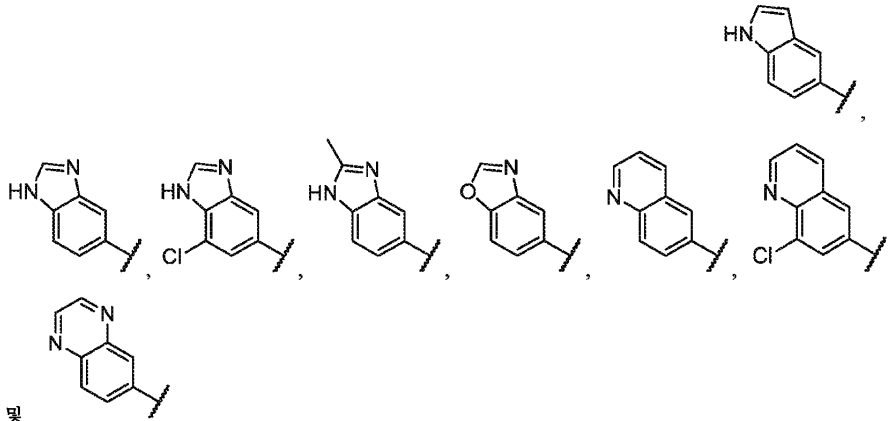


[0147]



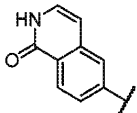
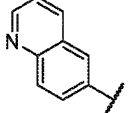
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

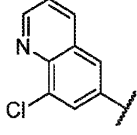
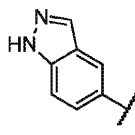
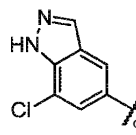
[0156] 특정 실시양태에서, A는



[0157] 및

[0158] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 과상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0159] 일부 실시양태에서, A는  이다. 일부 실시양태에서, A는  이다. 일부 실시양태에서, A

는  이다. 일부 실시양태에서, A는  이다. 일부 실시양태에서, A는  이다. 일부 실시양태에서, A는 할로겐, -CN, 또는 히드록시로 치환된 나프틸이다.

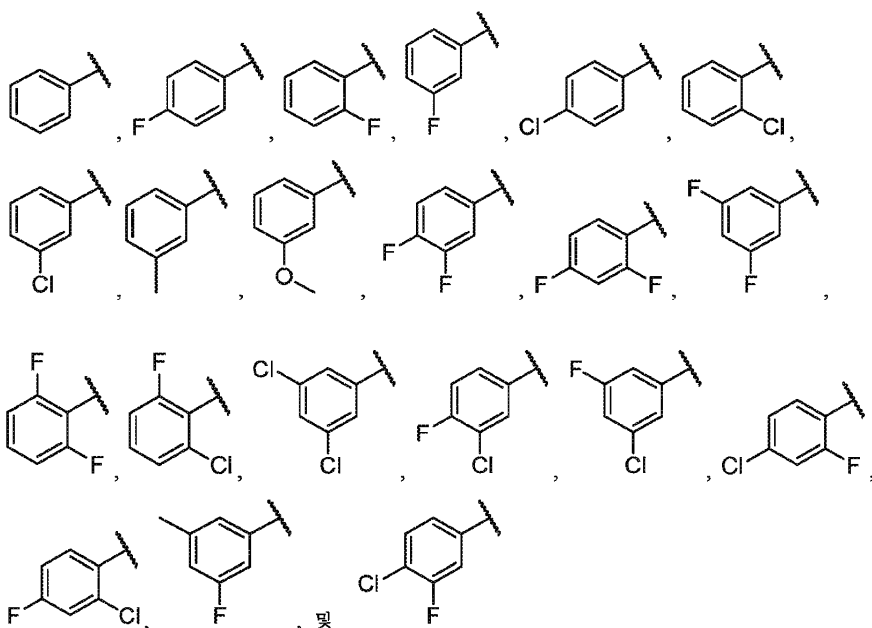
[0160] 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 A의 각각의 기재는 R^1 및/또는 R^2 의 각각의 기재와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, A는 본원의 실시양태, 측면 또는 변형 중 임의의 것에 기재된 바와 같고 R^1 및 R^2 는 각각 H이다. 유사하게, 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 A의 각각의 기재는 B의 각각의 기재 (및 추가로 R^1 및 R^2 의 각각의 기재)와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 한 측면에서, A의 각각의 기재는 한 측면에서 R^1 및 R^2 가 각각 수소인 변형과 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 한 측면에서, A의 각각의 기재는 한 측면에서 R^1 및 R^2 가 각각 수소이고 B가 R^4 로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴인 변형과 조합될 수 있는 것으로 이해된다.

[0161] 일부 실시양태에서, B는 비치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, B는 R^3 에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, B는 1 내지 3개의 R^3 에 의해 치환된 페닐이며 여기서 R^3 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 다른 실시양태에서, B는 R^4 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 다른 실시양태에서, B는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이며 여기서 R^4 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, B의 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 푸라닐, 옥사졸릴, 티오펜, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고, 여기서 5-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^4 에 의해 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 다른 실시양태에서, B의 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 피리디, 피리다지닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 6-원 헤테로아릴이고 여기서 6-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^4 로 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, B의 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 피라졸로피리디닐, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴 또는 벤조이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 비시클릭 헤테로아릴이고 각각의 비시클릭 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^4 에 의해 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, B는 비치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, B는 R^3 에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, B는 1 내지 3개의 R^3 에 의해 치환된 페닐이며 여기서 R^3 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 다른 실시양태에서, B는 R^4 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 다른 실시양태에서, B는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이며 여기서 R^4 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, B의 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 푸라닐, 옥사졸릴, 티오펜, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고, 여기서 5-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^4 에 의해 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 다른 실시양태에서, B의 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 피리딜 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 6-원 헤테로아릴이고 여기서 6-원 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^4 로 임의로 치환되며 여기서 R^4 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

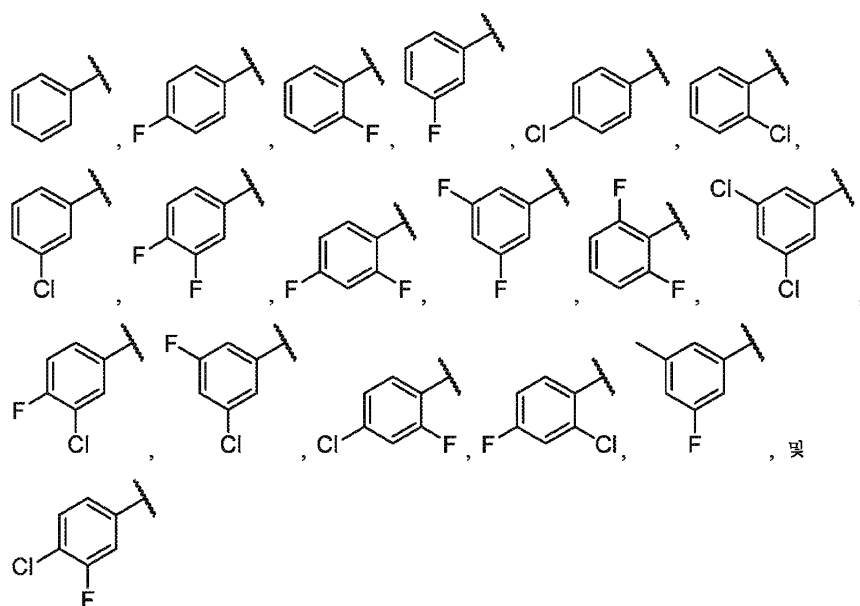
[0163] B가 R^3 에 의해 치환된 페닐인, 예컨대 B가 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 3개의 R^3 에 의해 치환된 페닐인 B의 일부 실시양태에서, B의 각각의 R^3 은 한 측면에서 독립적으로 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, B의 각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, CF_3)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0164] 일부 실시양태에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 3개의 할로 기로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, B는 페닐, 플루오로-페닐, 디-플루오로-페닐, 클로로-페닐, 디-클로로-페닐 또는 (플루오로)(클로로)-페닐이다. 일부 실시양태에서, B는



[0165] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0166] 일부 실시양태에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 3개의 할로 기로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, B는 페닐, 플루오로-페닐, 디-플루오로-페닐, 클로로-페닐, 디-클로로-페닐 또는 (플루오로)(클로로)-페닐이다. 일부 실시양태에서, B는



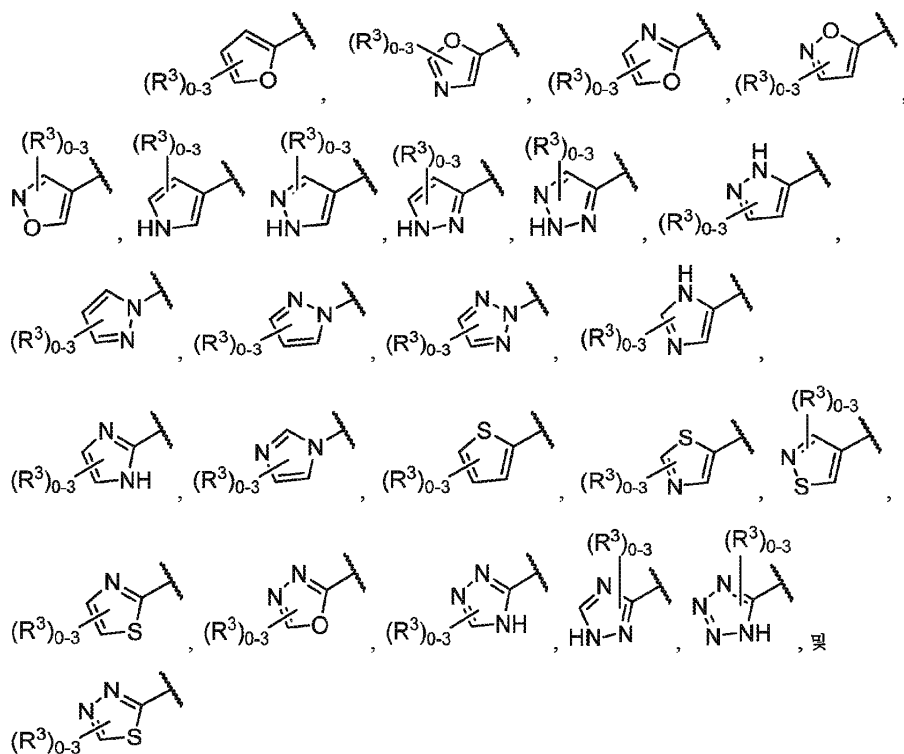
[0169]

[0170]

[0171]

로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

일부 실시양태에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 0 내지 3개의 R^4 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 0 내지 3개의 R^3 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 하나의 이러한 측면에서, B는 1개의 R^3 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 또 다른 이러한 측면에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 R^3 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 또 다른 이러한 측면에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 3개의 R^3 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, B는



[0172]

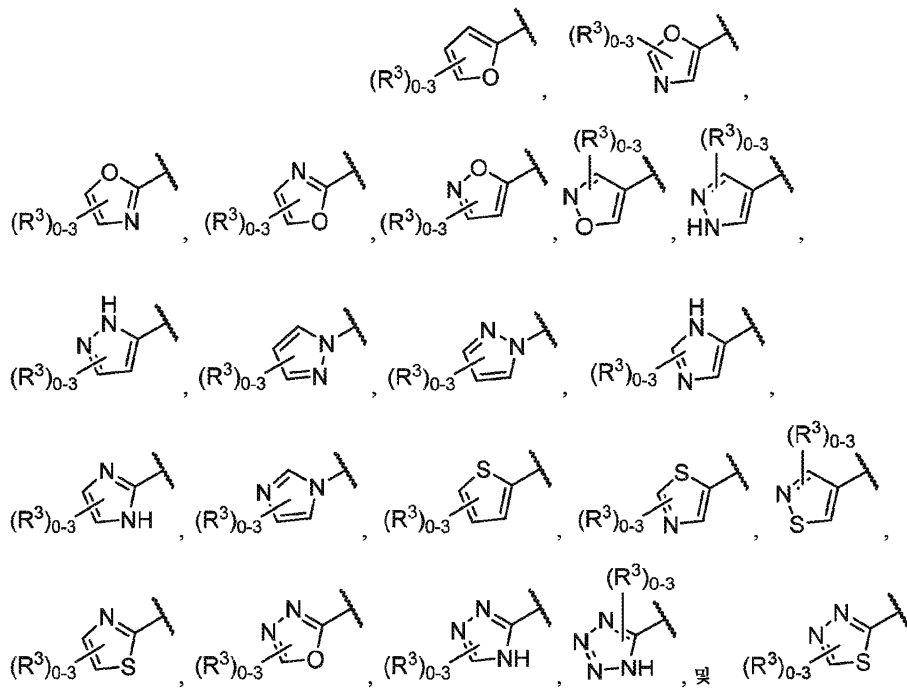
[0173]

로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0174]

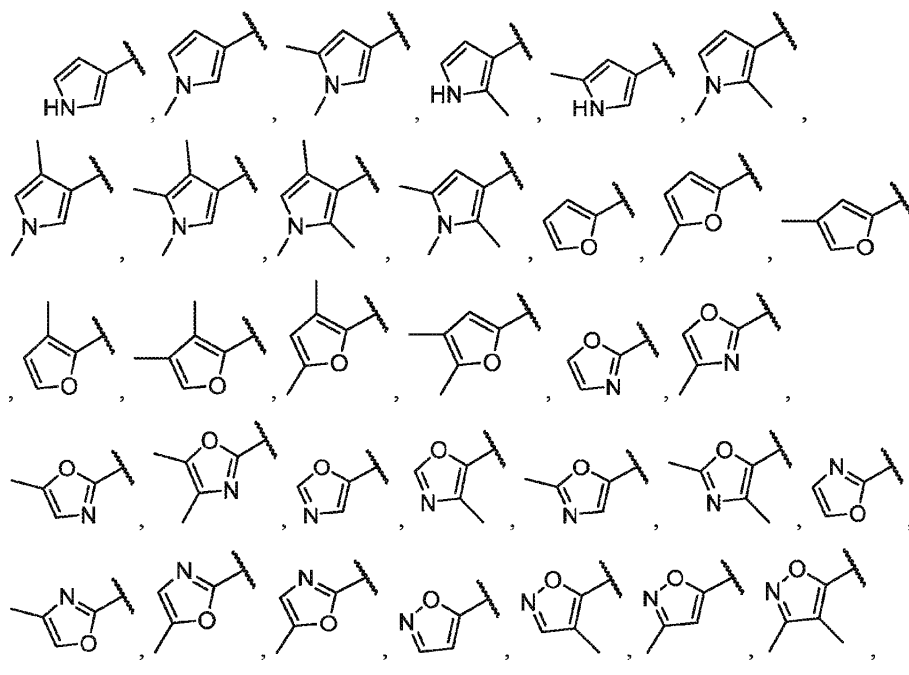
일부 실시양태에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 0 내지 3개의 R^3 기로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부

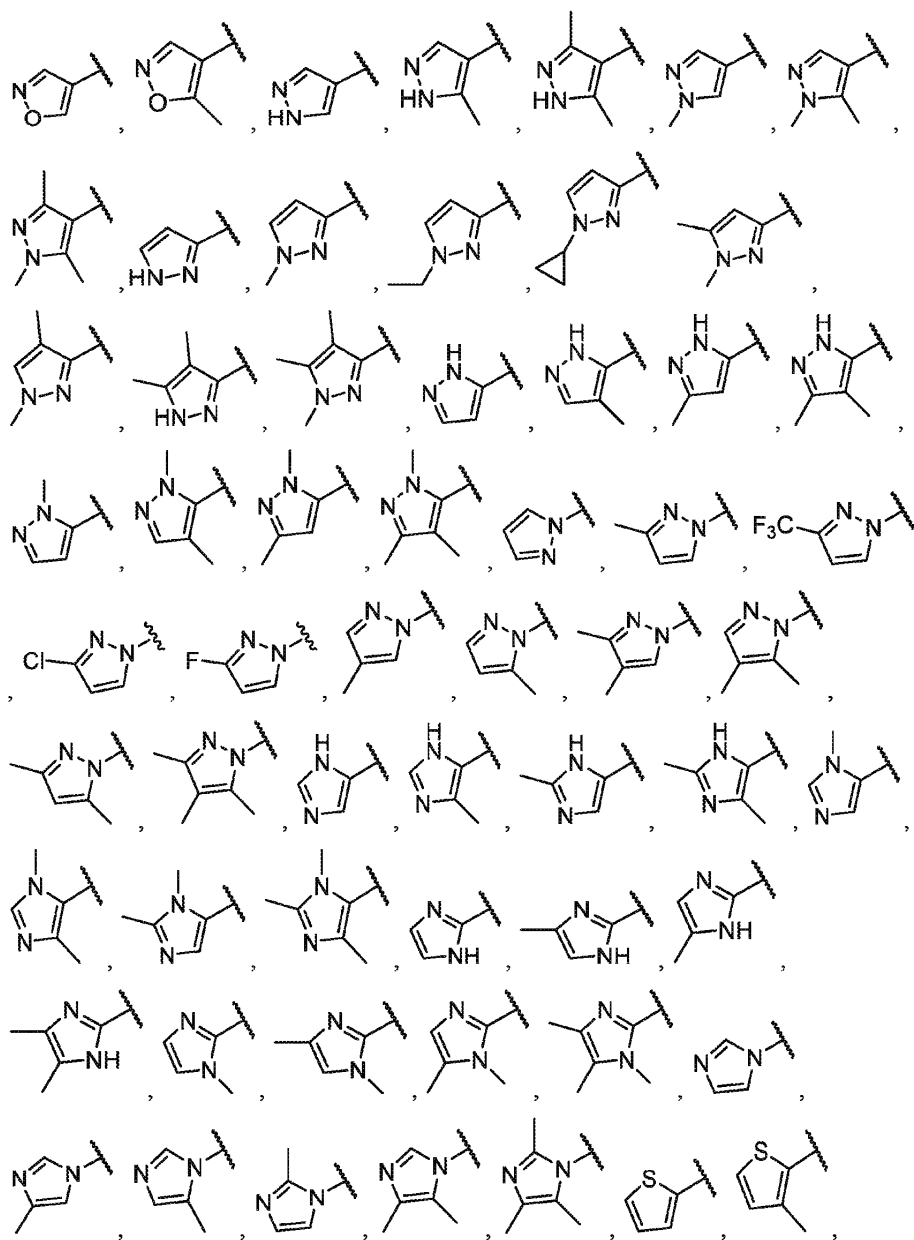
실시양태에서, B는



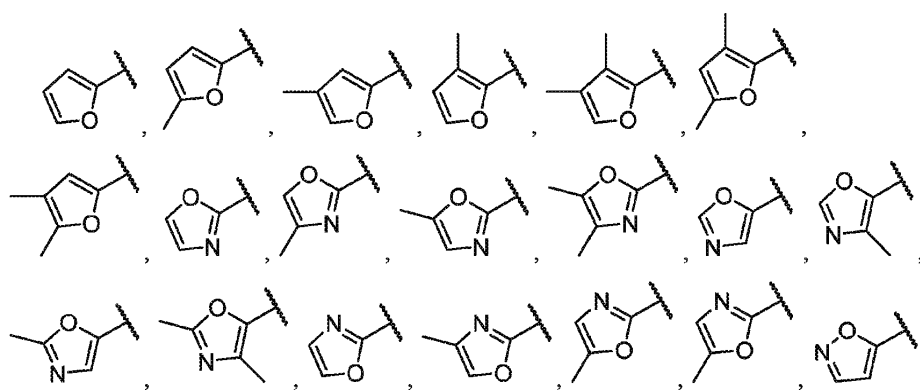
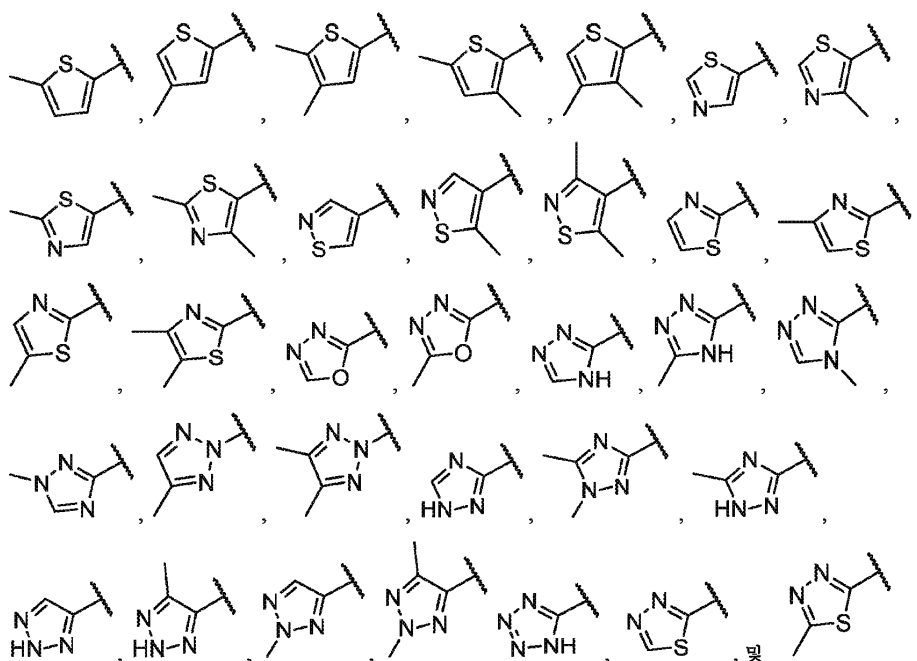
로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

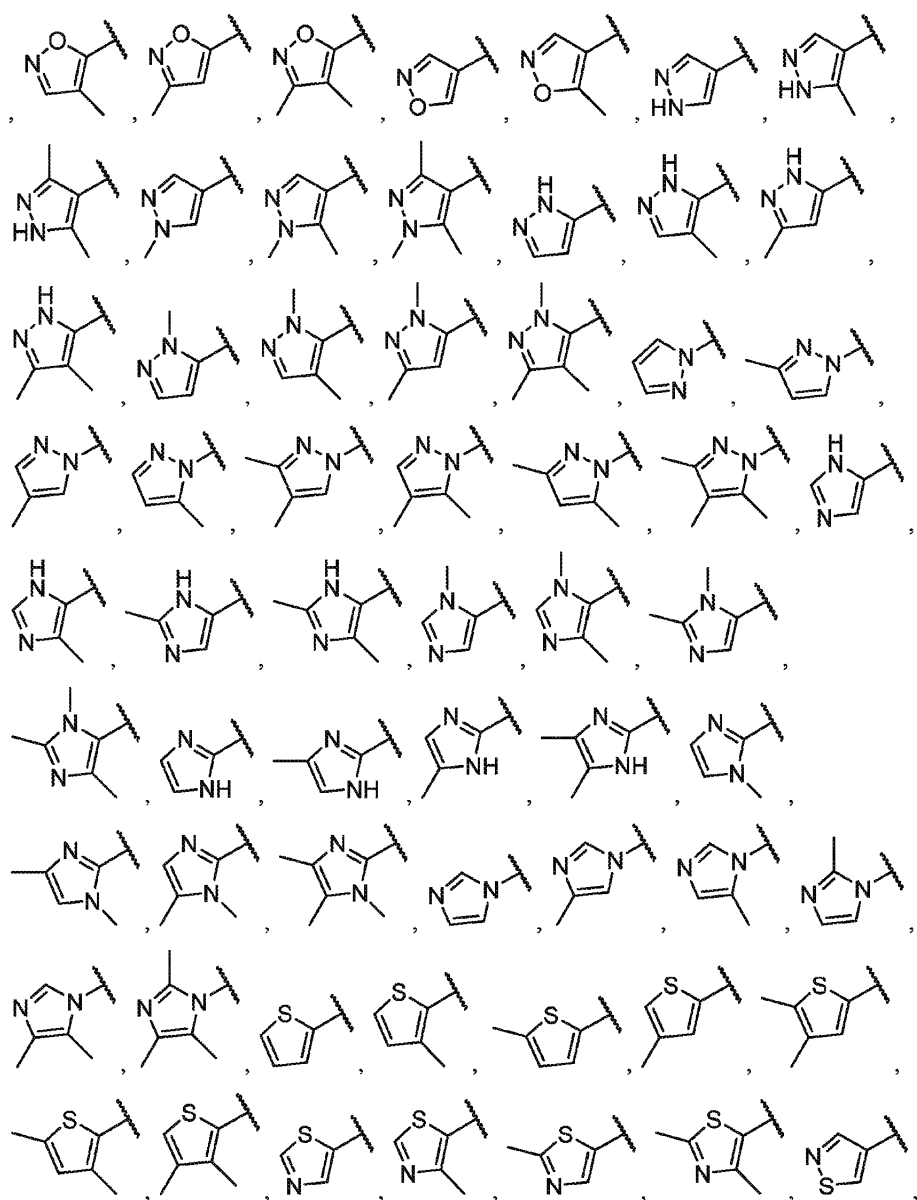
일부 실시양태에서, B는



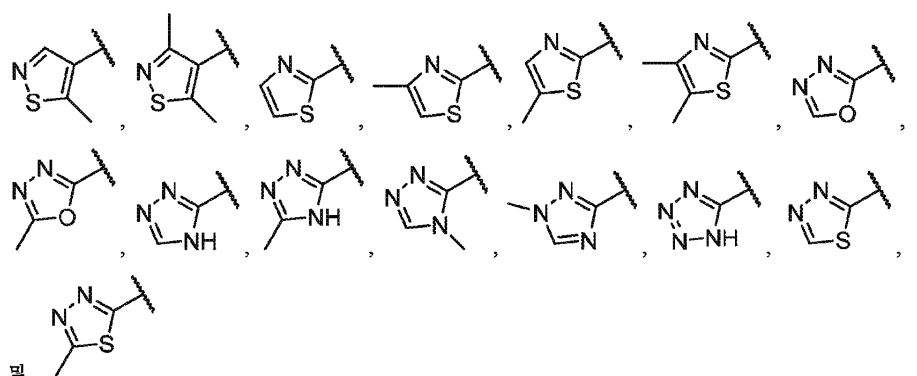


[0180]





[0185]



[0186]

[0187]

로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴이고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0188]

일부 실시양태에서, B는 1 내지 3개의 R^4 에 의해 임의로 치환된 피리딜 또는 피리미딜이며, 여기서 R^4 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, B는 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 3개의 할로 기에 의해 임의로 치환된 피리딜 또는 피리미딜이다. 일부 실시양태에서, B는

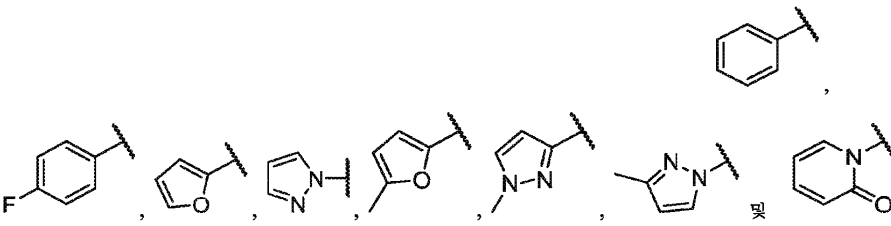


[0190]

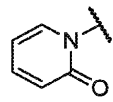
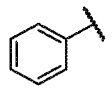
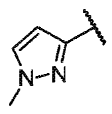
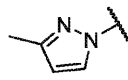


- 52 -

[0192]

일부 실시양태에서, B는  로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 파상선은 모 분자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0193]

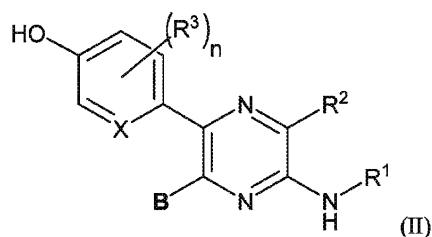
일부 실시양태에서, B는  이다. 일부 실시양태에서, B는  이다. 일부 실시양태에서, B는  이다. 일부 실시양태에서, B는  이다.

[0194]

각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 B의 각각의 기재는 R^1 및/또는 R^2 의 각각의 기재와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 유사하게, 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 B의 각각의 기재는 A의 각각의 기재 (및 추가로 R^1 및 R^2 의 각각의 기재)와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 한 측면에서, B의 각각의 기재는 한 측면에서 R^1 및 R^2 가 각각 수소인 변형과 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 하나의 이러한 변형에서, B는 본원의 임의의 변형에 기재된 바와 같고, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고 A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐 또는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜이다. 또 다른 변형에서, B는 본원의 임의의 변형에 기재된 바와 같고, R^1 및 R^2 는 본원의 임의의 변형에 기재된 바와 같고 A는 R^3 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시페닐 또는 R^4 에 의해 임의로 추가로 치환된 4-히드록시-2-피리딜이다. 또 다른 변형에서, B는 본원의 임의의 변형에 기재된 바와 같고, R^1 및 R^2 는 각각 수소이고 A는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (예를 들어, 퀴놀리닐 또는 인다졸릴)이다. 또 다른 변형에서, B는 본원의 임의의 변형에 기재된 바와 같고, R^1 및 R^2 는 본원의 임의의 변형에 기재된 바와 같고 A는 R^4 에 의해 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴 (예를 들어, 퀴놀리닐 또는 인다졸릴)이다.

[0195]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0196]

[0197]

여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I) 또는 그의 임의의 실시양태 또는 측면 또는 다른 변형에 대해 정의된 바와 같고,

[0198]

X는 N, CH 또는 CR^3 이고;

[0199]

각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0200] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0201] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

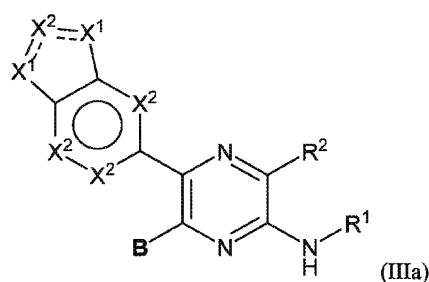
[0202] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0203] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0204] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0205] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-OR^5$, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0207] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0209] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0210] 각각의 X^2 는 독립적으로 NH, NR^{4a} , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0211] 각각의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합이고, 단 $X^1 \equiv X^2$ 가 이중 결합인 경우에 $X^2 \equiv X^1$ 은 단일 결합이고, $X^2 \equiv X^1$ 이 이중 결합인 경우에 $X^1 \equiv X^2$ 는 단일 결합이고;

[0212] R^{4a} 는 C_1-C_6 알킬이고;

[0213] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0214] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

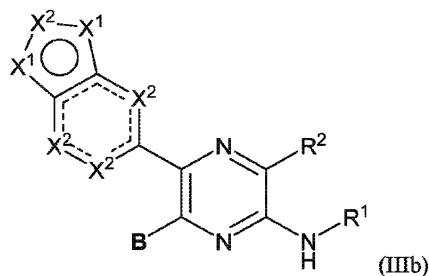
[0215] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0216] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고,

[0217] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0219] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0220] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0222] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0223] 각각의 X^2 는 독립적으로 NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0224] 각각의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0225] R^{4a} 는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0226] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0227] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이고;

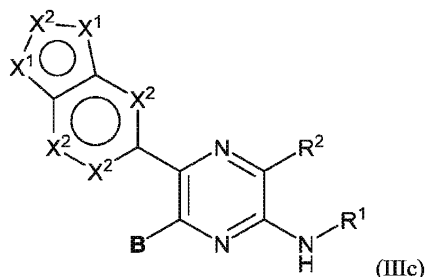
[0228] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나;

[0229] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고,

[0230] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0231] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0232] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0233] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0235] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0236] 각각의 X^2 는 독립적으로 CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0237] R^{4a} 는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0238] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0239] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이고;

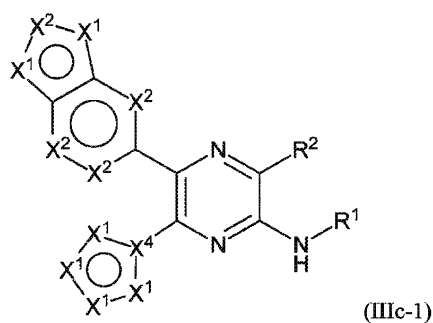
[0240] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나;

[0241] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고,

[0242] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0244] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIc-1)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0245]

[0246] 여기서 R^1 및 R^2 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

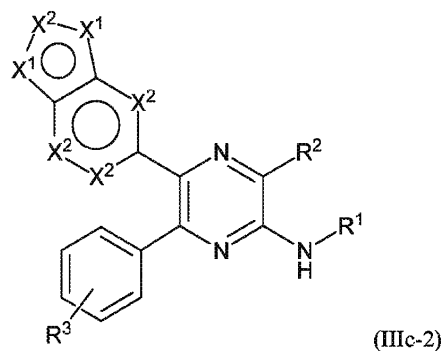
[0247] 각각의 X^1 및 X^2 는 화학식 (IIIc)에 대해 정의된 바와 같고;

[0248] X^4 는 C 또는 N이고;

[0249] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0250] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIIc-1)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0251] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIc-2)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0252]

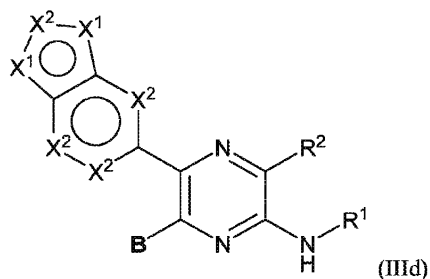
[0253] 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0254] 각각의 X^1 및 X^2 는 화학식 (IIIc)에 대해 정의된 바와 같고;

[0255] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIIc-2)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0257] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIId)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0258] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0260] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0261] 각각의 X^2 는 독립적으로 CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0262] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

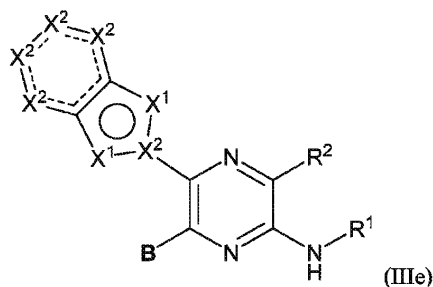
[0263] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0264] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0265] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0266] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIId)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0267] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIe)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0268] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0270] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0271] 각각의 X^2 는 독립적으로 O, CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0272] 각각의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0273] R^{4a} 는 C_1-C_6 알킬이고;

[0274] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0275] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

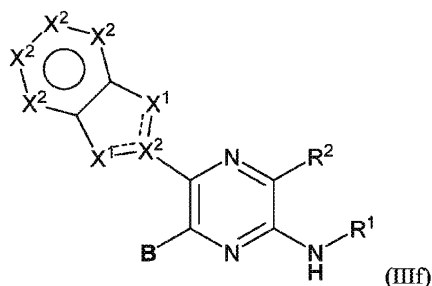
[0276] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0277] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고,

[0278] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIIe)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0280] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIf)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0281]

[0282] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0283] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , CH_2 , CHR^{4b} , $CR^{4b}R^{4b}$, N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0284] 각각의 X^2 는 독립적으로 C, CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0285] 각각의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합이고, 단 $X^1 \equiv X^2$ 가 이중 결합인 경우에 $X^2 \equiv X^1$ 은 단일 결합이고, $X^2 \equiv X^1$ 이 이중 결합인 경우에 $X^1 \equiv X^2$ 는 단일 결합이고;

[0286] R^{4a} 는 C_1-C_6 알킬이고;

[0287] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0288] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

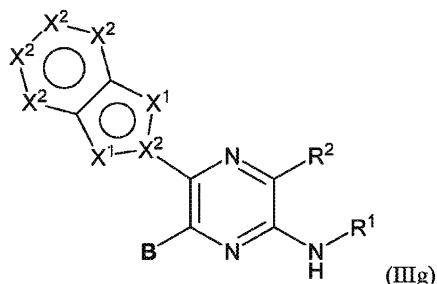
[0289] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0290] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고,

[0291] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0292] 일부 실시양태에서, 화학식 (III_f)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0293] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III_g)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0294] 여기서 R¹, R² 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0296] 각각의 X¹은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a}, N, CH 또는 CR^{4b}이고;

[0297] 각각의 X²는 독립적으로 C, CH, CR^{4b} 또는 N이고;

[0298] R^{4a}는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0299] 각각의 R^{4b}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁶R⁷, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵C(O)NR⁶R⁷, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0300] 여기서 각각의 R⁵는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0301] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이거나;

[0302] 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성하고,

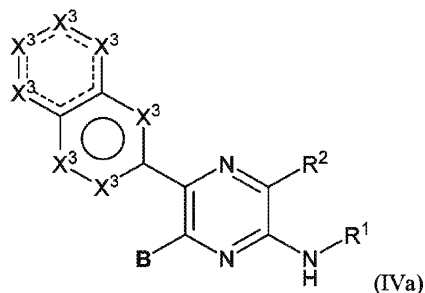
[0303] 단 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 이외의 것이다.

[0304] 일부 실시양태에서, 화학식 (III_g)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0305] 화학식 (III)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{4b}는 할로젠, -OR⁵, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0306] 화학식 (III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X¹ 중 하나는 N이고, X¹ 중 다른 하나는 NR^{4a}이고, 각각의 X²는 CH 또는 CR^{4b}이다. 화학식 (III)의 화합물의 다른 실시양태에서, X¹ 중 하나는 N이고, X¹ 중 다른 하나는 O 또는 S 이고, 각각의 X²는 CH 또는 CR^{4b}이다.

[0307] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0308] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0309] 각각의 X^3 은 독립적으로 NH, NR^4 , CH_2 , CHR^4 , CR^4R^4 , CR^4 , CH, C=O, O 또는 N이고;

[0310] 각각의 $=$ 는 단일 또는 이중 결합이고;

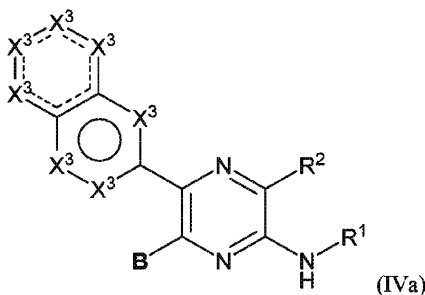
[0311] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 할로젠에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(6\text{-원 아릴})$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0312] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0313] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0314] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0315] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0316] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0317] 각각의 X^3 은 독립적으로 NH, NR^4 , CH_2 , CHR^4 , CR^4R^4 , CR^4 , CH 또는 N이고;

[0318] 각각의 $=$ 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0319] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^6R^7$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

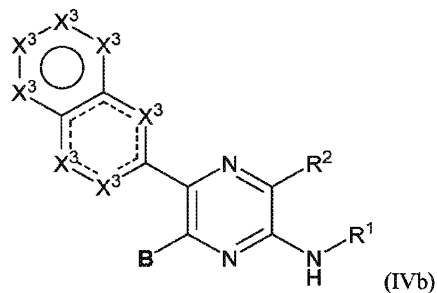
[0320] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0323] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

[0324] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0325] 일부 실시양태에서, 화학식 (IVa)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0326] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVb)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0327]

[0328] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0329] 각각의 X^3 은 독립적으로 NH, NR⁴, CH₂, CHR⁴, CR⁴₂, CR⁴, CH 또는 N이고;

[0330] 각각의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0331] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁶R⁷, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵C(O)NR⁶R⁷, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

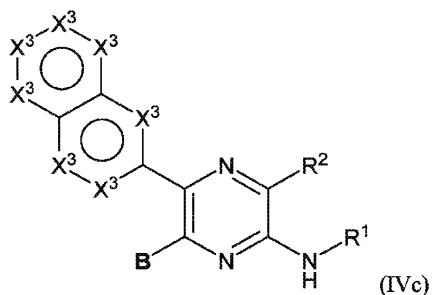
[0332] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0333] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이거나;

[0334] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0335] 일부 실시양태에서, 화학식 (IVb)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0336] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVc)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0337]

[0338] 여기서 R^1 , R^2 및 B는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0339] 각각의 X^3 은 독립적으로 CR⁴, CH 또는 N이고;

[0340] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁶R⁷, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁶R⁷,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0341] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이고;

[0342] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이거나;

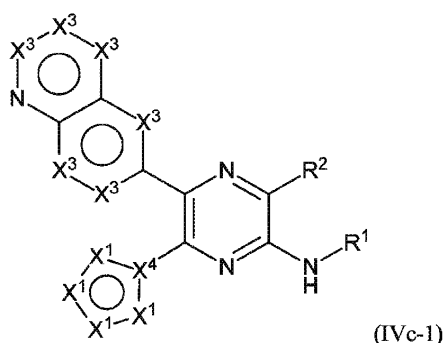
[0343] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0344] 일부 실시양태에서, 화학식 (IVc)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0345] 화학식 (IV)의 일부 실시양태에서, R^4 는 할로젠, $-\text{OR}^5$, 및 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0346] 일부 실시양태에서, 1개의 X^3 은 N이고, 나머지 X^3 은 각각 CR^4 이다. 일부 실시양태에서, X^3 중 2개는 N이고, 나머지 X^3 은 각각 CR^4 이다.

[0347] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVc-1)의 화합물 또는 그의 염이다.



[0348] 여기서 R^1 및 R^2 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0350] 각각의 X^1 은 독립적으로 O, S, NH, NR^{4a} , N, CH 또는 CR^{4b} 이고;

[0351] X^4 는 C 또는 N이고;

[0352] 각각의 X^3 은 화학식 (IVc)에 대해 정의된 바와 같고

[0353] R^{4a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0354] 각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0355] 여기서 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이고;

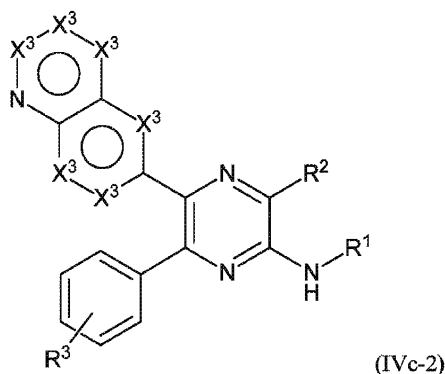
[0356] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이거나;

[0357] 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-6원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0358] 일부 실시양태에서, 화학식 (IVc-1)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의

제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0359] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVc-2)의 화합물 또는 그의 염이다.

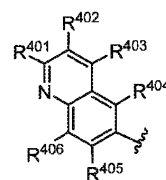


[0360]

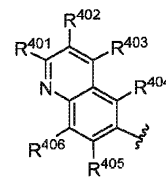
[0361] 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0362] 각각의 X^3 은 화학식 (IVc)에 대해 정의된 바와 같다.

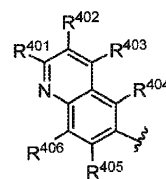
[0363] 일부 실시양태에서, 화학식 (IVc-2)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



[0364] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 R^{401} 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 R^4 이다. 일부 실시양태에서, R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{6,7}$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^{6,7}$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^{6,7}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^{6,7}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

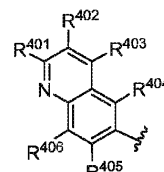


[0365] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 R^{401} 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{6,7}$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^{6,7}$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^{6,7}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^{6,7}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; B는 R^3 으로 임의로 치환된 페닐이다.

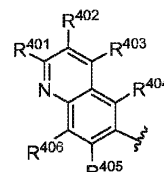


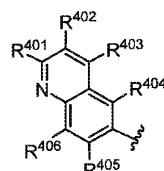
[0366] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 R^{401} 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{6,7}$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^{6,7}$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NR^{6,7}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^{6,7}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; B는 R^3 으로 임의로 치환된 페닐이다.

로알킬, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; B는 R⁴로 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.

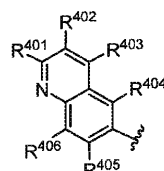


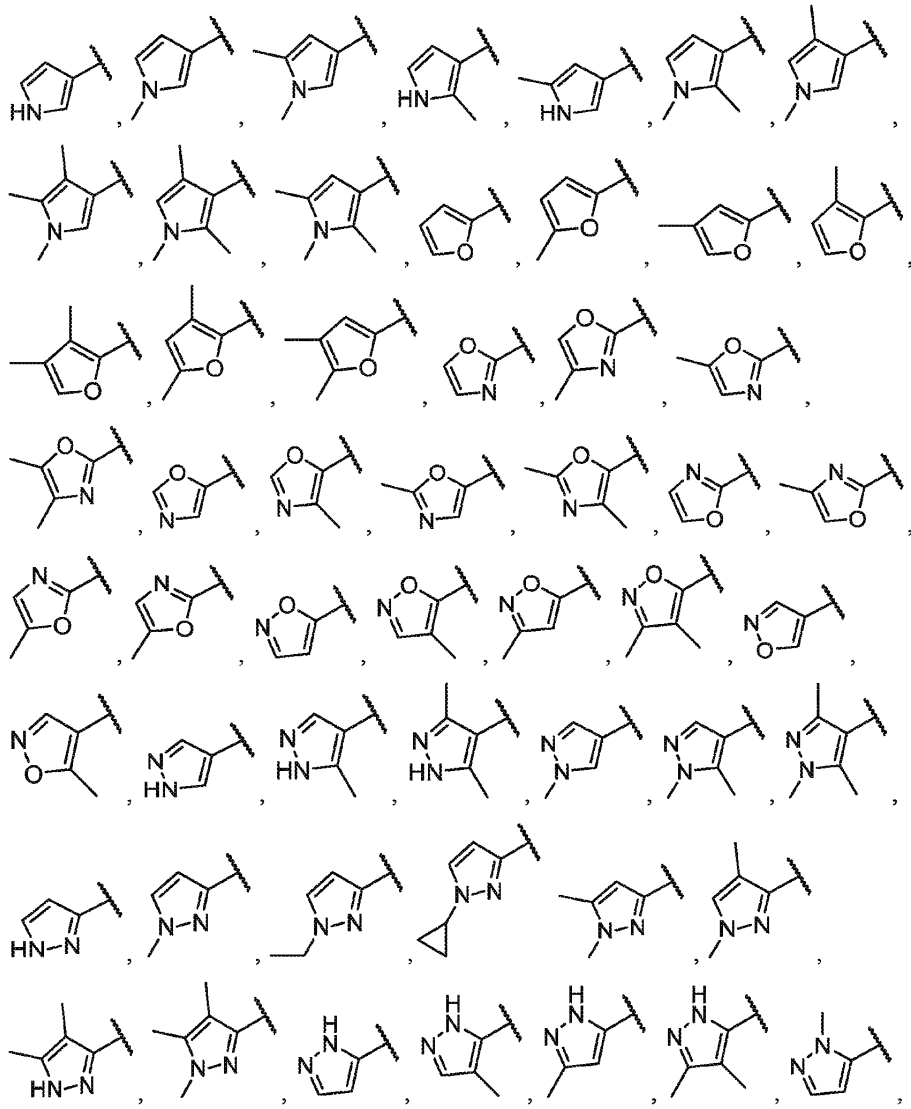
[0367]

화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는  이고, 여기서 R⁴⁰¹, R⁴⁰², R⁴⁰³, R⁴⁰⁴, R⁴⁰⁵, 및 R⁴⁰⁶은 각각 독립적으로 할로겐, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR^{6,7}, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR^{6,7}, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR^{6,7}, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵C(O)NR^{6,7}, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; B는 5-원 헤테로아릴 예컨대 푸라닐, 옥사졸릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 테트라졸릴이고, 이들 각각은 R⁴로 임의로 치환된다.

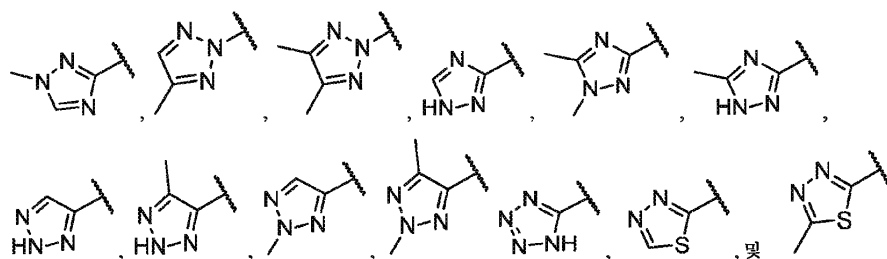
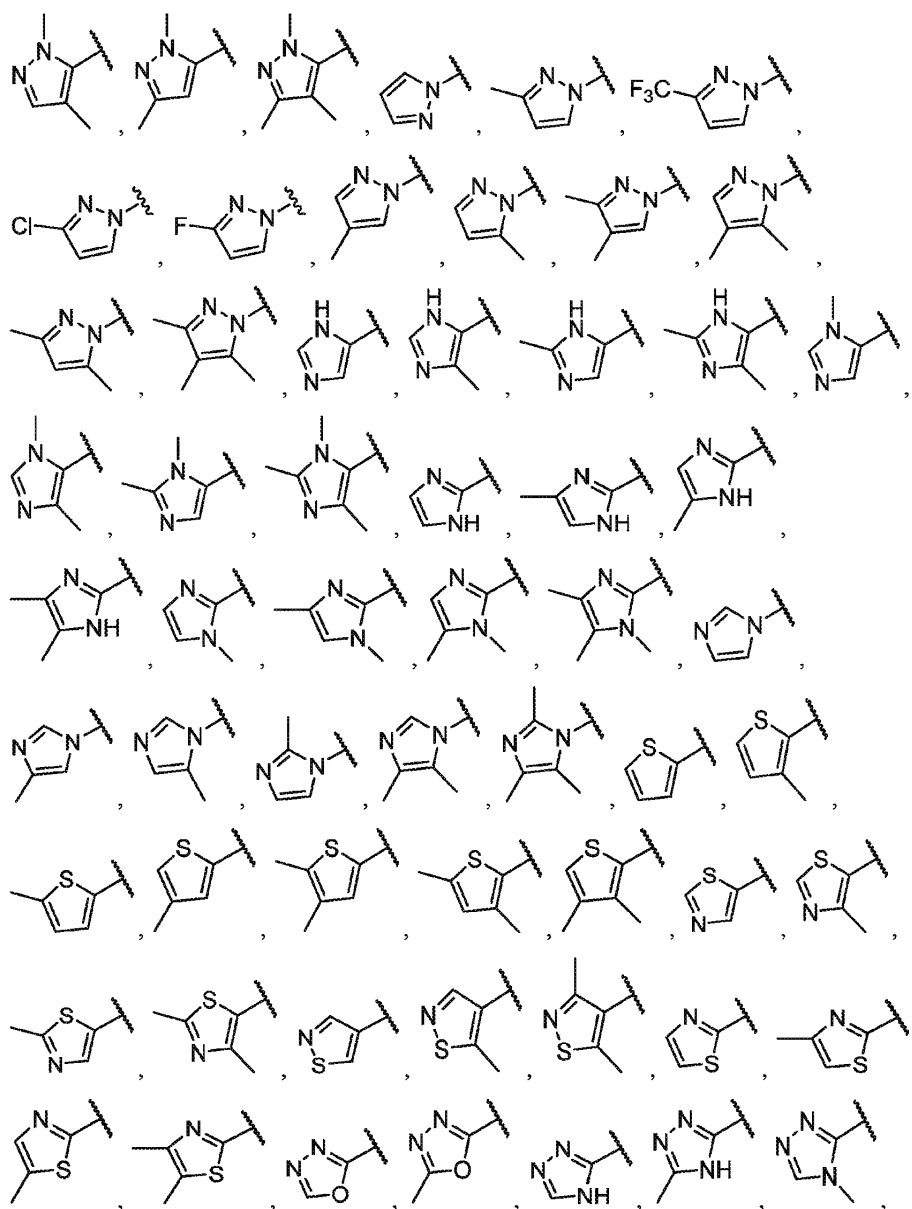


[0368]

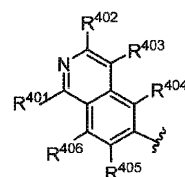
화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는  이고, 여기서 R⁴⁰¹, R⁴⁰², R⁴⁰³, R⁴⁰⁴, R⁴⁰⁵, 및 R⁴⁰⁶은 각각 독립적으로 할로겐, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR^{6,7}, -NO₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NR^{6,7}, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR^{6,7}, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵C(O)NR^{6,7}, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; B는



[0369]

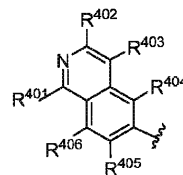


[0372] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

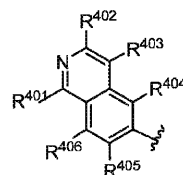


[0373] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 R^4 이다. 일부 실시양태에서, R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$,

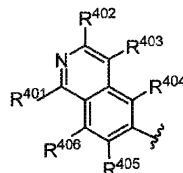
$-\text{OC(O)}\text{R}^5$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.



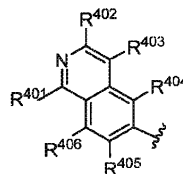
[0374] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)}\text{R}^5$, $-\text{C(O)}\text{OR}^5$, $-\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C(O)}\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{OC(O)}\text{R}^5$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; B는 R^3 으로 임의로 치환된 페닐이다.



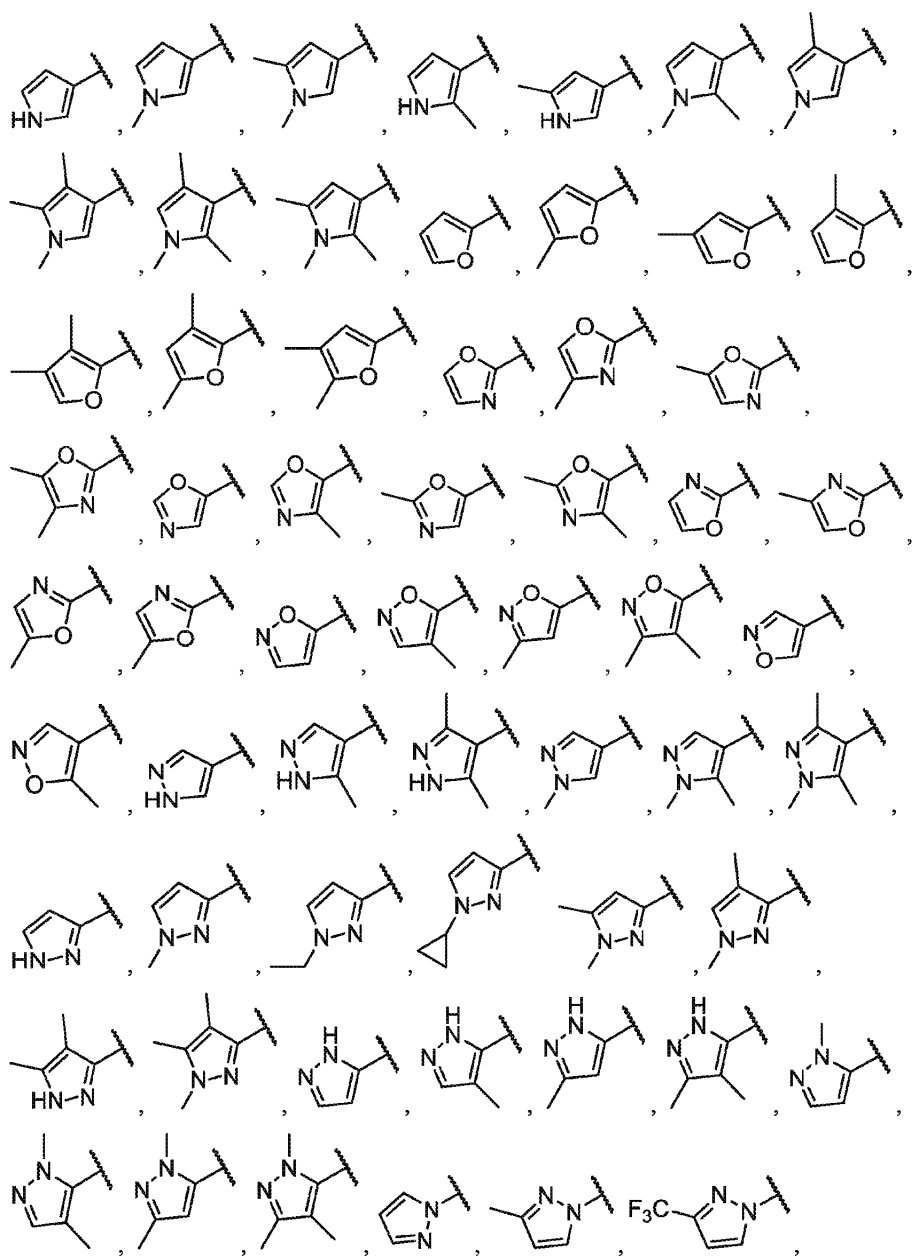
[0375] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)}\text{R}^5$, $-\text{C(O)}\text{OR}^5$, $-\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C(O)}\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{OC(O)}\text{R}^5$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; B는 R^4 로 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.



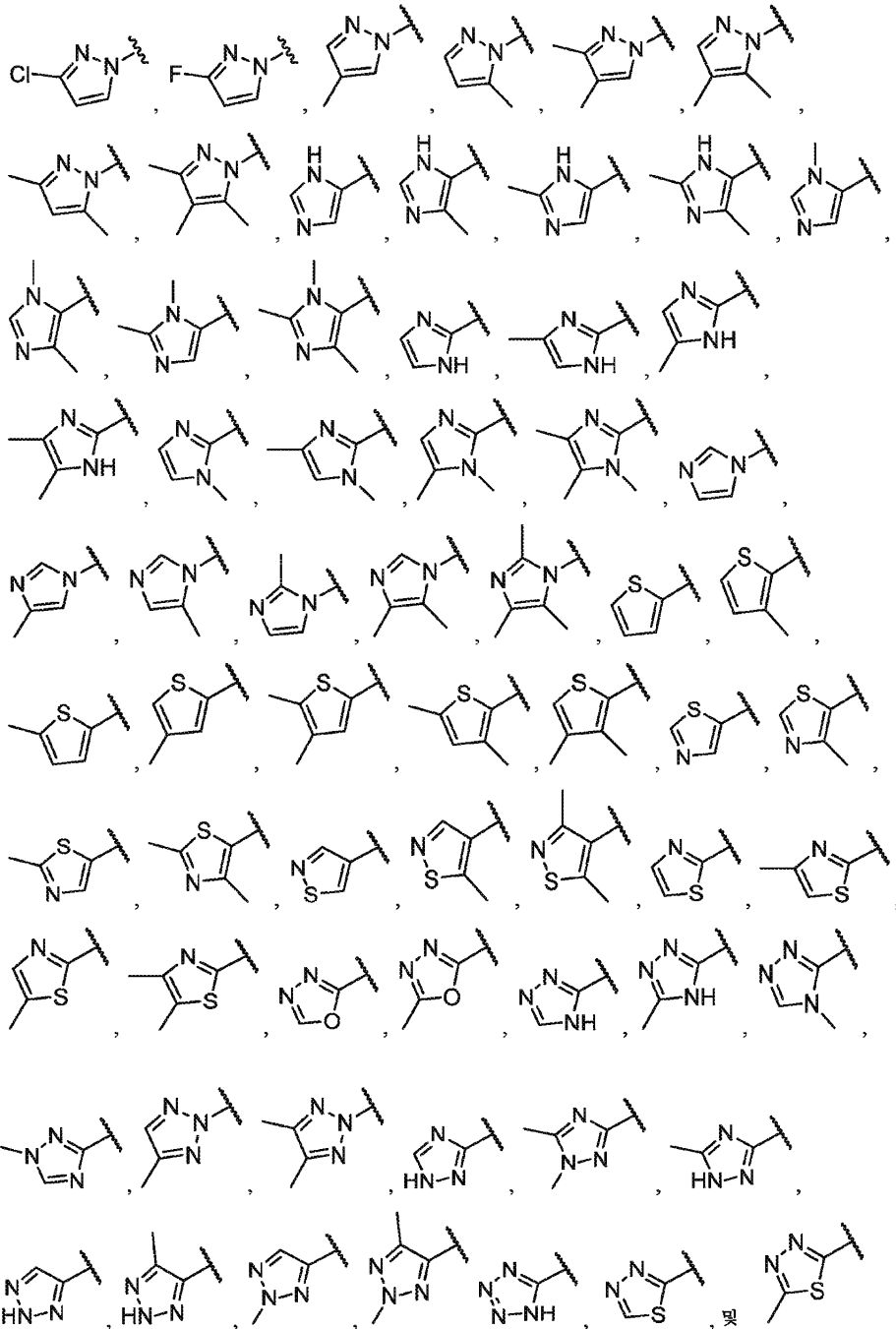
[0376] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)}\text{R}^5$, $-\text{C(O)}\text{OR}^5$, $-\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C(O)}\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{OC(O)}\text{R}^5$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; B는 5-원 헤테로아릴 예컨대 푸라닐, 옥사졸릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 테트라졸릴이고, 이들 각각은 R^4 로 임의로 치환된다.



[0377] 화학식 (I), (IVa), (IVb), 또는 (IVc)의 화합물의 일부 실시양태에서, A는 이고, 여기서 R^{401} , R^{402} , R^{403} , R^{404} , R^{405} , 및 R^{406} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)}\text{R}^5$, $-\text{C(O)}\text{OR}^5$, $-\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C(O)}\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{OC(O)}\text{R}^5$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; B는



[0378]



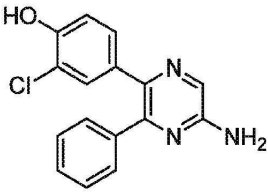
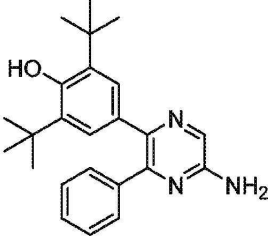
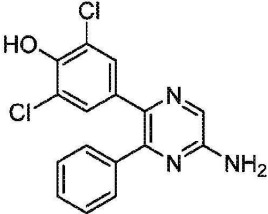
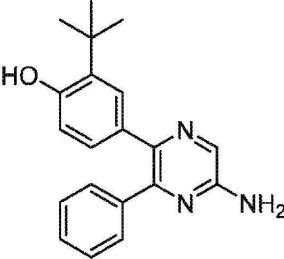
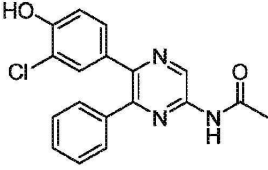
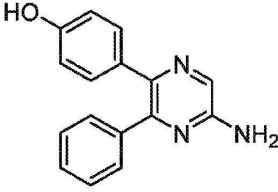
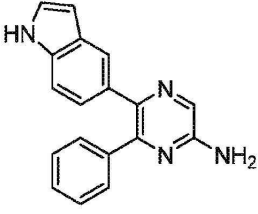
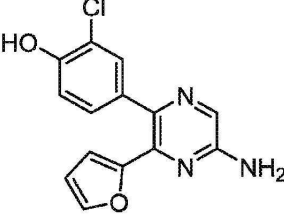
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본원에 언급된 화합물의 염, 예컨대 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다. 본 발명은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다.

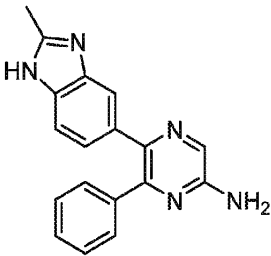
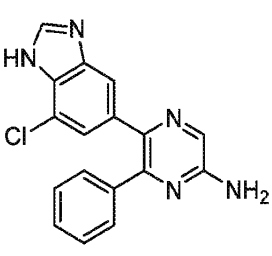
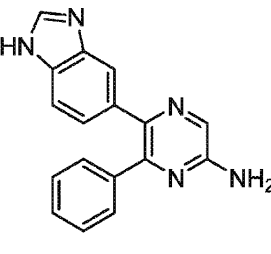
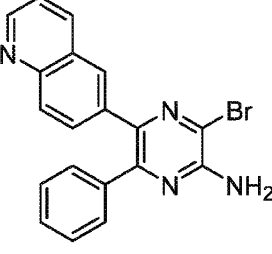
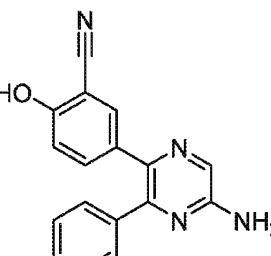
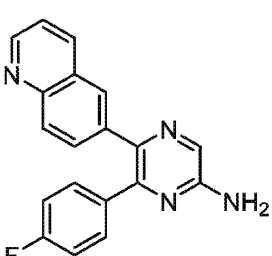
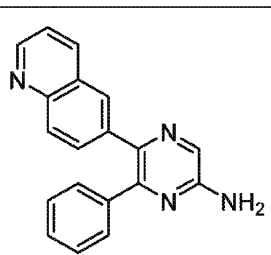
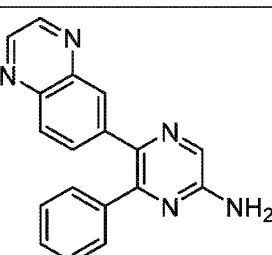
본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 상술된다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 달리 언급되지 않는 한, "실질적으로 순수한"은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 조성물의 대부분을 포함하는 화합물 이외의 화합물 또는 그의 염을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이하의 불순물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 이하의 불순물을 함유한다.

[0384] 대표적인 화합물은 표 2에 열거된다. 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 도시되지 않은 경우 그의 상응하는 구조는 그로부터 용이하게 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 화합물 1.180-1.185는 참조 화합물로서 제공된다.

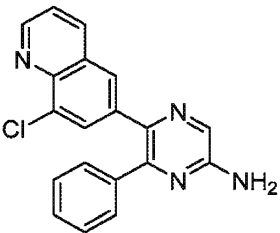
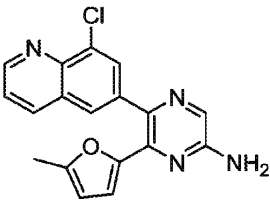
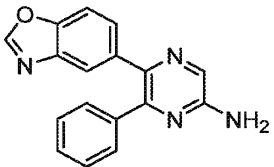
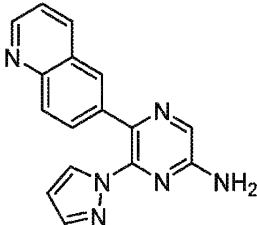
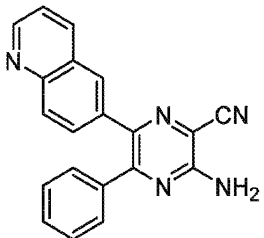
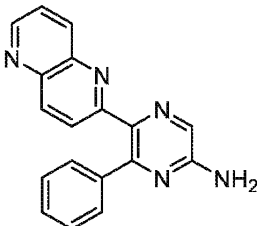
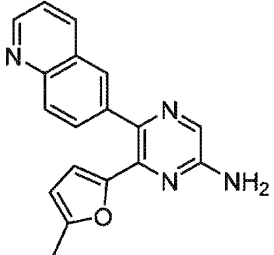
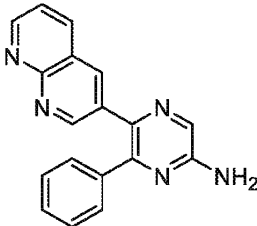
[0385] 표 2

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
1.1		1.5	
1.2		1.6	
1.3		1.7	
1.4		1.8	

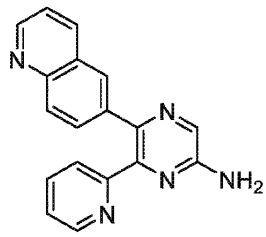
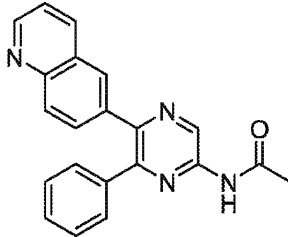
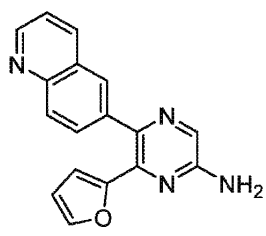
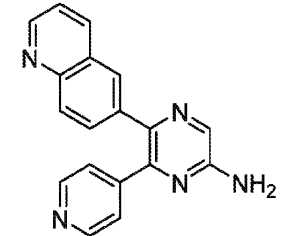
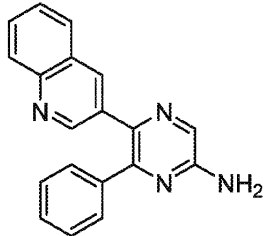
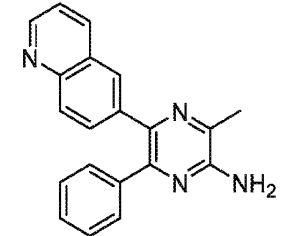
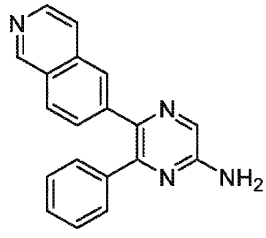
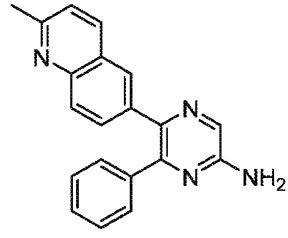
[0386]

1.9		1.13	
1.10		1.14	
1.11		1.15	
1.12		1.16	

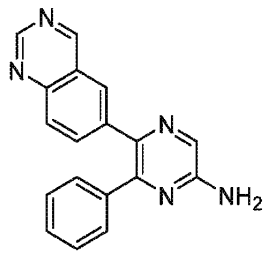
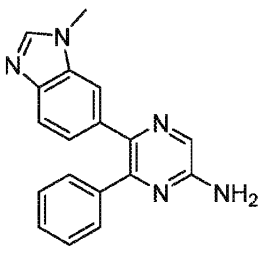
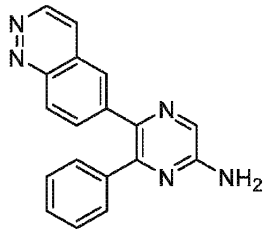
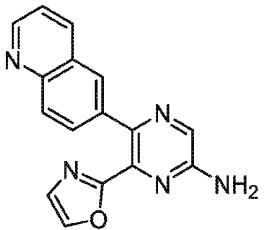
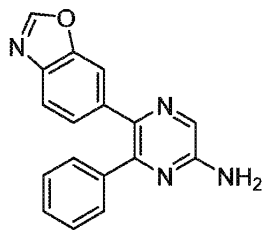
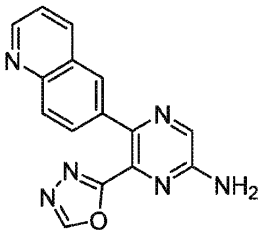
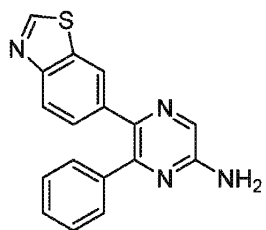
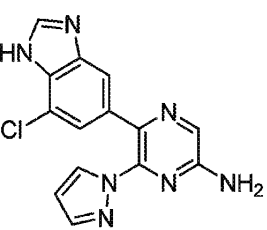
[0387]

1.17		1.21	
1.18		1.22	
1.19		1.23	
1.20		1.24	

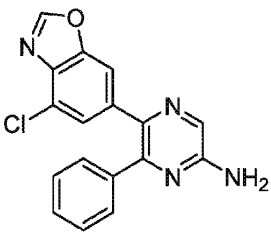
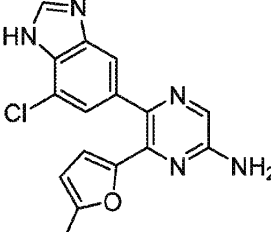
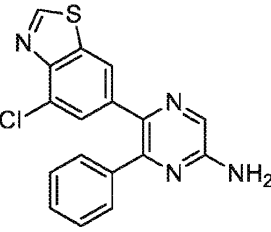
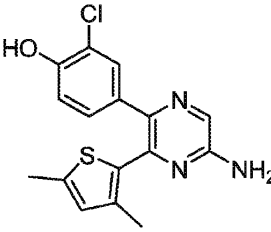
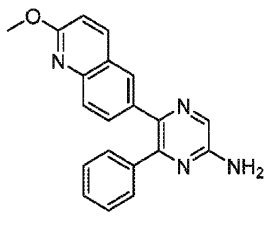
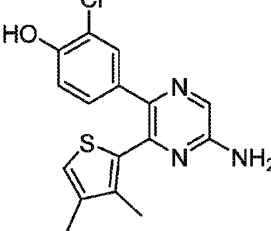
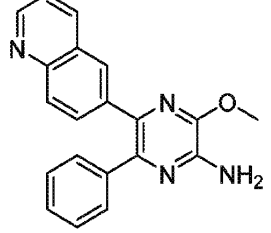
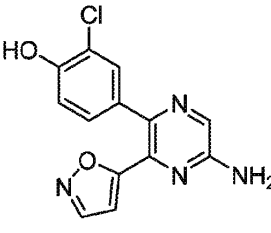
[0388]

1.25		1.29	
1.26		1.30	
1.27		1.31	
1.28		1.32	

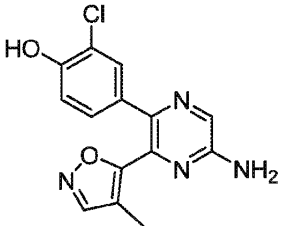
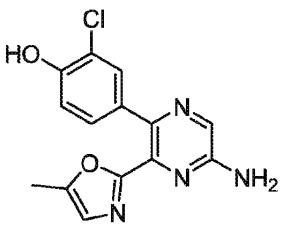
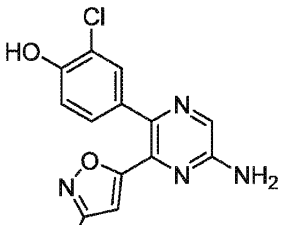
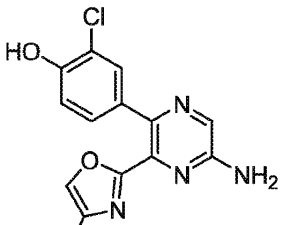
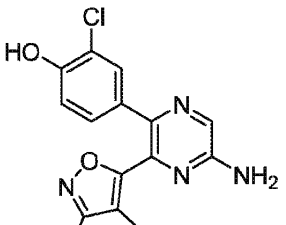
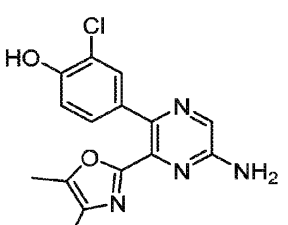
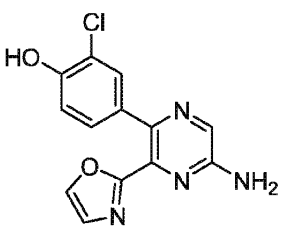
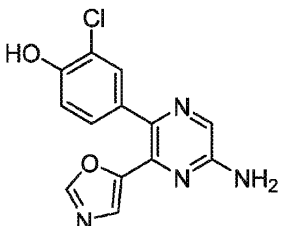
[0389]

1.33		1.37	
1.34		1.38	
1.35		1.39	
1.36		1.40	

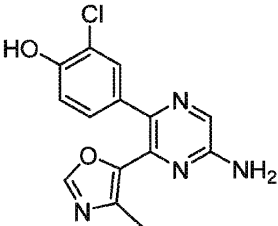
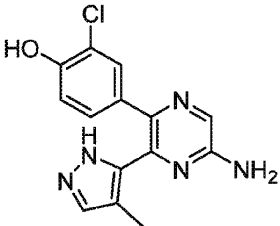
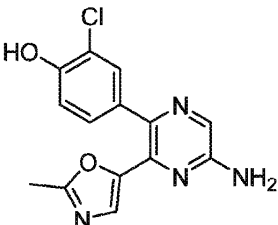
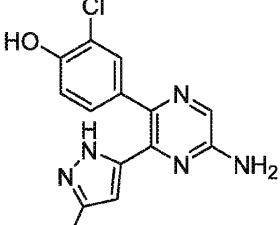
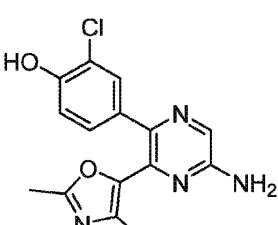
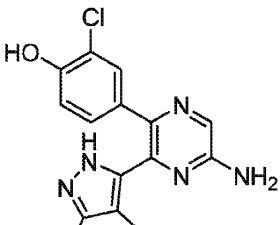
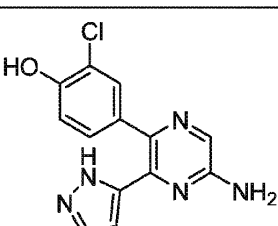
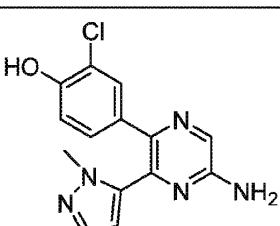
[0390]

1.41		1.45	
1.42		1.46	
1.43		1.47	
1.44		1.48	

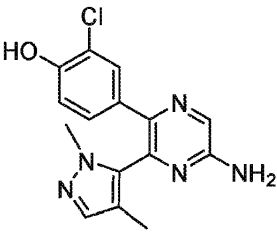
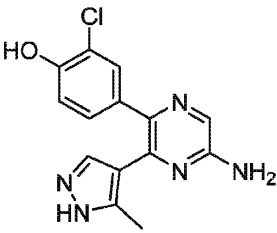
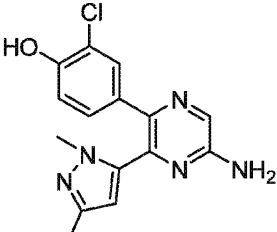
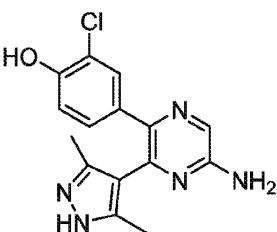
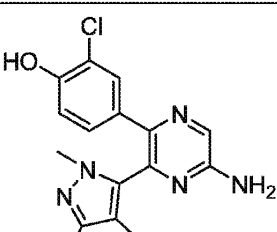
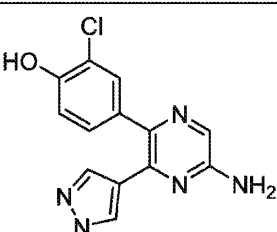
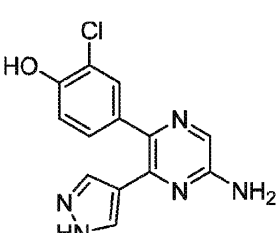
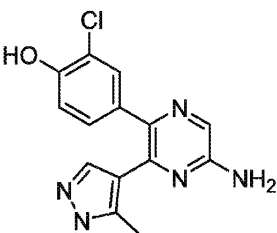
[0391]

1.49		1.53	
1.50		1.54	
1.51		1.55	
1.52		1.56	

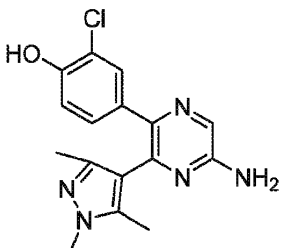
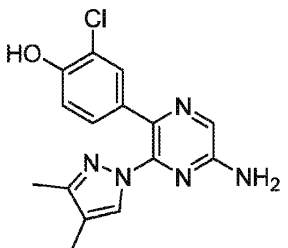
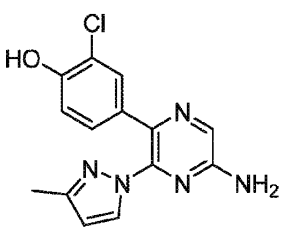
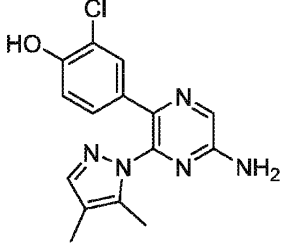
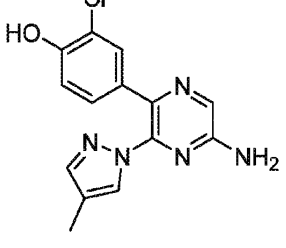
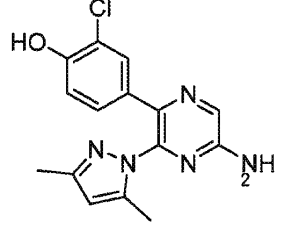
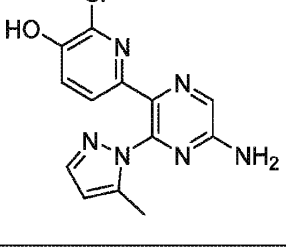
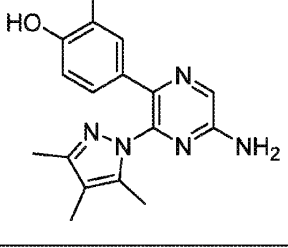
[0392]

1.57		1.61	
1.58		1.62	
1.59		1.63	
1.60		1.64	

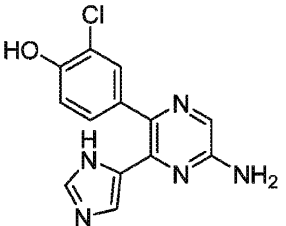
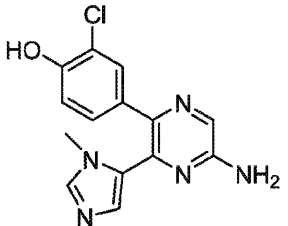
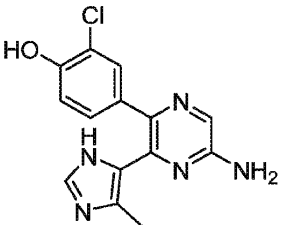
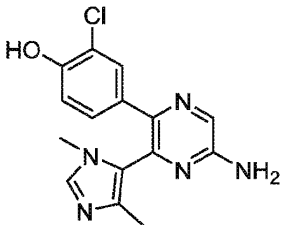
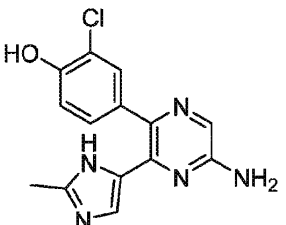
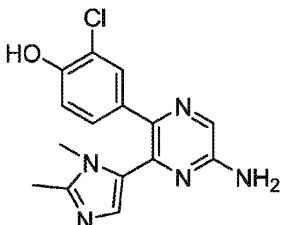
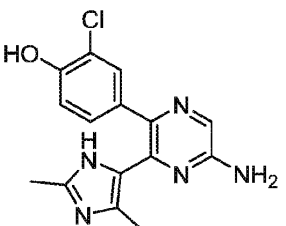
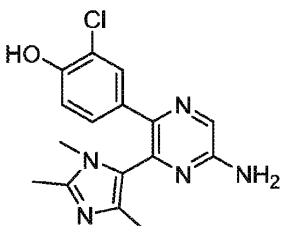
[0393]

1.65		1.69	
1.66		1.70	
1.67		1.71	
1.68		1.72	

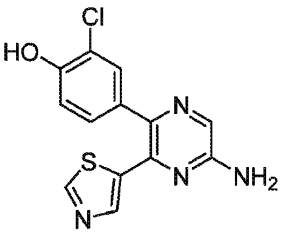
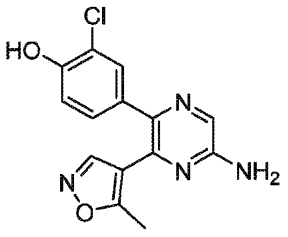
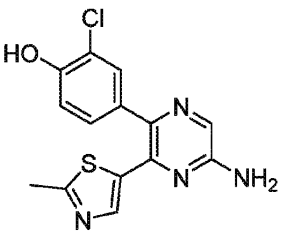
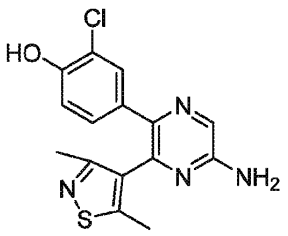
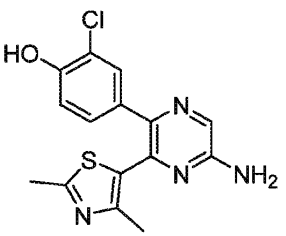
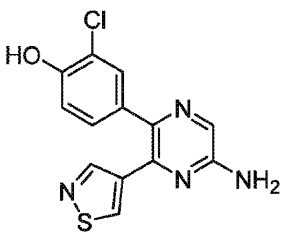
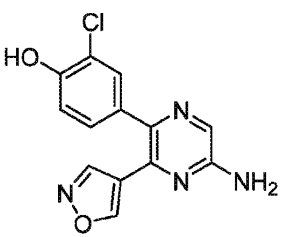
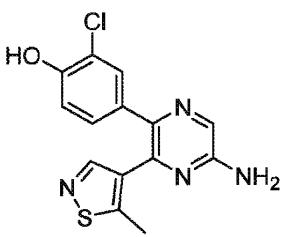
[0394]

1.73		1.77	
1.74		1.78	
1.75		1.79	
1.76		1.80	

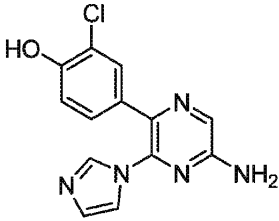
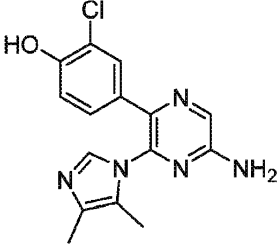
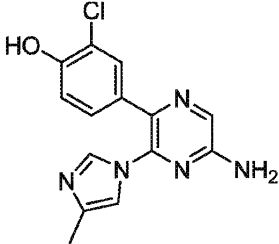
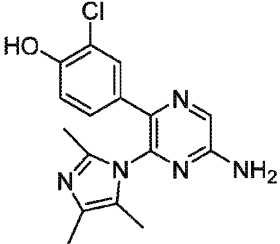
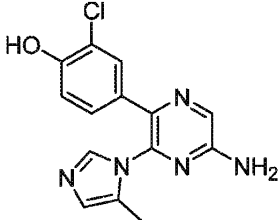
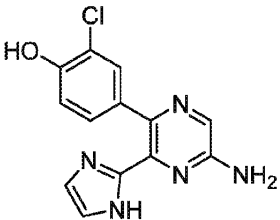
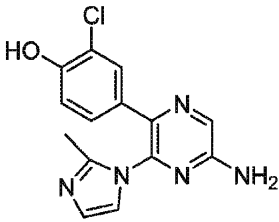
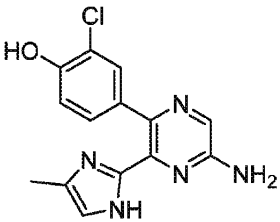
[0395]

1.81		1.85	
1.82		1.86	
1.83		1.87	
1.84		1.88	

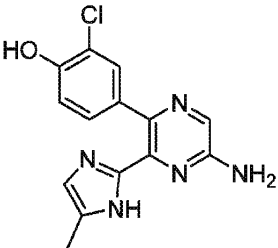
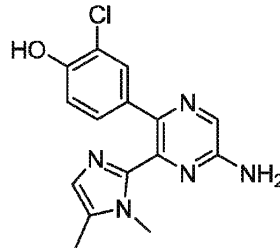
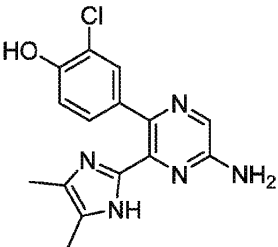
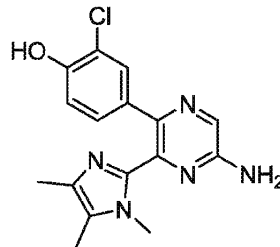
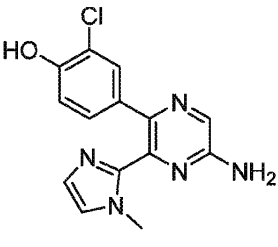
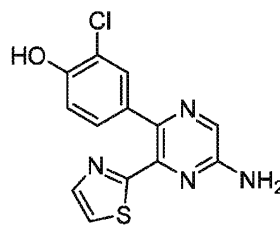
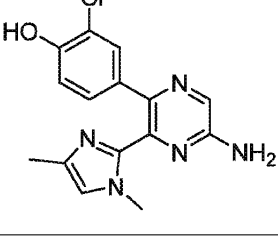
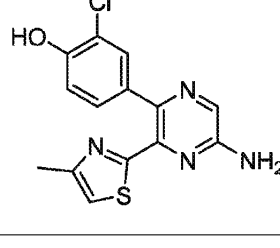
[0396]

1.89		1.93	
1.90		1.94	
1.91		1.95	
1.92		1.96	

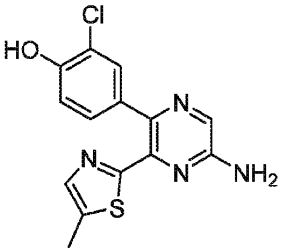
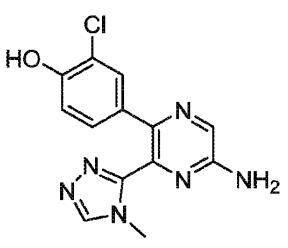
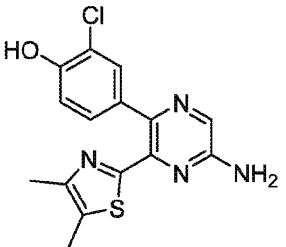
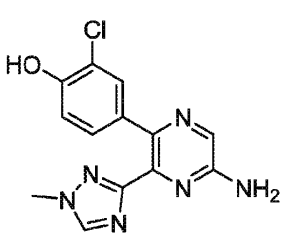
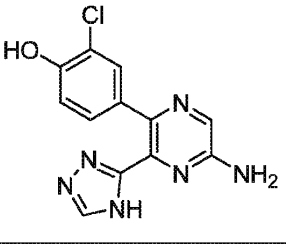
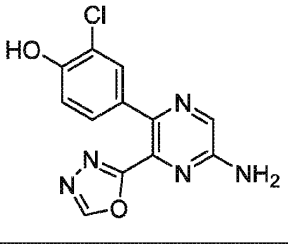
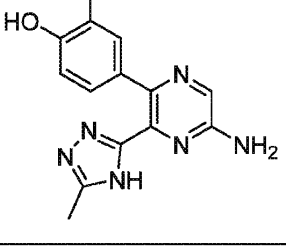
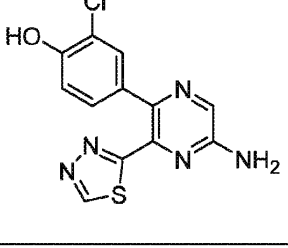
[0397]

1.97		1.101	
1.98		1.102	
1.99		1.103	
1.100		1.104	

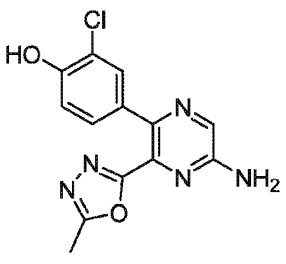
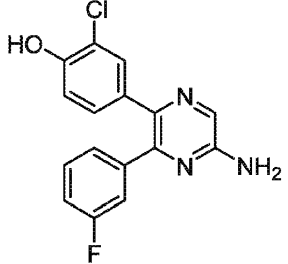
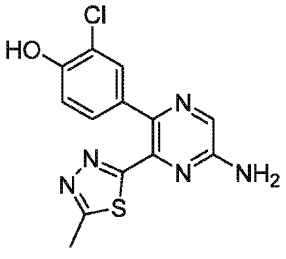
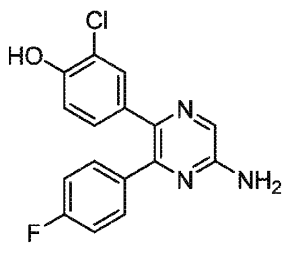
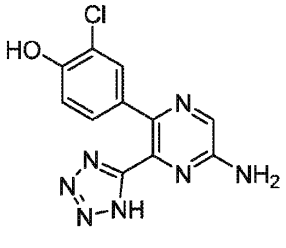
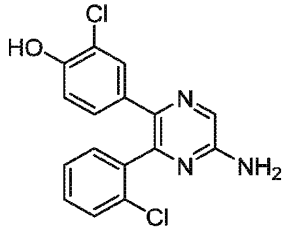
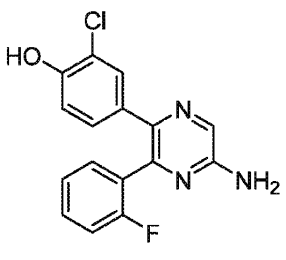
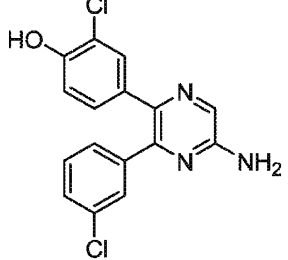
[0398]

1.105		1.109	
1.106		1.110	
1.107		1.111	
1.108		1.112	

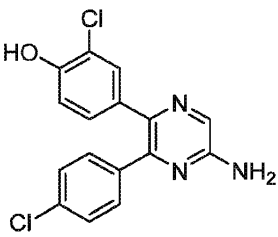
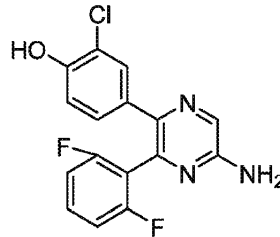
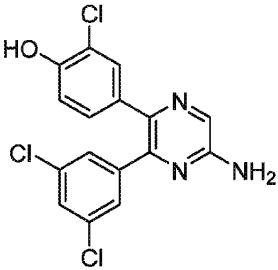
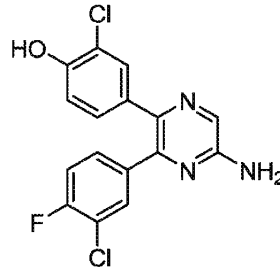
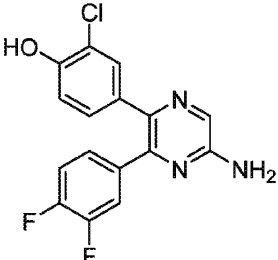
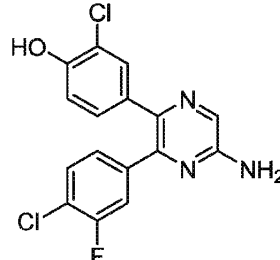
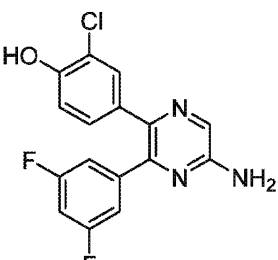
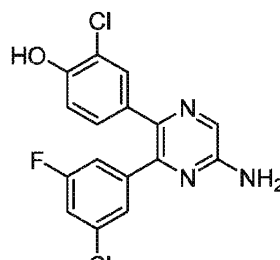
[0399]

1.113		1.117	
1.114		1.118	
1.115		1.119	
1.116		1.120	

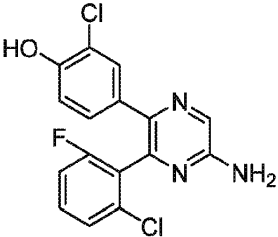
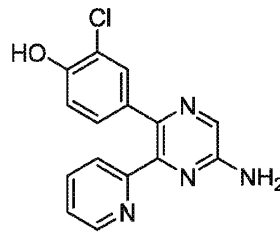
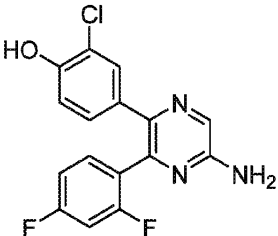
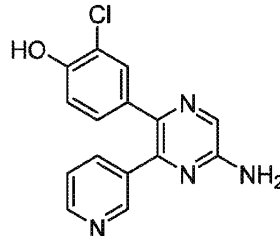
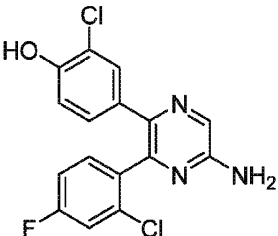
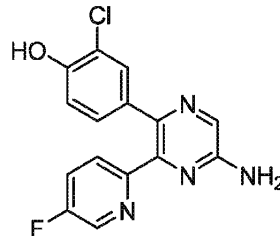
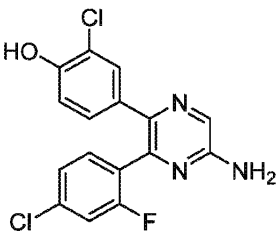
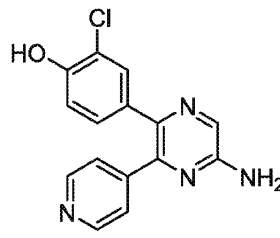
[0400]

1.121		1.125	
1.122		1.126	
1.123		1.127	
1.124		1.128	

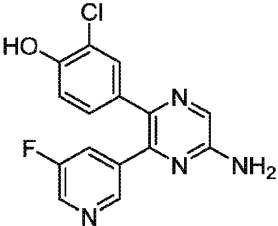
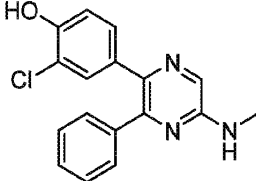
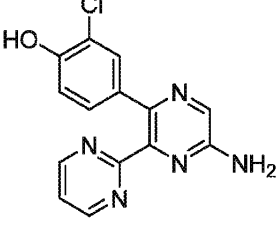
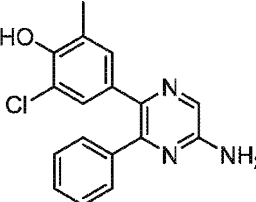
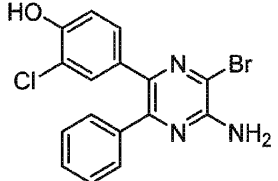
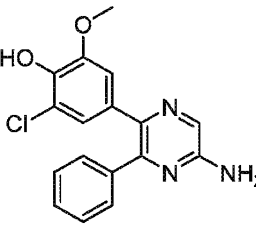
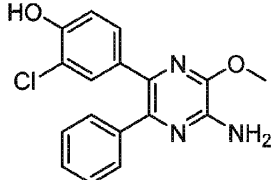
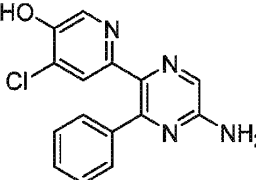
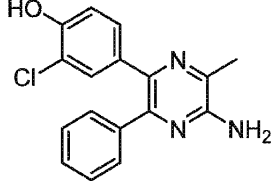
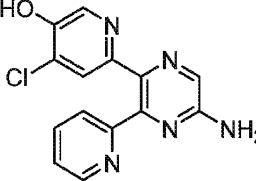
[0401]

1.129		1.133	
1.130		1.134	
1.131		1.135	
1.132		1.136	

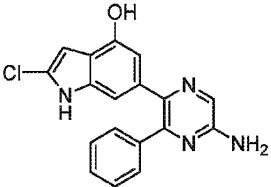
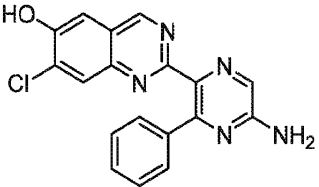
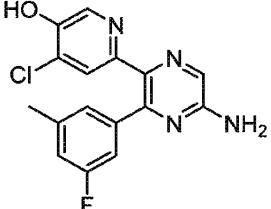
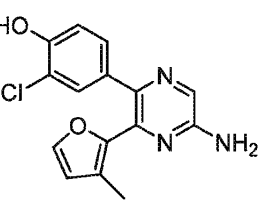
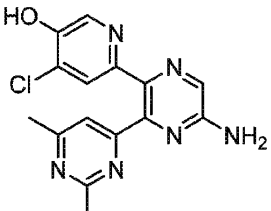
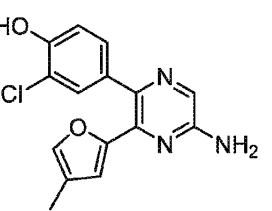
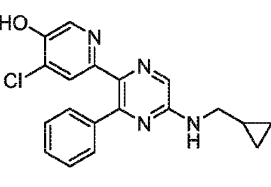
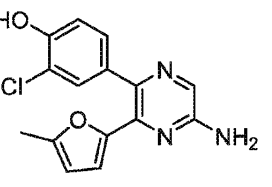
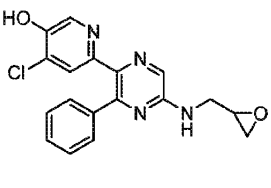
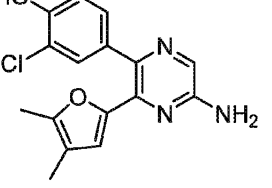
[0402]

1.137		1.141	
1.138		1.142	
1.139		1.143	
1.140		1.144	

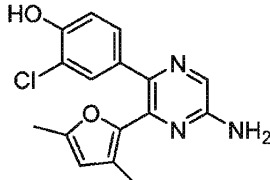
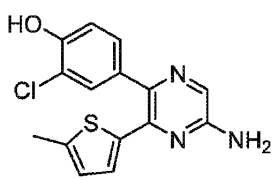
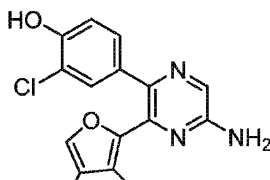
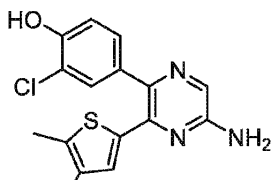
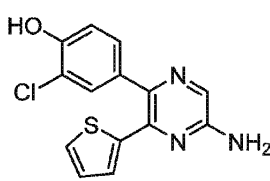
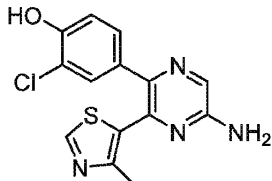
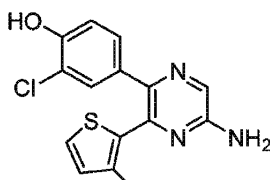
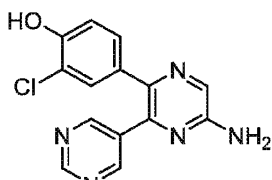
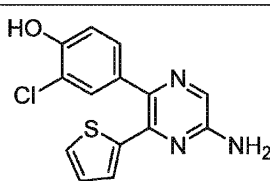
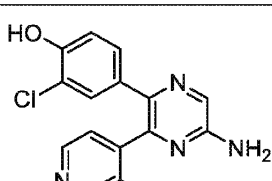
[0403]

1.145		1.150	
1.146		1.151	
1.147		1.152	
1.148		1.153	
1.149		1.154	

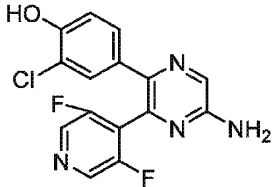
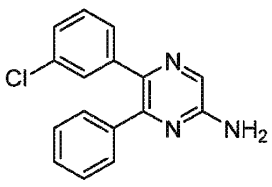
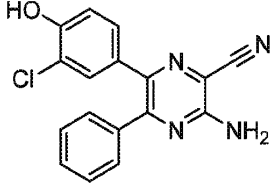
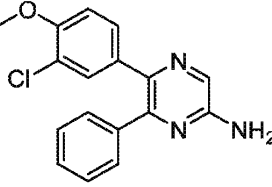
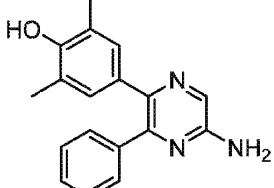
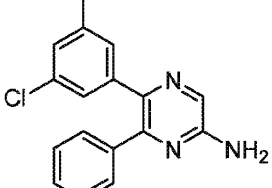
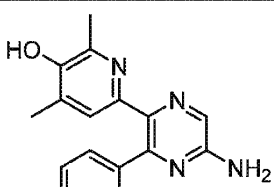
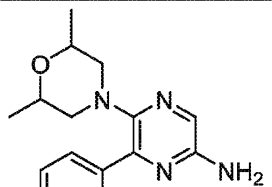
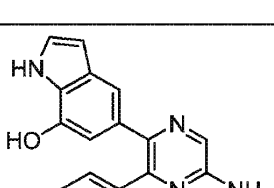
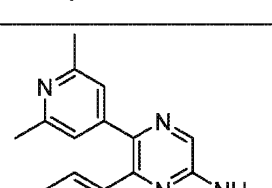
[0404]

1.155		1.160	
1.156		1.161	
1.157		1.162	
1.158		1.163	
1.159		1.164	

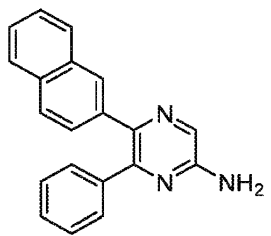
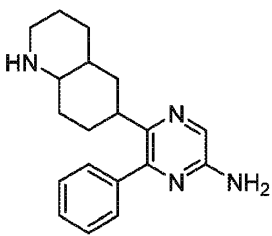
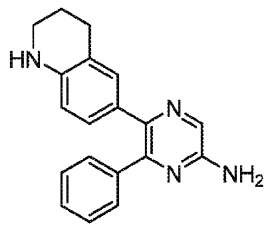
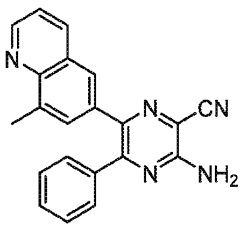
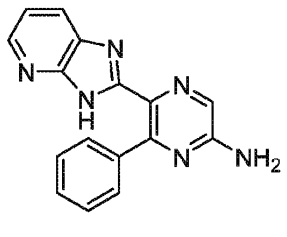
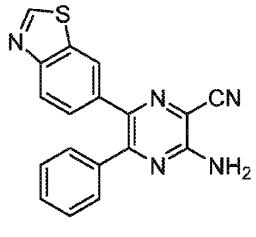
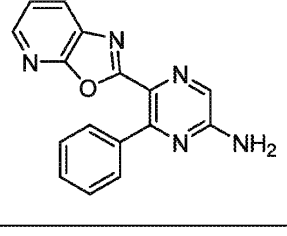
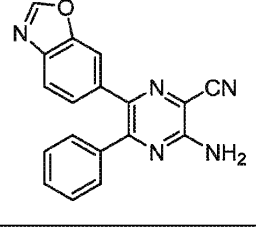
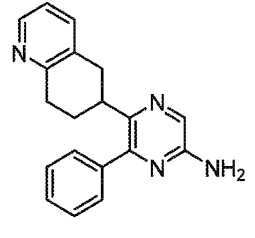
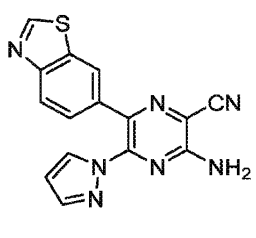
[0405]

1.165		1.170	
1.166		1.171	
1.167		1.172	
1.168		1.173	
1.169		1.174	

[0406]

1.175		1.180	
1.176		1.181	
1.177		1.182	
1.178		1.183	
1.179		1.184	

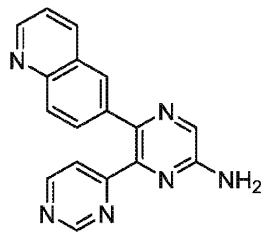
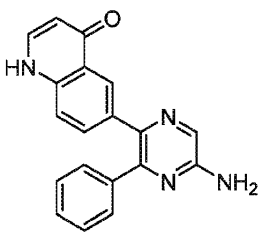
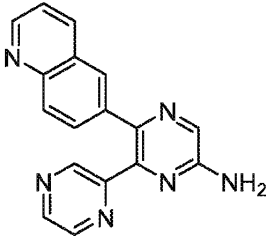
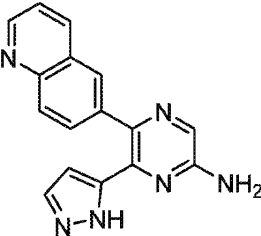
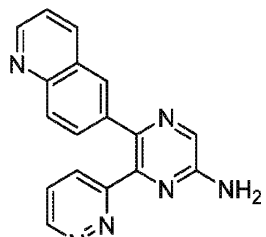
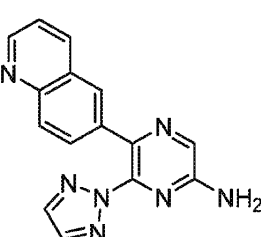
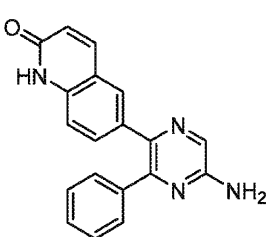
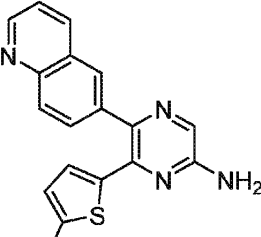
[0407]

1.185		1.190	
1.186		1.191	
1.187		1.192	
1.188		1.193	
1.189		1.194	

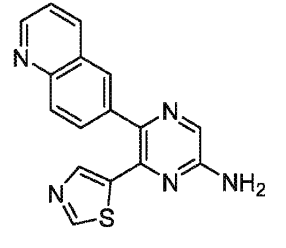
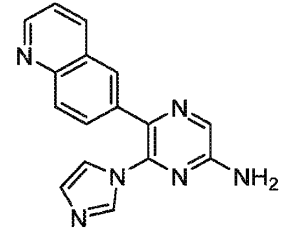
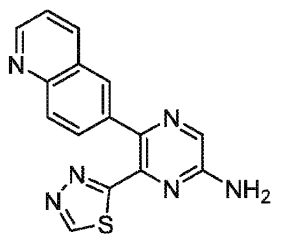
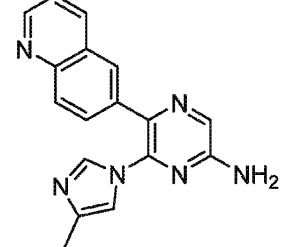
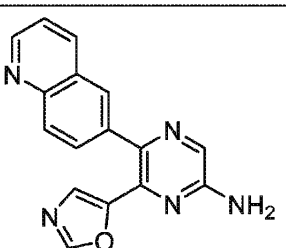
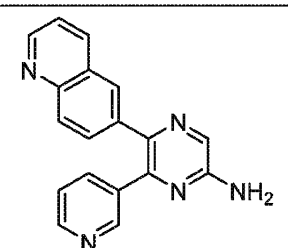
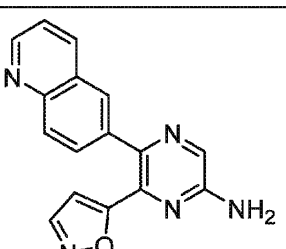
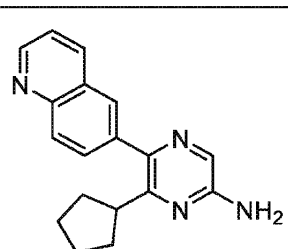
[0408]

1.195		1.199	
1.196		1.200	
1.197		1.201	
1.198		1.202	

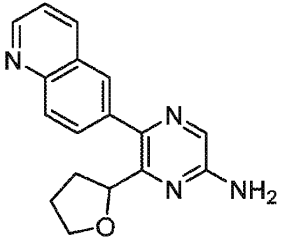
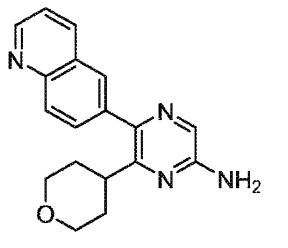
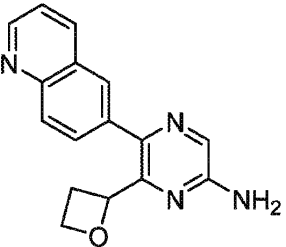
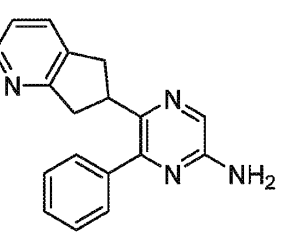
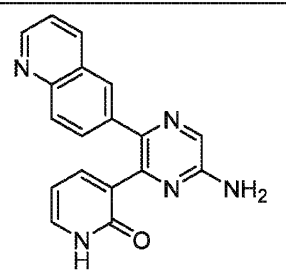
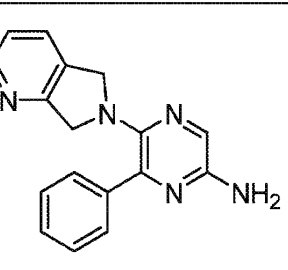
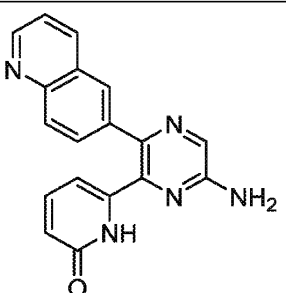
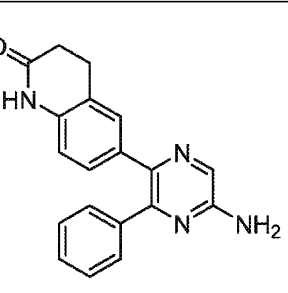
[0409]

1.203		1.207	
1.204		1.208	
1.205		1.209	
1.206		1.210	

[0410]

1.211		1.215	
1.212		1.216	
1.213		1.217	
1.214		1.218	

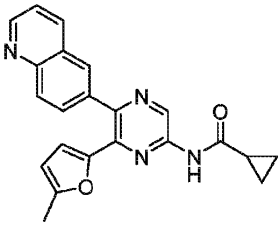
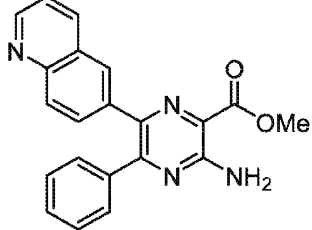
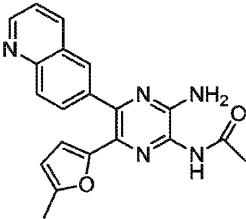
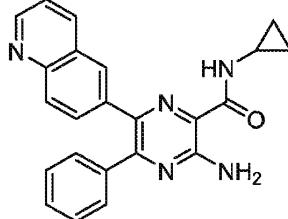
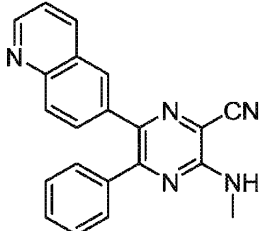
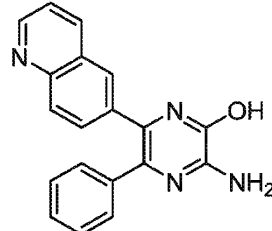
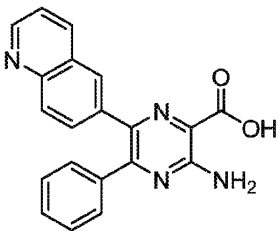
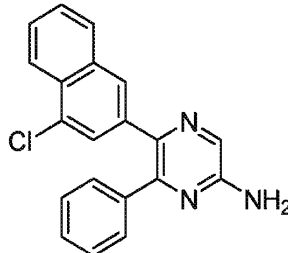
[0411]

1.219		1.223	
1.220		1.224	
1.221		1.225	
1.222		1.226	

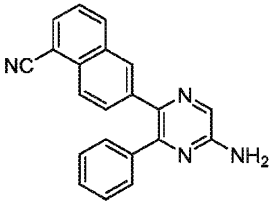
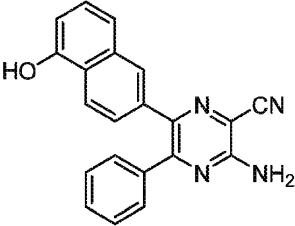
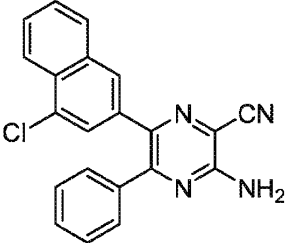
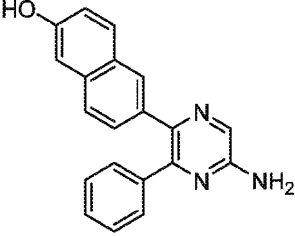
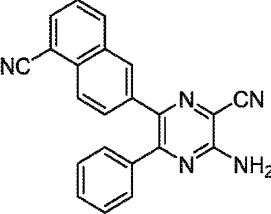
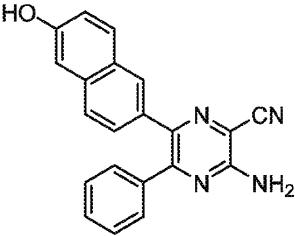
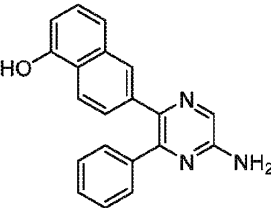
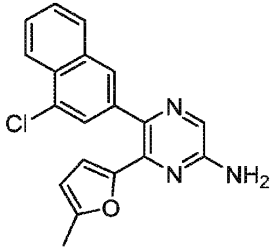
[0412]

1.227		1.231	
1.228		1.232	
1.229		1.233	
1.230		1.234	

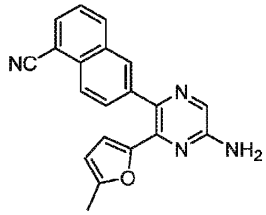
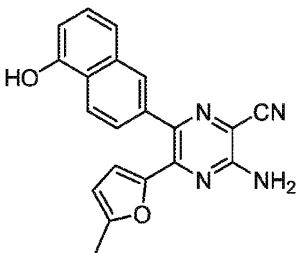
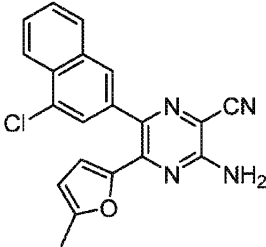
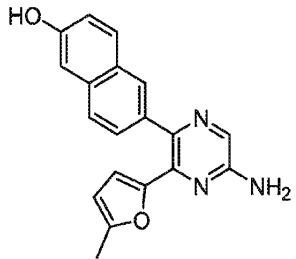
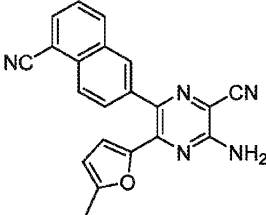
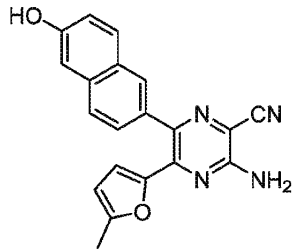
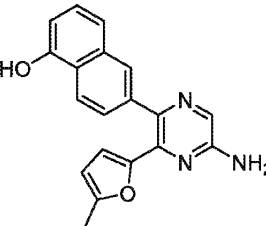
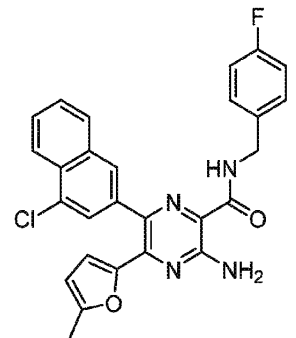
[0413]

1.235		1.239	
1.236		1.240	
1.237		1.241	
1.238		1.242	

[0414]

1.243		1.247	
1.244		1.248	
1.245		1.249	
1.246		1.250	

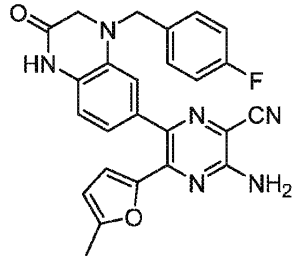
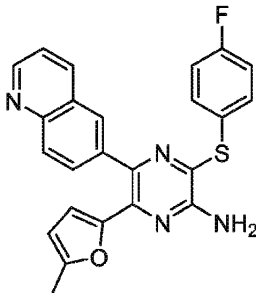
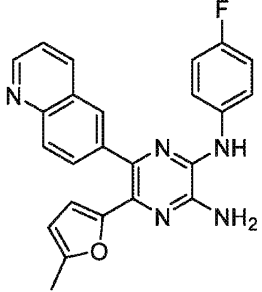
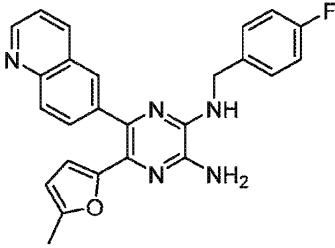
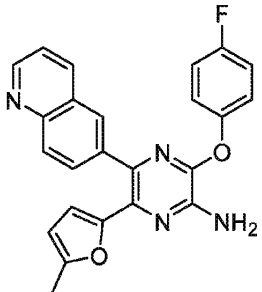
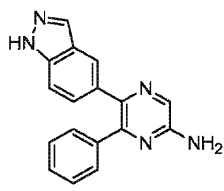
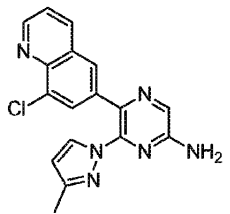
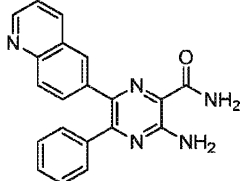
[0415]

1.251		1.255	
1.252		1.256	
1.253		1.257	
1.254		1.258	

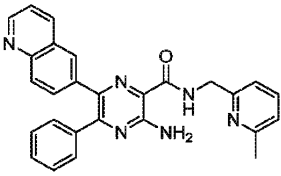
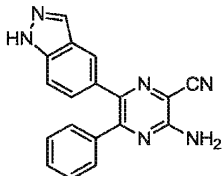
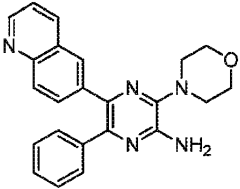
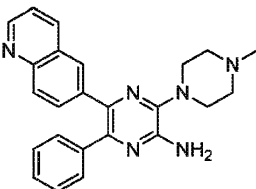
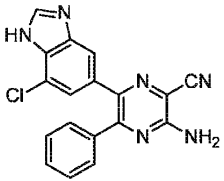
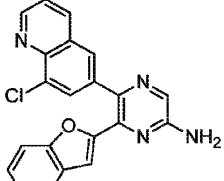
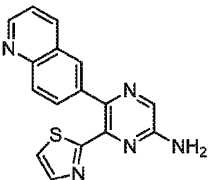
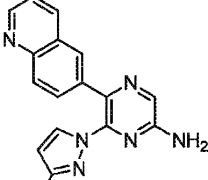
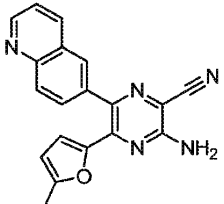
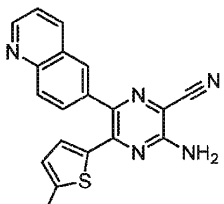
[0416]

1.259		1.262	
1.260		1.263	
1.261		1.264	

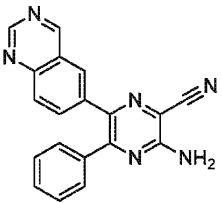
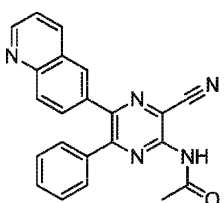
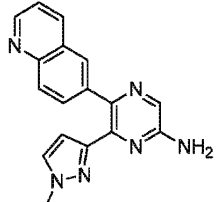
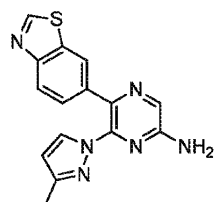
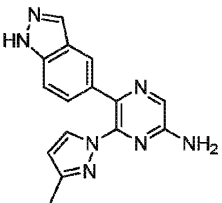
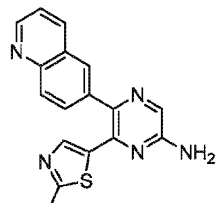
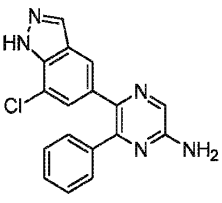
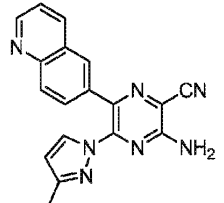
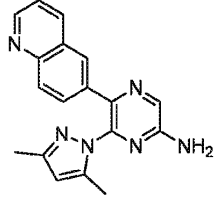
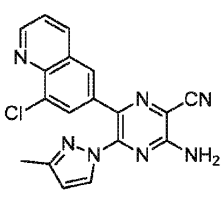
[0417]

1.265		1.268	
1.266		1.269	
1.267		1.270	
1.271		1.272	

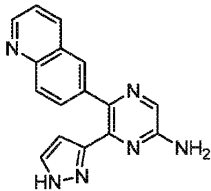
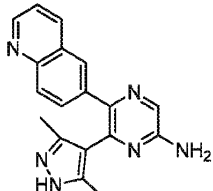
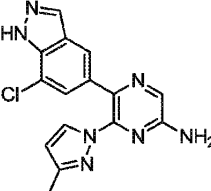
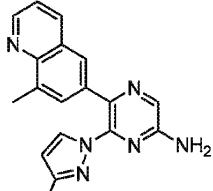
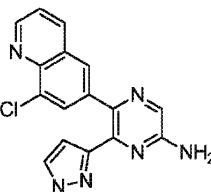
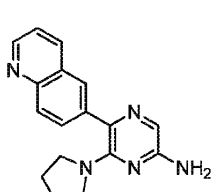
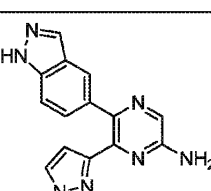
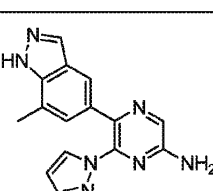
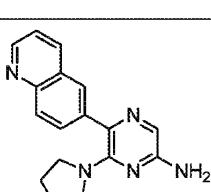
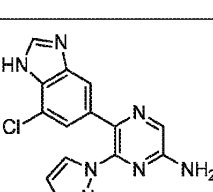
[0418]

1.273		1.274	
1.275		1.276	
1.277		1.278	
1.279		1.280	
1.281		1.282	

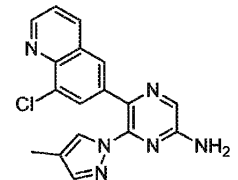
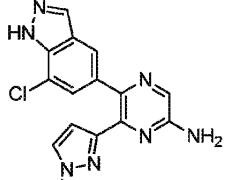
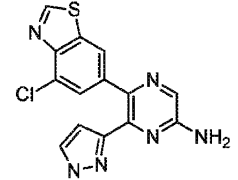
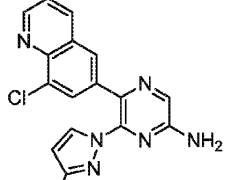
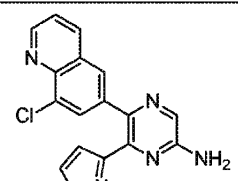
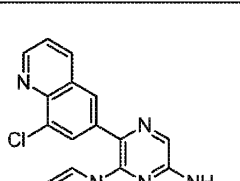
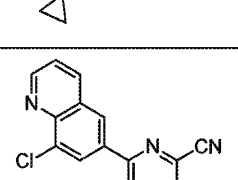
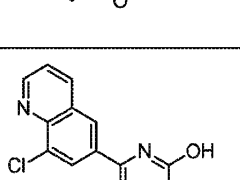
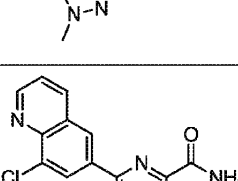
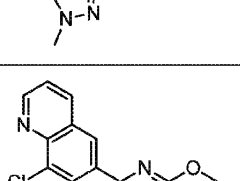
[0419]

1.283		1.284	
1.285		1.286	
1.287		1.288	
1.289		1.290	
1.291		1.292	

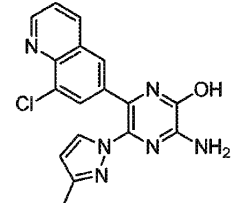
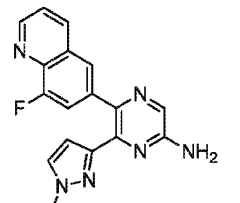
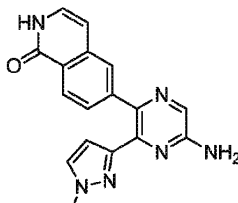
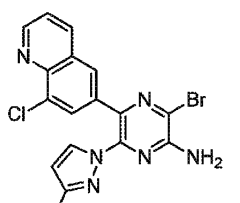
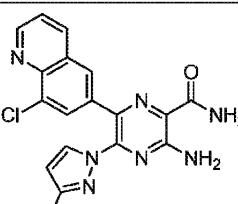
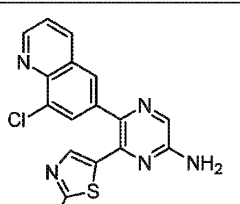
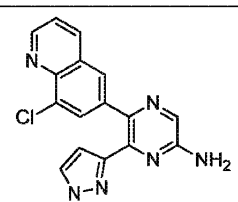
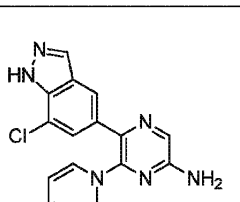
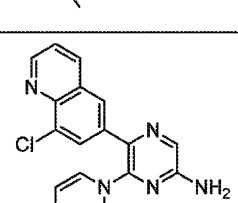
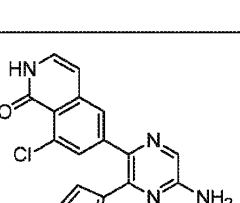
[0420]

1.293		1.294	
1.295		1.296	
1.297		1.298	
1.299		1.300	
1.301		1.302	

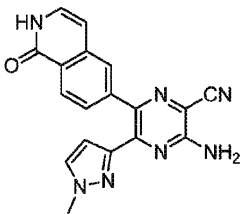
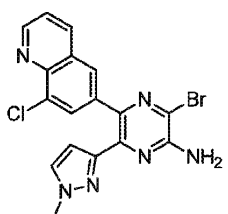
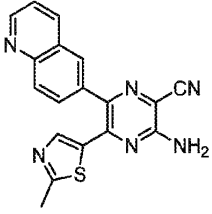
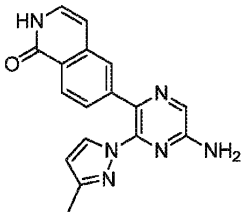
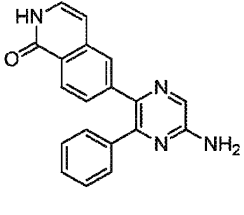
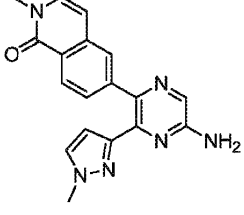
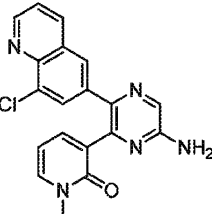
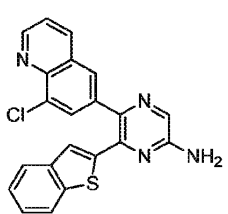
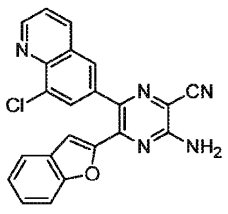
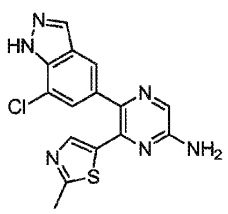
[0421]

1.303		1.304	
1.305		1.306	
1.307		1.308	
1.309		1.310	
1.311		1.312	

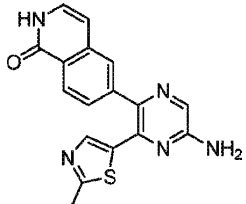
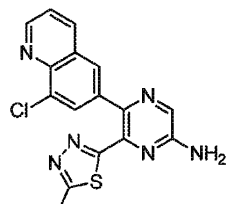
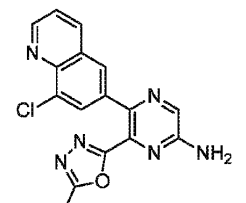
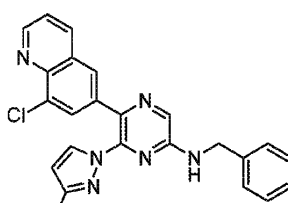
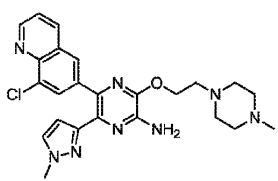
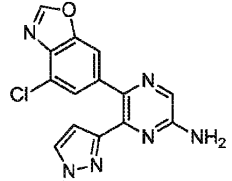
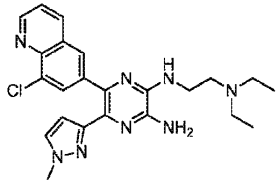
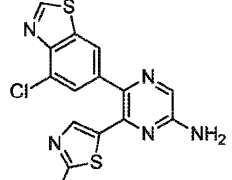
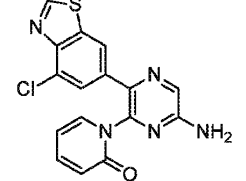
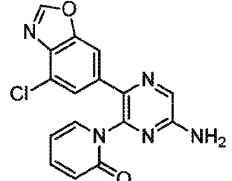
[0422]

1.313		1.314	
1.315		1.316	
1.317		1.318	
1.319		1.320	
1.321		1.322	

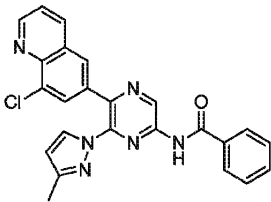
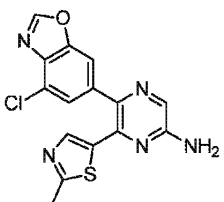
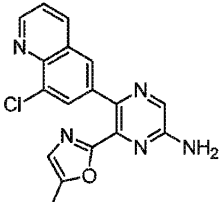
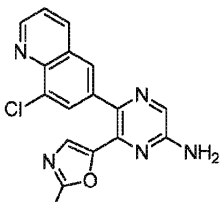
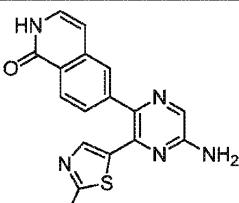
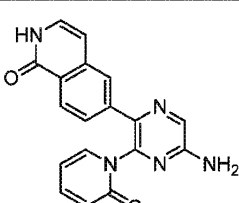
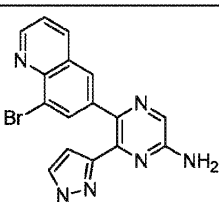
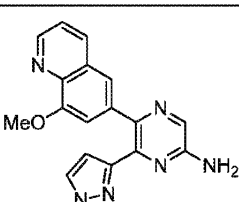
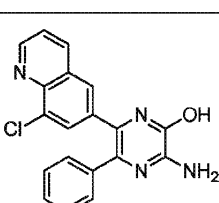
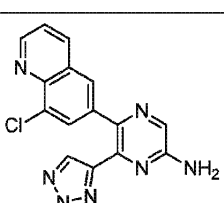
[0423]

1.323		1.324	
1.325		1.326	
1.327		1.328	
1.329		1.330	
1.331		1.332	

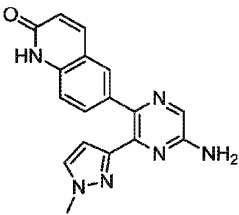
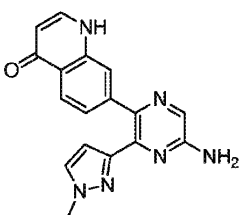
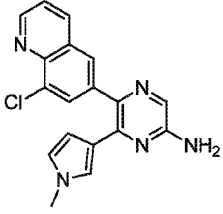
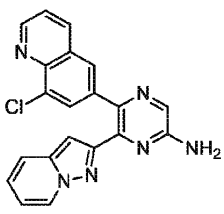
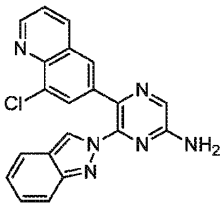
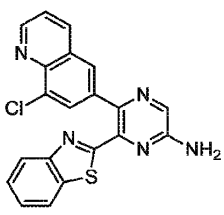
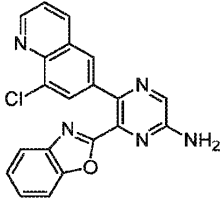
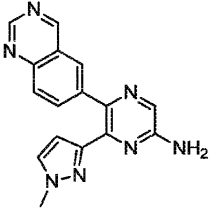
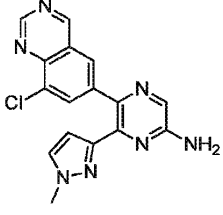
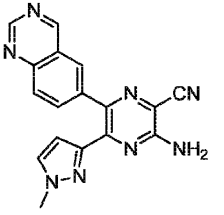
[0424]

1.333		1.334	
1.335		1.336	
1.337		1.338	
1.339		1.340	
1.341		1.342	

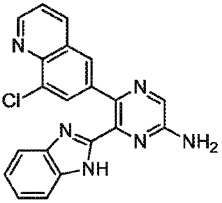
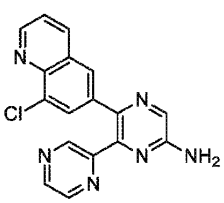
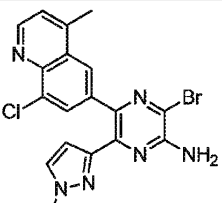
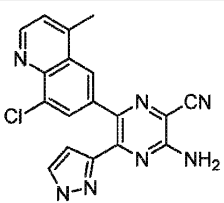
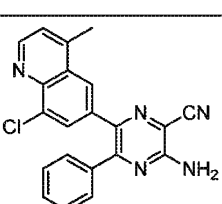
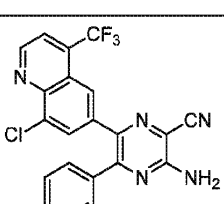
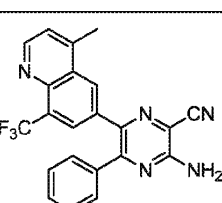
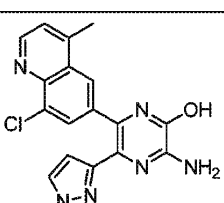
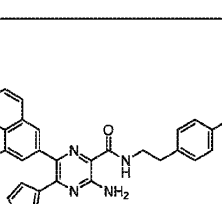
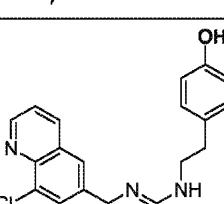
[0425]

1.343		1.344	
1.345		1.346	
1.347		1.348	
1.349		1.350	
1.351		1.352	

[0426]

1.353		1.354	
1.355		1.356	
1.357		1.358	
1.359		1.360	
1.361		1.362	

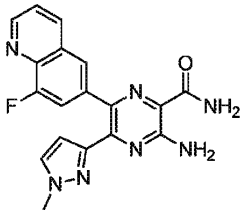
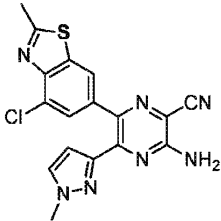
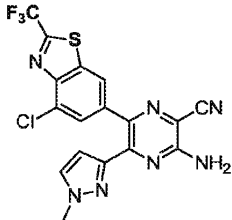
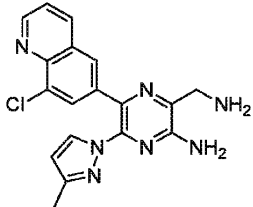
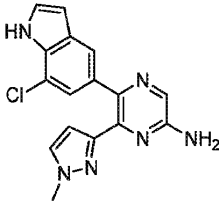
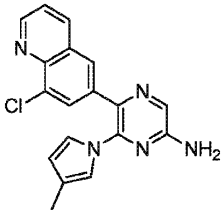
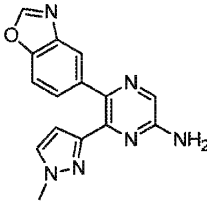
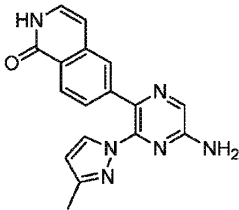
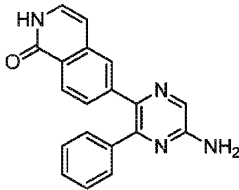
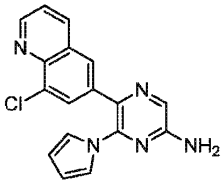
[0427]

1.363		1.364	
1.365		1.366	
1.367		1.368	
1.369		1.370	
1.371		1.372	

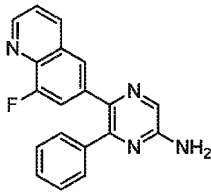
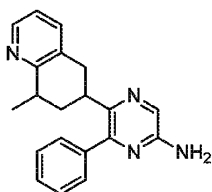
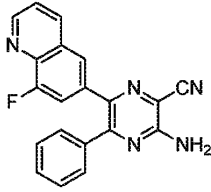
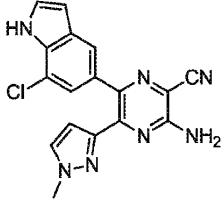
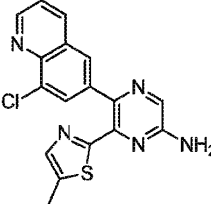
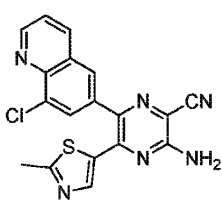
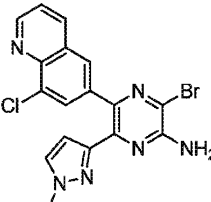
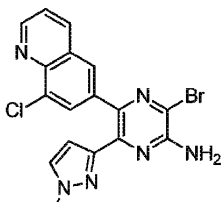
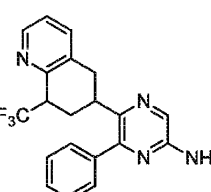
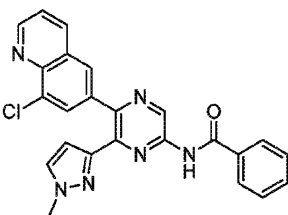
[0428]

1.373		1.374	
1.375		1.376	
1.377		1.378	
1.379		1.380	

[0429]

1.381		1.382	
1.383		1.384	
1.385		1.386	
1.387		1.388	
1.389		1.390	

[0430]

1.391		1.392	
1.393		1.394	
1.395		1.396	
1.397		1.398	
1.399		1.400	

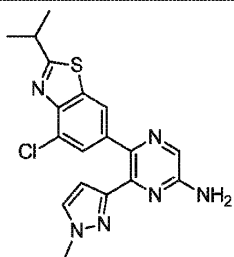
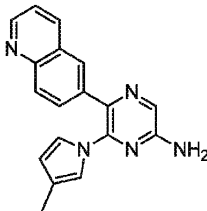
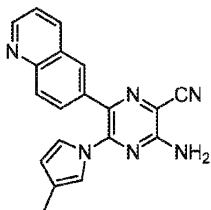
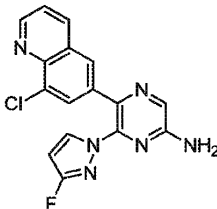
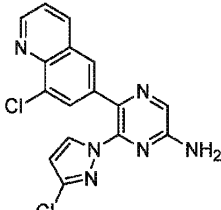
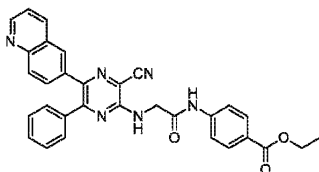
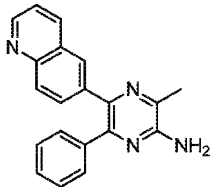
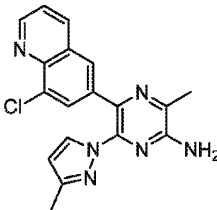
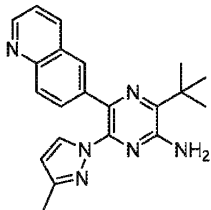
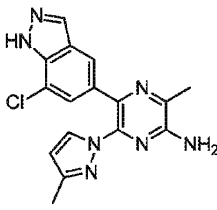
[0431]

1.401		1.402	
1.403		1.404	
1.405		1.406	
1.407		1.408	
1.409		1.410	

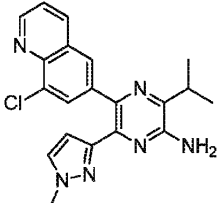
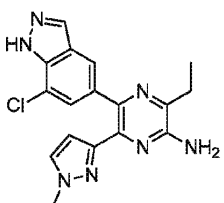
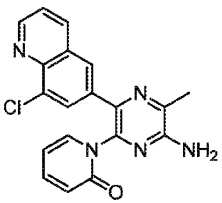
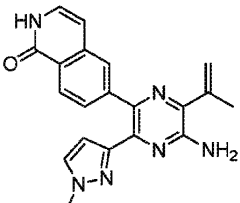
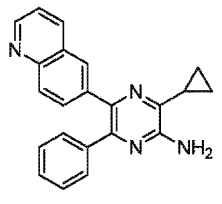
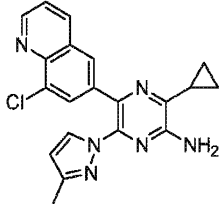
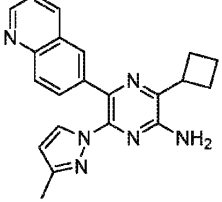
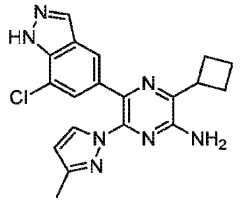
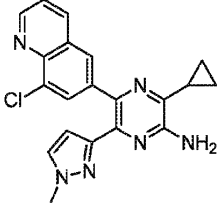
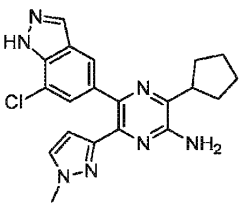
[0432]

1.411		1.412	
1.413		1.414	
1.415		1.416	
1.417		1.418	
1.419		1.420	

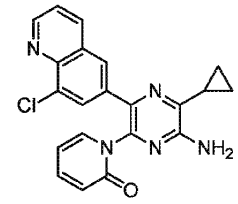
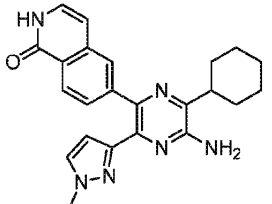
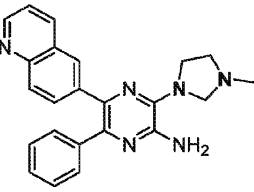
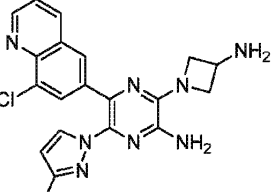
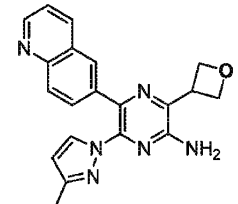
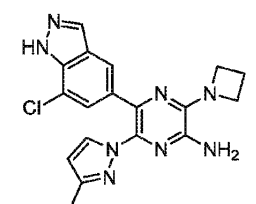
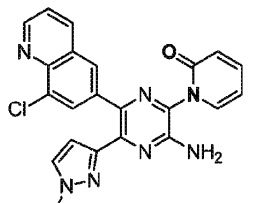
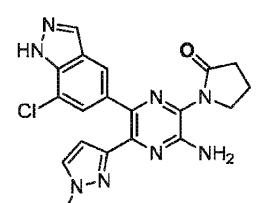
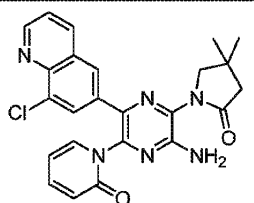
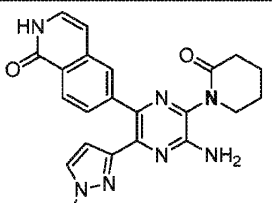
[0433]

1.421		1.422	
1.423		1.424	
1.425		1.426	
1.427		1.428	
1.429		1.430	

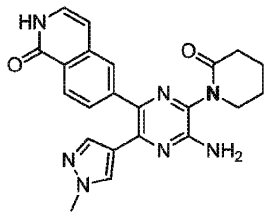
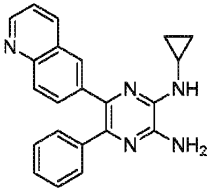
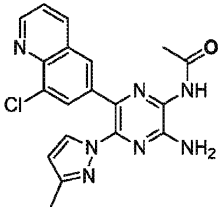
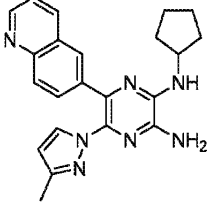
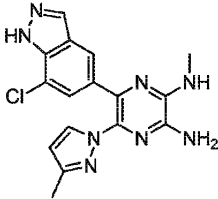
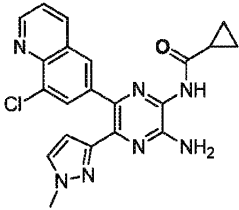
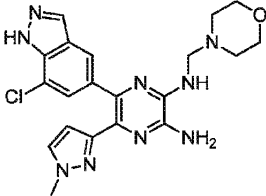
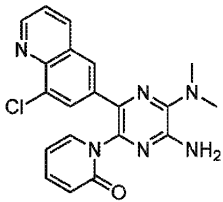
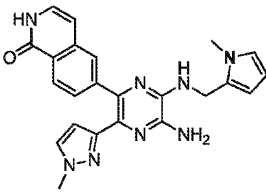
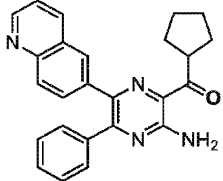
[0434]

1.431		1.432	
1.433		1.434	
1.435		1.436	
1.437		1.438	
1.439		1.440	

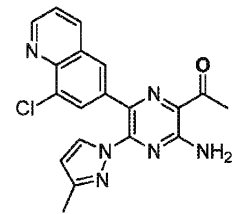
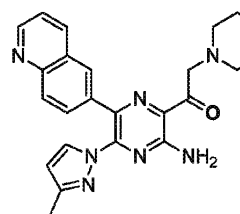
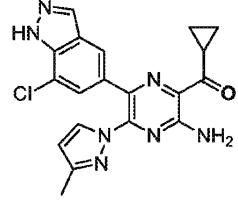
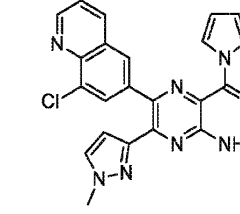
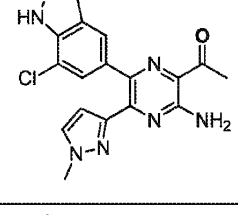
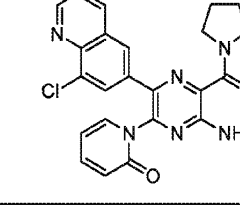
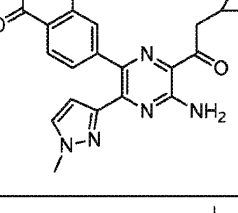
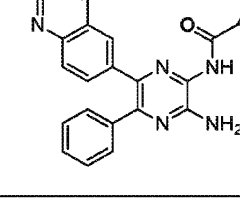
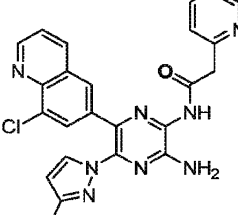
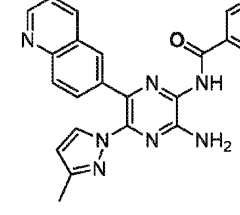
[0435]

1.441		1.442	
1.443		1.444	
1.445		1.446	
1.447		1.448	
1.449		1.450	

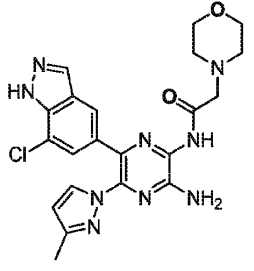
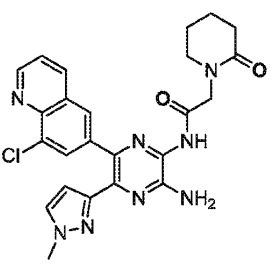
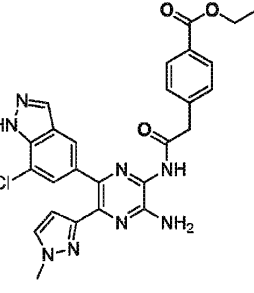
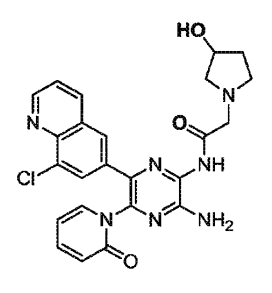
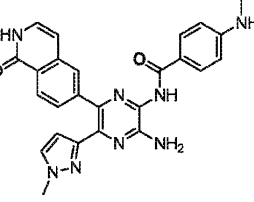
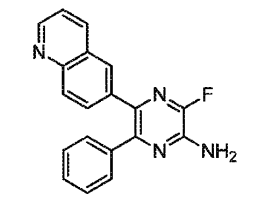
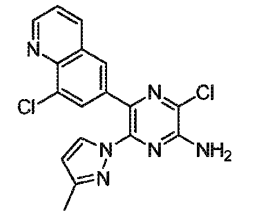
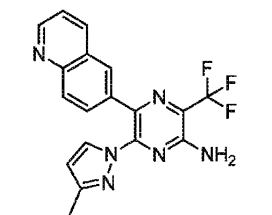
[0436]

1.451		1.452	
1.453		1.454	
1.455		1.456	
1.457		1.458	
1.459		1.460	

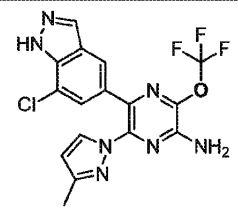
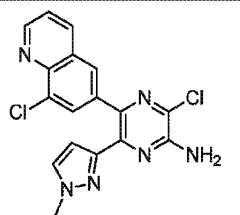
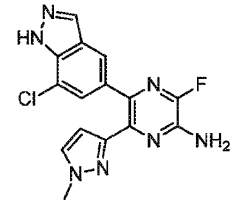
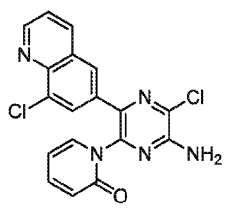
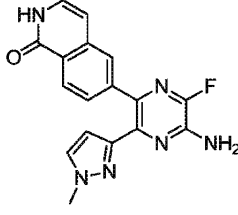
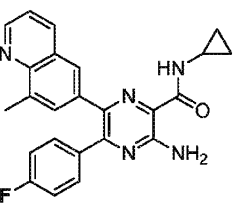
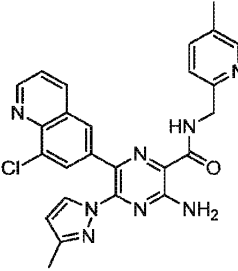
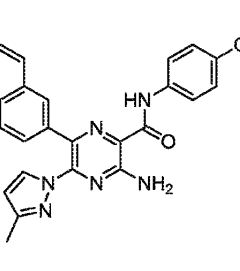
[0437]

1.461		1.462	
1.463		1.464	
1.465		1.466	
1.467		1.468	
1.469		1.470	

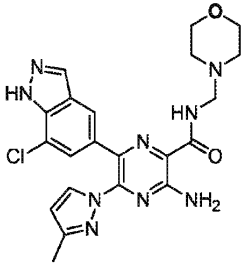
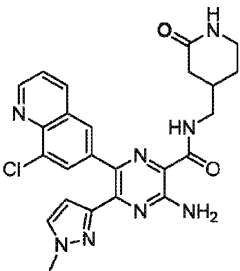
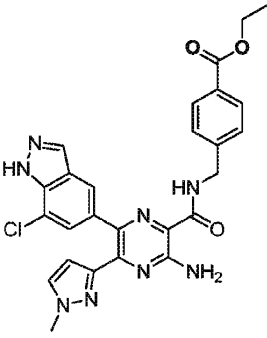
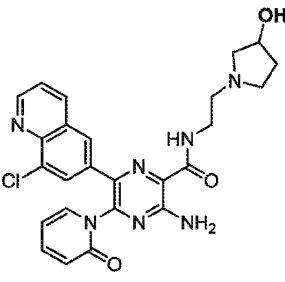
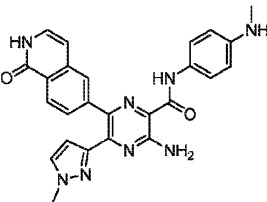
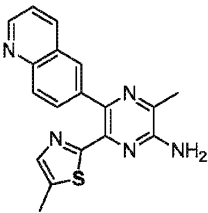
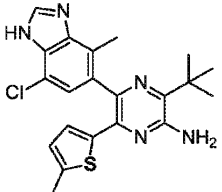
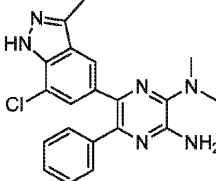
[0438]

1.471		1.472	
1.473		1.474	
1.475		1.476	
1.477		1.478	

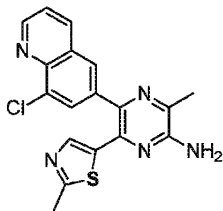
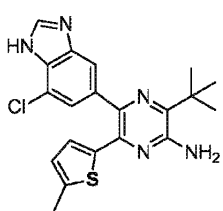
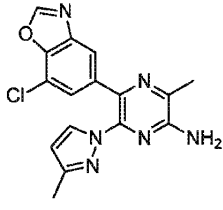
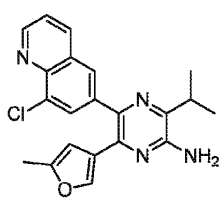
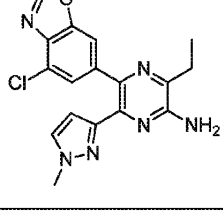
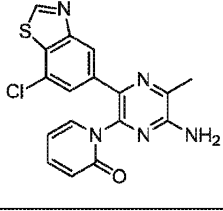
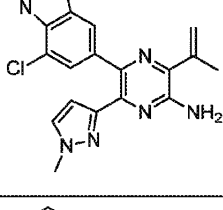
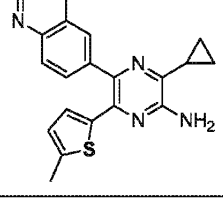
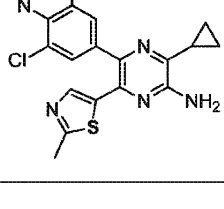
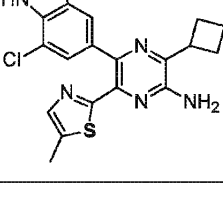
[0439]

1.479		1.480	
1.481		1.482	
1.483		1.484	
1.485		1.486	

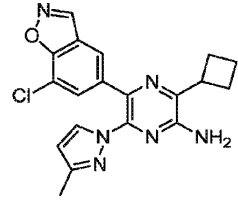
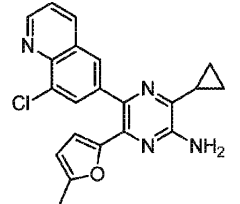
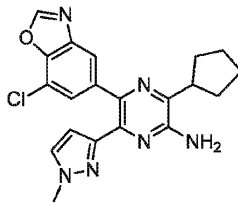
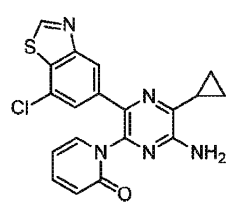
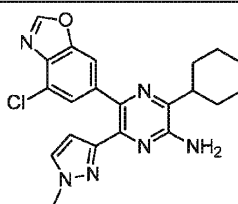
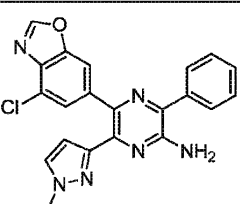
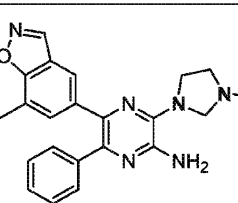
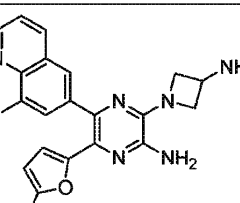
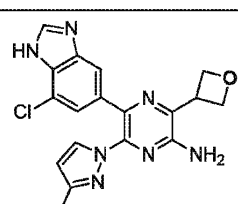
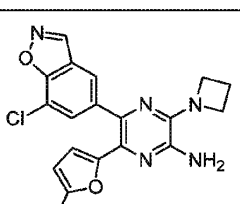
[0440]

1.487		1.488	
1.489		1.490	
1.491		1.492	
1.493		1.494	

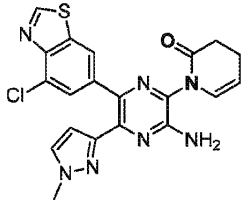
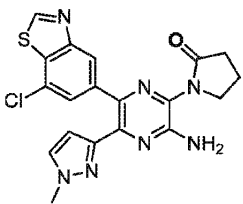
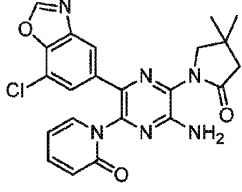
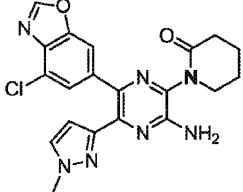
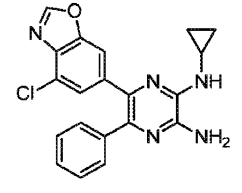
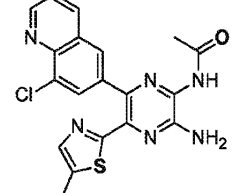
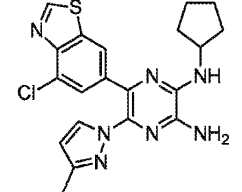
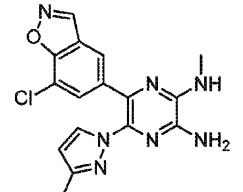
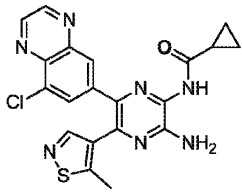
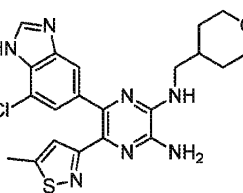
[0441]

1.495		1.496	
1.497		1.498	
1.499		1.500	
1.501		1.502	
1.503		1.504	

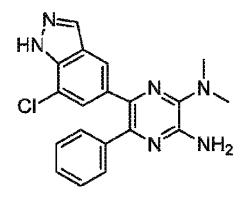
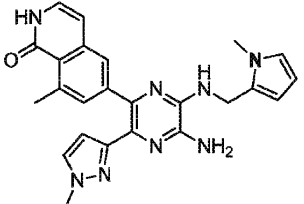
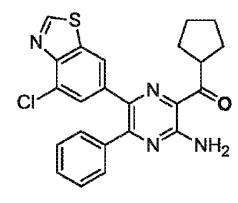
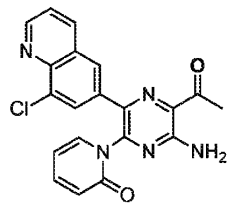
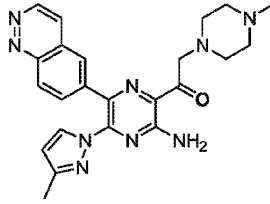
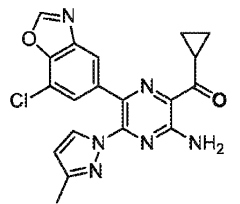
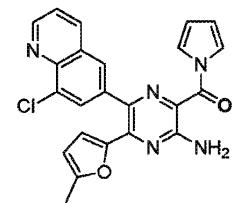
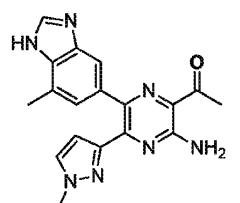
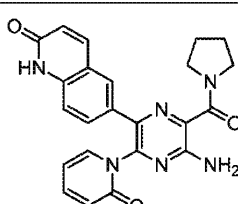
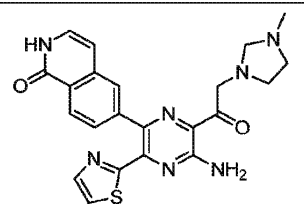
[0442]

1.505		1.506	
1.507		1.508	
1.509		1.510	
1.511		1.512	
1.513		1.514	

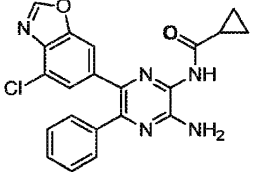
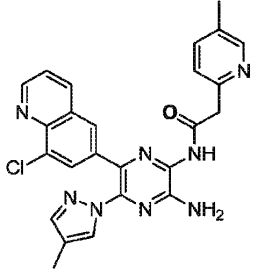
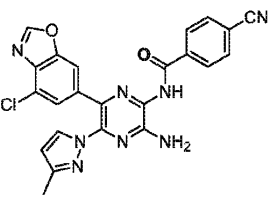
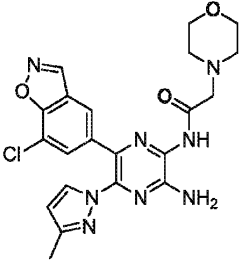
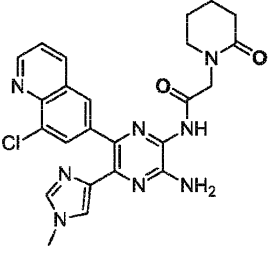
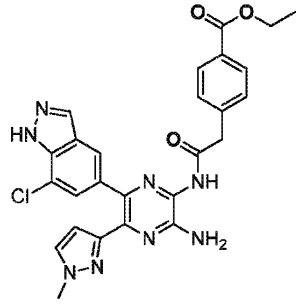
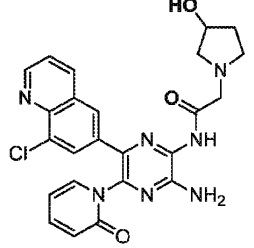
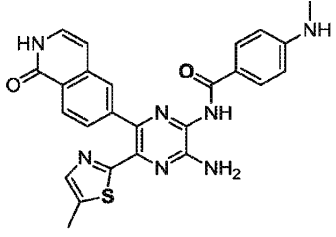
[0443]

1.515		1.516	
1.517		1.518	
1.519		1.520	
1.521		1.522	
1.523		1.524	

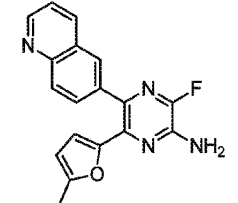
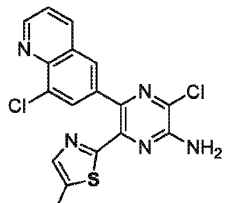
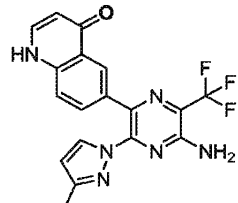
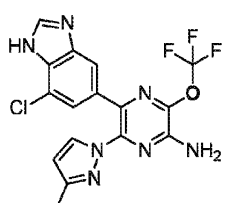
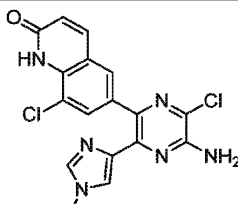
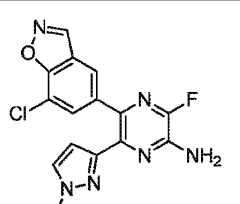
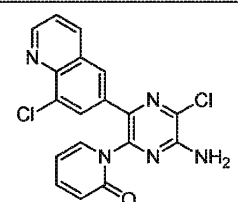
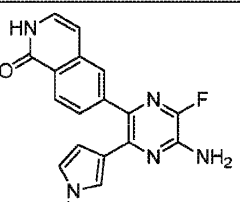
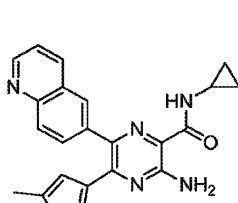
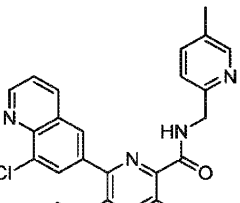
[0444]

1.525		1.526	
1.527		1.528	
1.529		1.530	
1.531		1.532	
1.533		1.534	

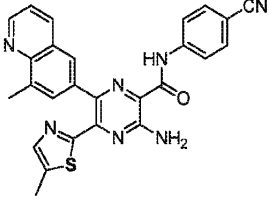
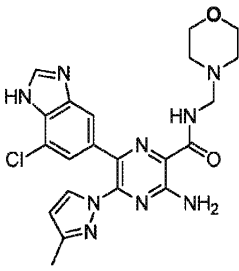
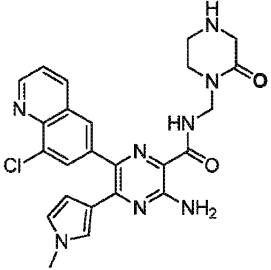
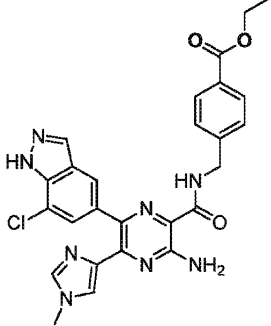
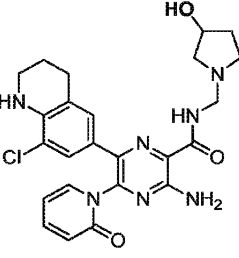
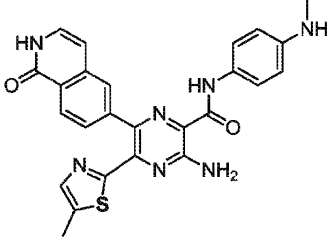
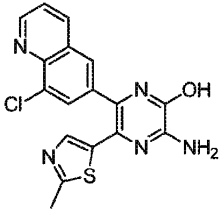
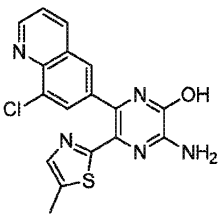
[0445]

1.535		1.536	
1.537		1.538	
1.539		1.540	
1.541		1.542	

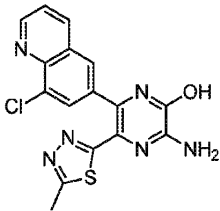
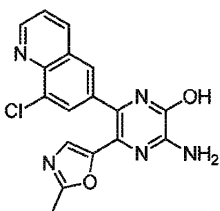
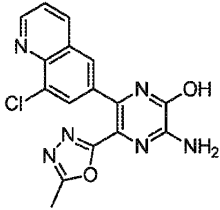
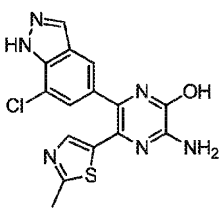
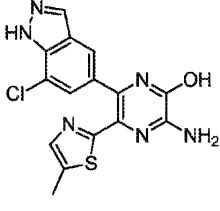
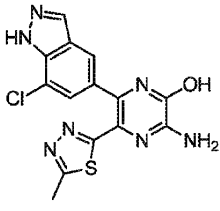
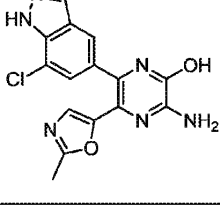
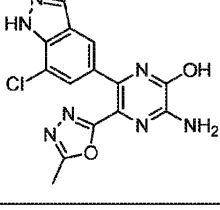
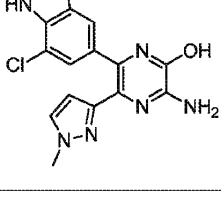
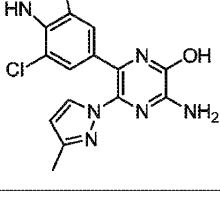
[0446]

1.543		1.544	
1.545		1.546	
1.547		1.548	
1.549		1.550	
1.551		1.552	

[0447]

1.553		1.554	
1.555		1.556	
1.557		1.558	
1.559		1.560	

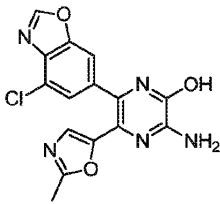
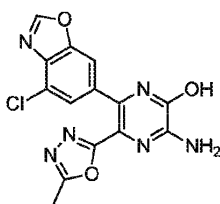
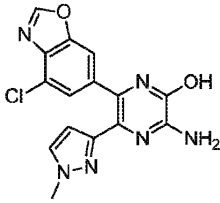
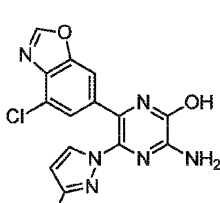
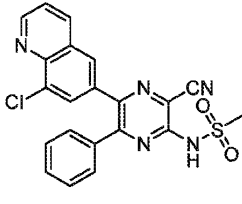
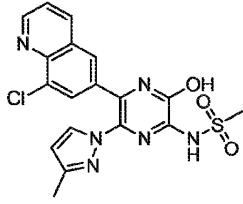
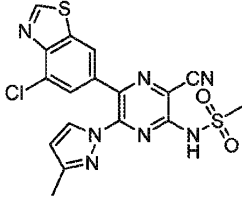
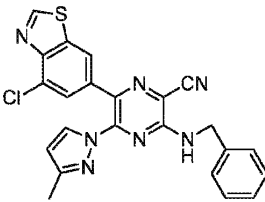
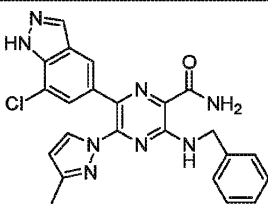
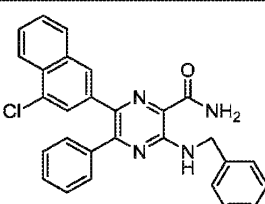
[0448]

1.561		1.562	
1.563		1.564	
1.565		1.566	
1.567		1.568	
1.569		1.570	

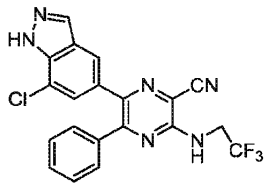
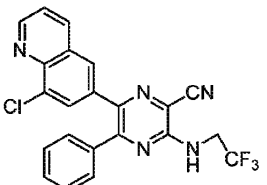
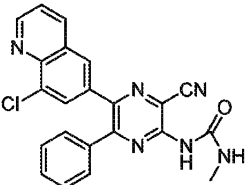
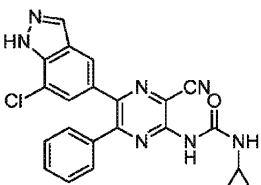
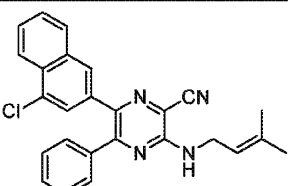
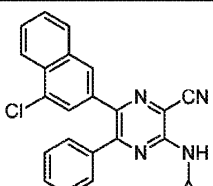
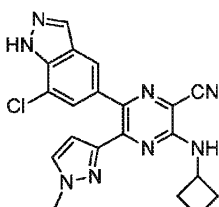
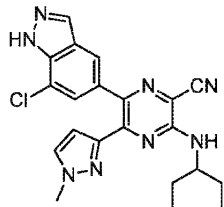
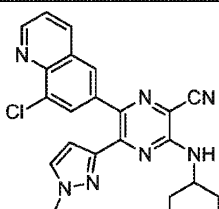
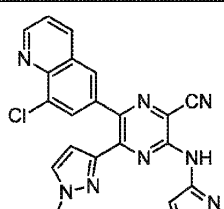
[0449]

1.571		1.572	
1.573		1.574	
1.575		1.576	
1.577		1.578	
1.579		1.580	

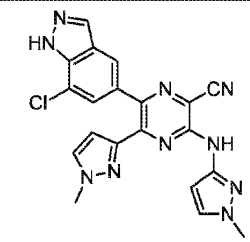
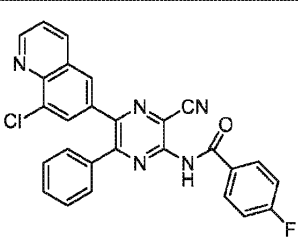
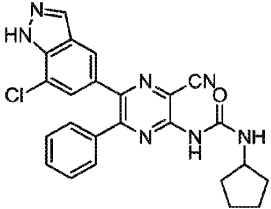
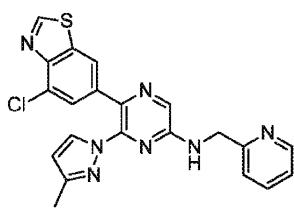
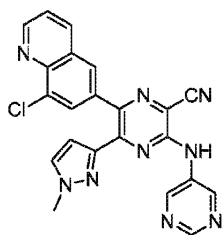
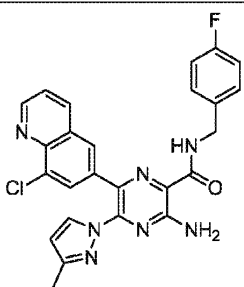
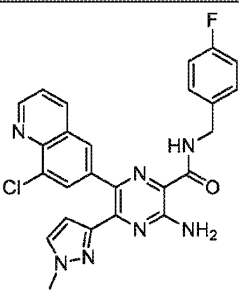
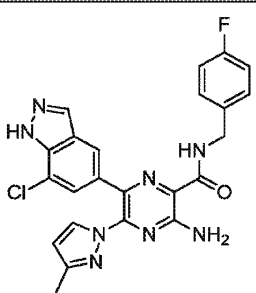
[0450]

1.581		1.582	
1.583		1.584	
1.585		1.586	
1.587		1.588	
1.589		1.590	

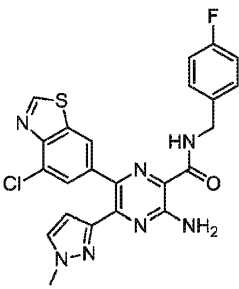
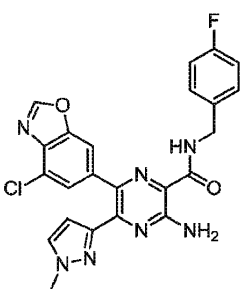
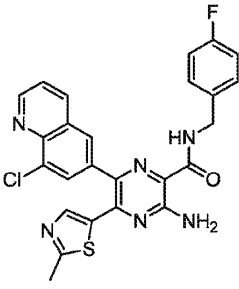
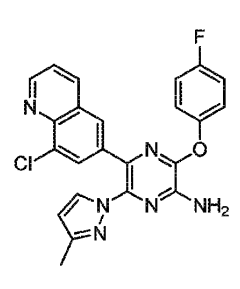
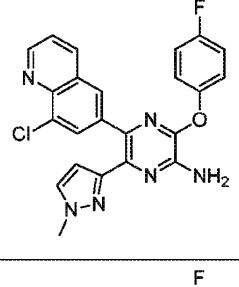
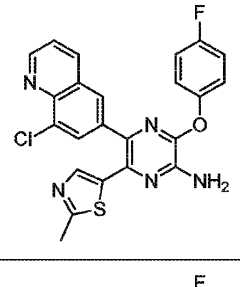
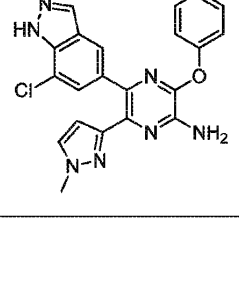
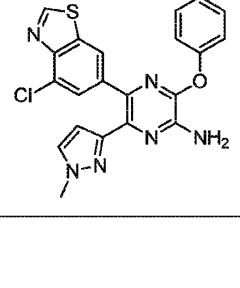
[0451]

1.591		1.592	
1.593		1.594	
1.595		1.596	
1.597		1.598	
1.599		1.600	

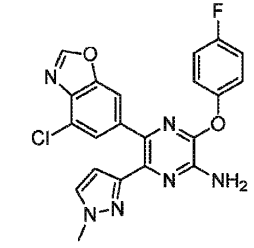
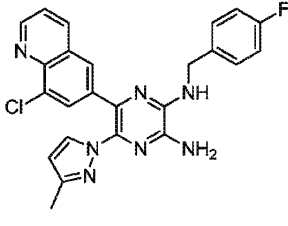
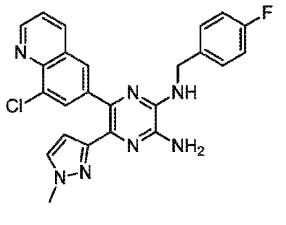
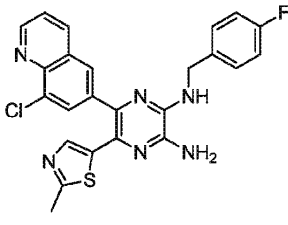
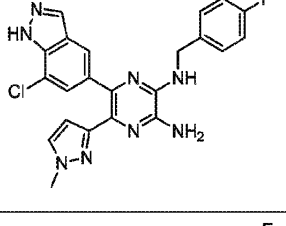
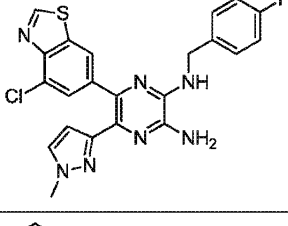
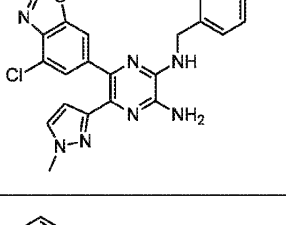
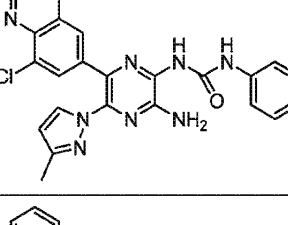
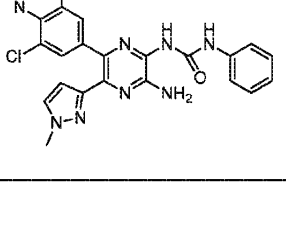
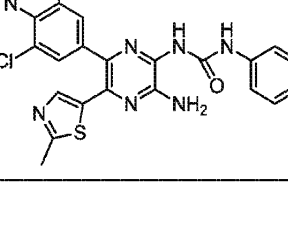
[0452]

1.601		1.602	
1.603		1.604	
1.605		1.606	
1.607		1.608	

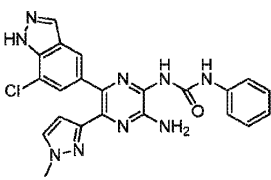
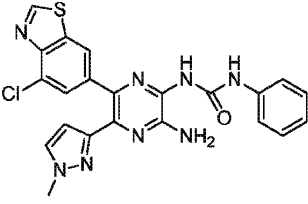
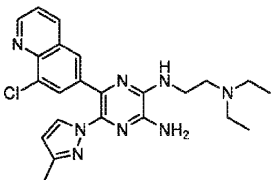
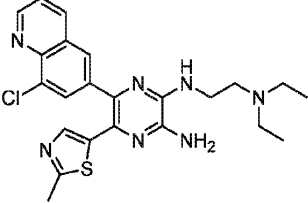
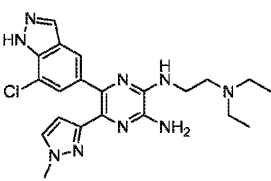
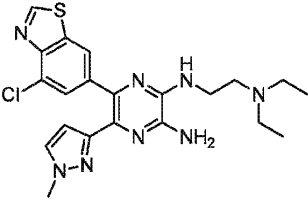
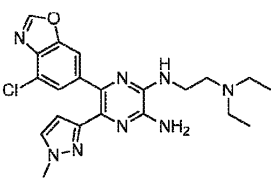
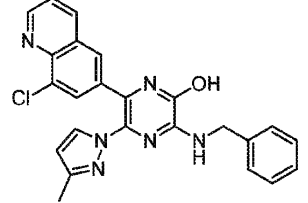
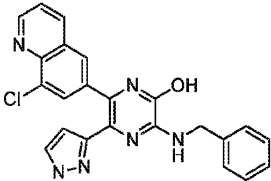
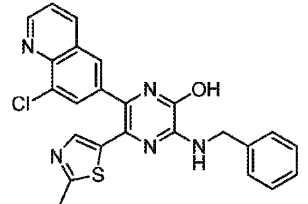
[0453]

1.609		1.610	
1.611		1.612	
1.613		1.614	
1.615		1.616	

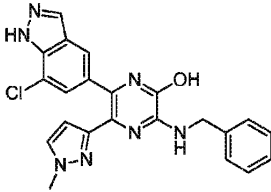
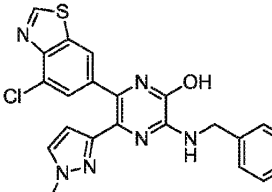
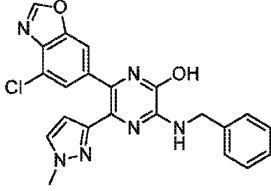
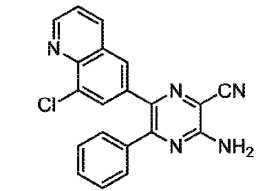
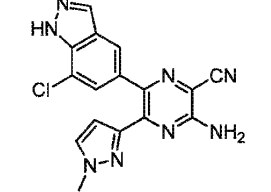
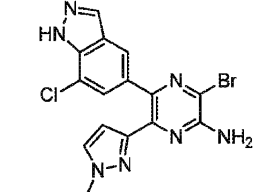
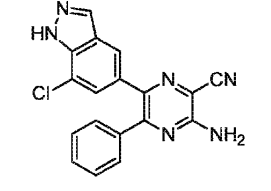
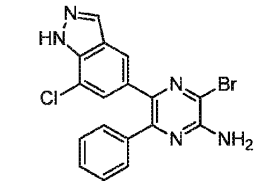
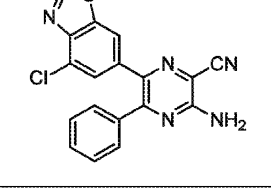
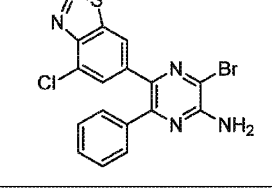
[0454]

1.617		1.618	
1.619		1.620	
1.621		1.622	
1.623		1.624	
1.625		1.626	

[0455]

1.627		1.628	
1.629		1.630	
1.631		1.632	
1.633		1.634	
1.635		1.636	

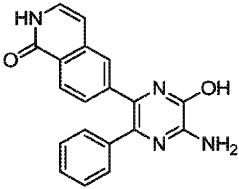
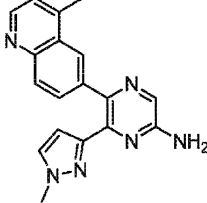
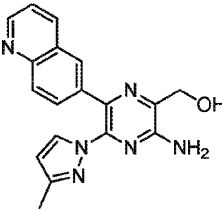
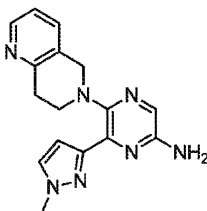
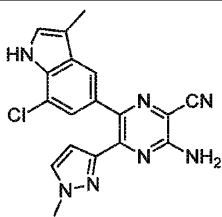
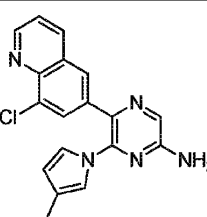
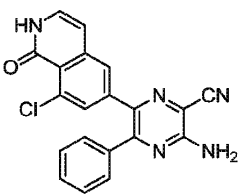
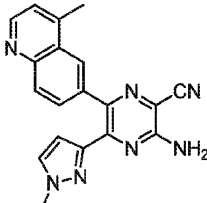
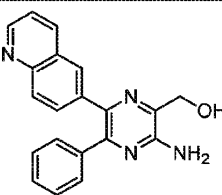
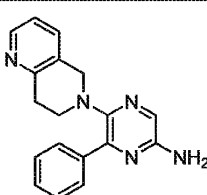
[0456]

1.637		1.638	
1.639		1.640	
1.641		1.642	
1.643		1.644	
1.645		1.646	

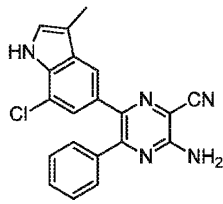
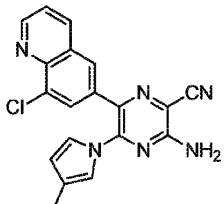
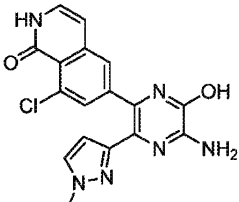
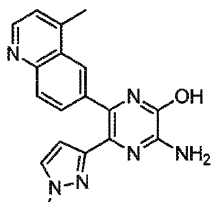
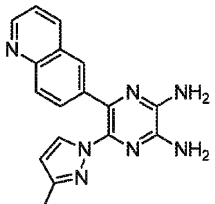
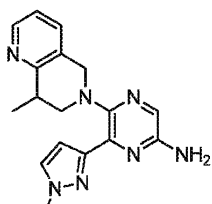
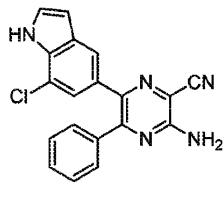
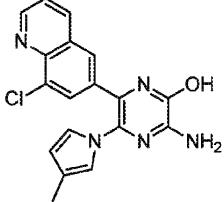
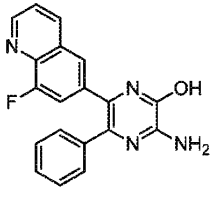
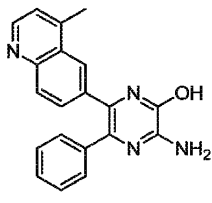
[0457]

1.647		1.648	
1.649		1.650	
1.651		1.652	
1.653		1.654	
1.655		1.656	

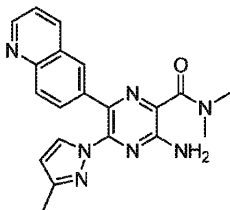
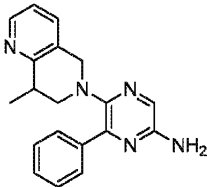
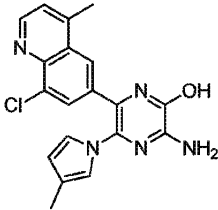
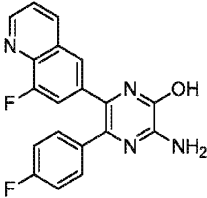
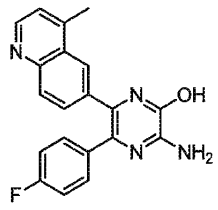
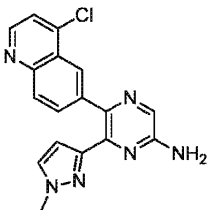
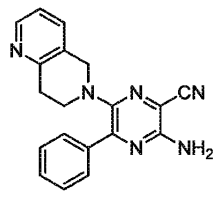
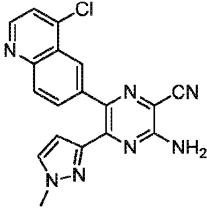
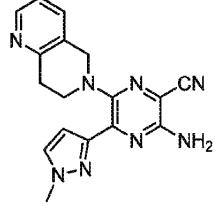
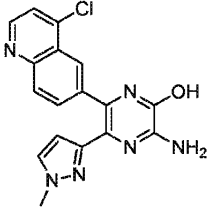
[0458]

1.657		1.658	
1.659		1.660	
1.661		1.662	
1.663		1.664	
1.665		1.666	

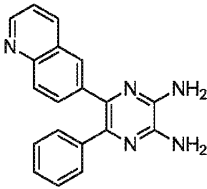
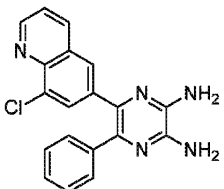
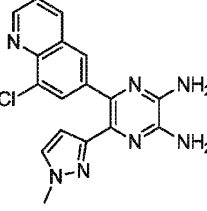
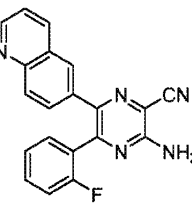
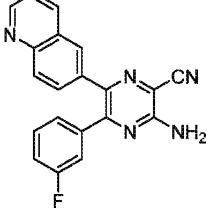
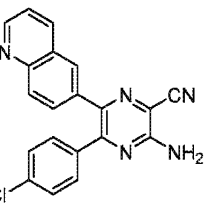
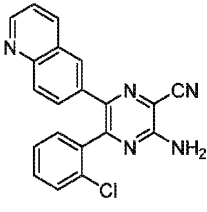
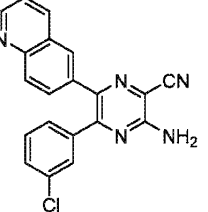
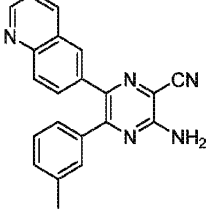
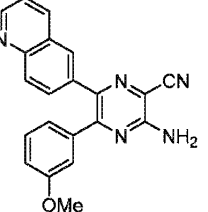
[0459]

1.667		1.668	
1.669		1.670	
1.671		1.672	
1.673		1.674	
1.675		1.676	

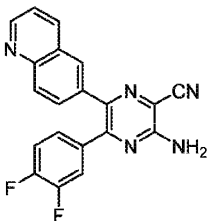
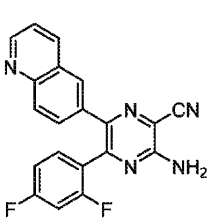
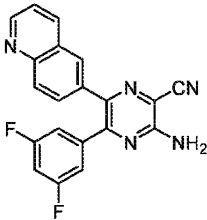
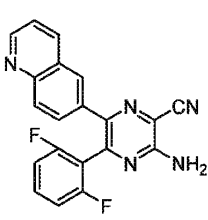
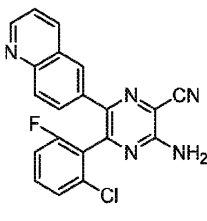
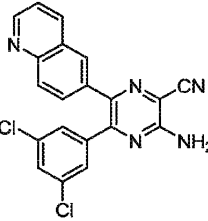
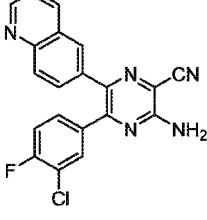
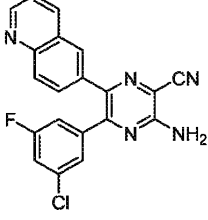
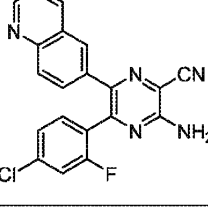
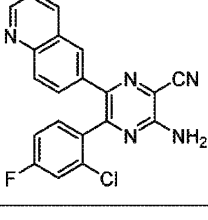
[0460]

1.677		1.678	
1.679		1.680	
1.681		1.682	
1.683		1.684	
1.685		1.686	

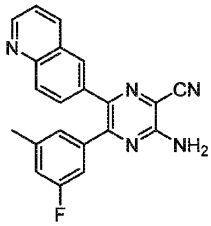
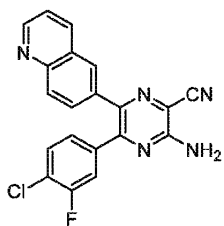
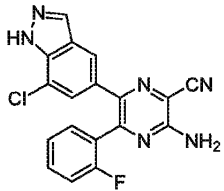
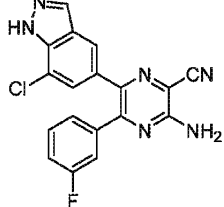
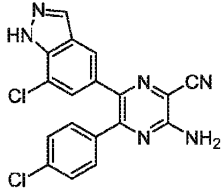
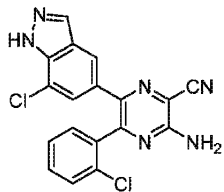
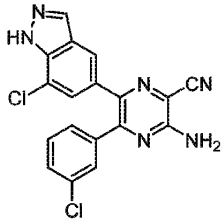
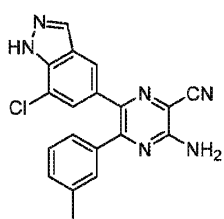
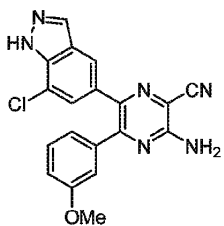
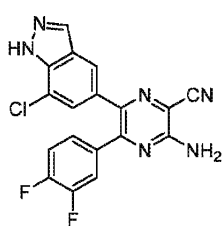
[0461]

1.687		1.688	
1.689		1.690	
1.691		1.692	
1.693		1.694	
1.695		1.696	

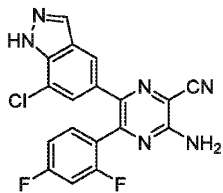
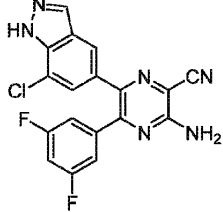
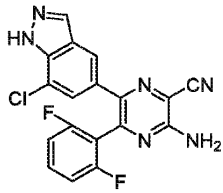
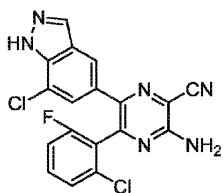
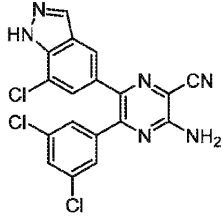
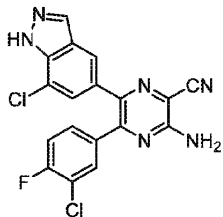
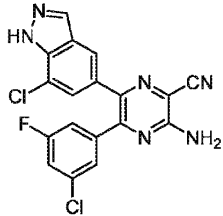
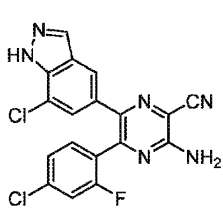
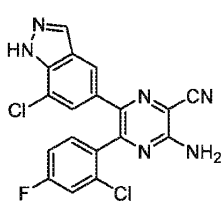
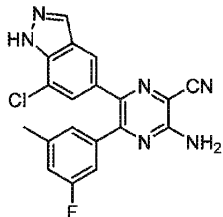
[0462]

1.697		1.698	
1.699		1.700	
1.701		1.702	
1.703		1.704	
1.705		1.706	

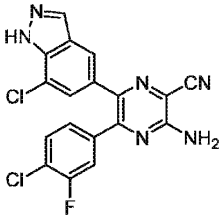
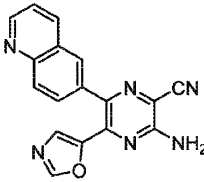
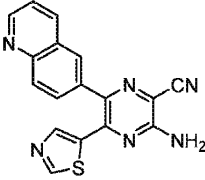
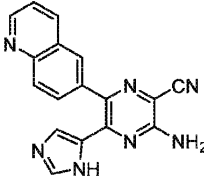
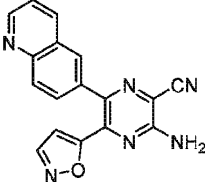
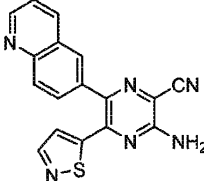
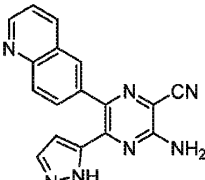
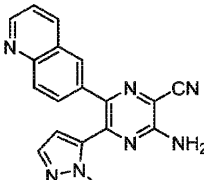
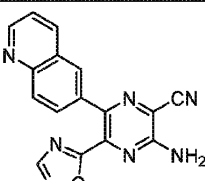
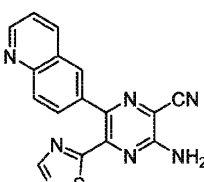
[0463]

1.707		1.708	
1.709		1.710	
1.711		1.712	
1.713		1.714	
1.715		1.716	

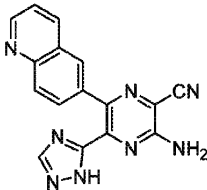
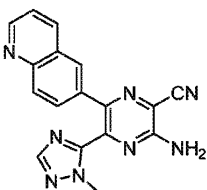
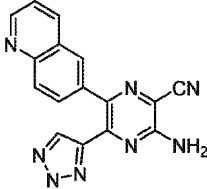
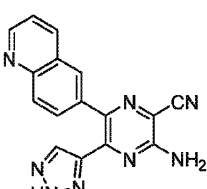
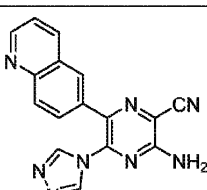
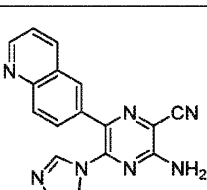
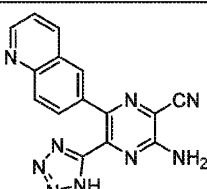
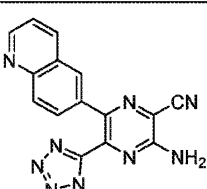
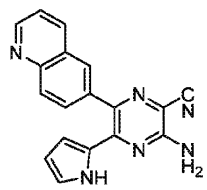
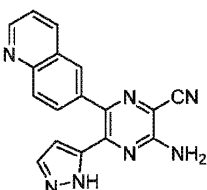
[0464]

1.717		1.718	
1.719		1.720	
1.721		1.722	
1.723		1.724	
1.725		1.726	

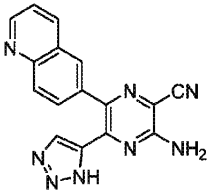
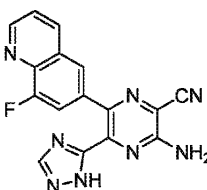
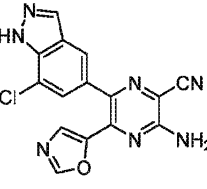
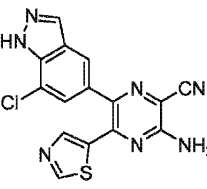
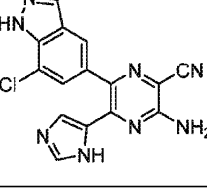
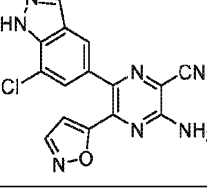
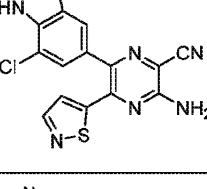
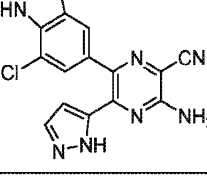
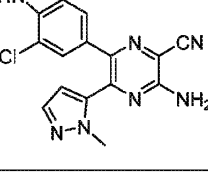
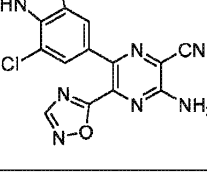
[0465]

1.727		1.728	
1.729		1.730	
1.731		1.732	
1.733		1.734	
1.735		1.736	

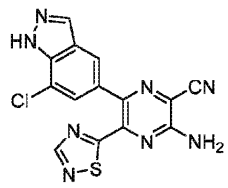
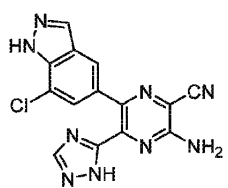
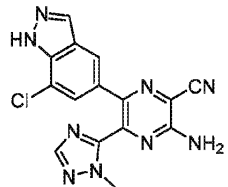
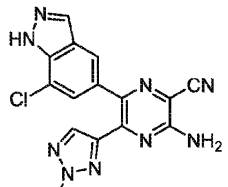
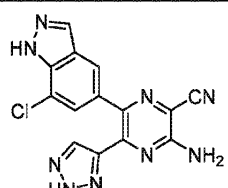
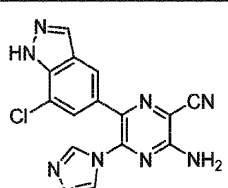
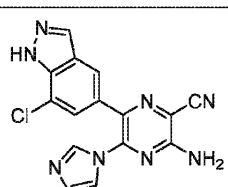
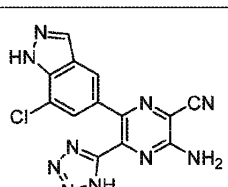
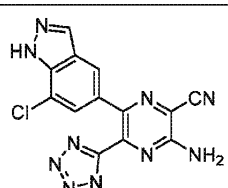
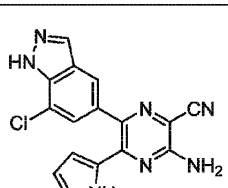
[0466]

1.737		1.738	
1.739		1.740	
1.741		1.742	
1.743		1.744	
1.745		1.746	

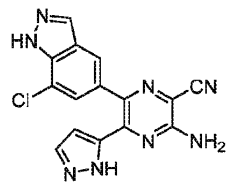
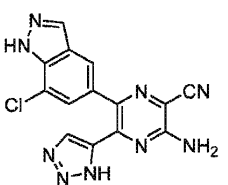
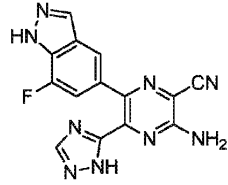
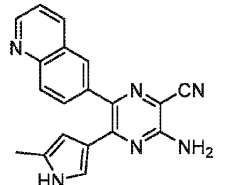
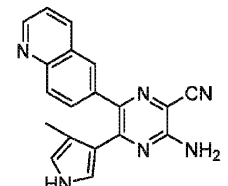
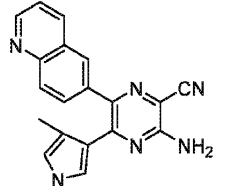
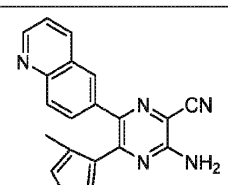
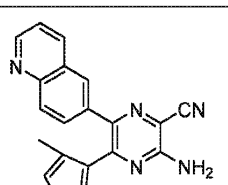
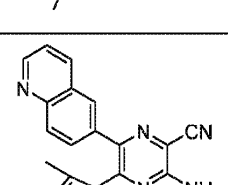
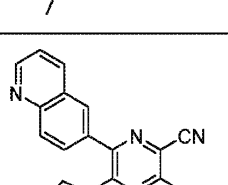
[0467]

1.747		1.748	
1.749		1.750	
1.751		1.752	
1.753		1.754	
1.755		1.756	

[0468]

1.757		1.758	
1.759		1.760	
1.761		1.762	
1.763		1.764	
1.765		1.766	

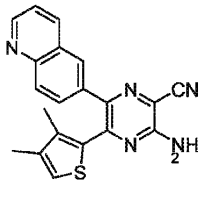
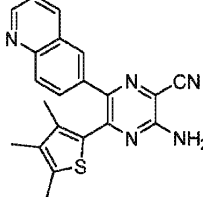
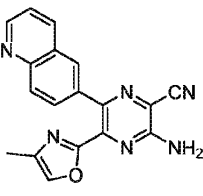
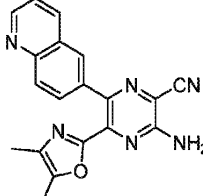
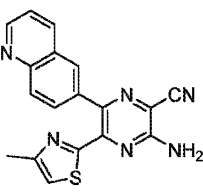
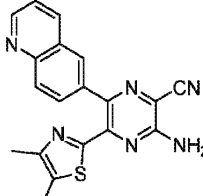
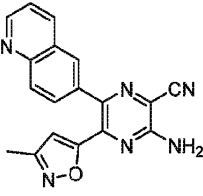
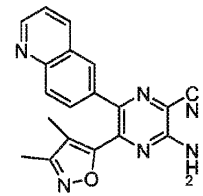
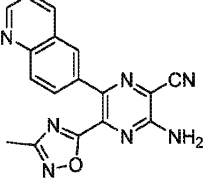
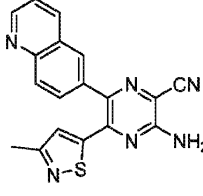
[0469]

1.767		1.768	
1.769		1.770	
1.771		1.772	
1.773		1.774	
1.775		1.776	

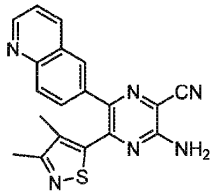
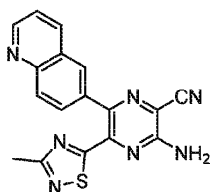
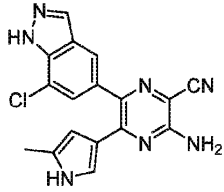
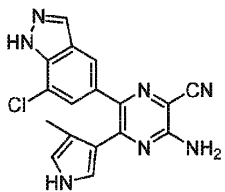
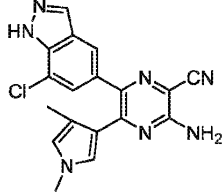
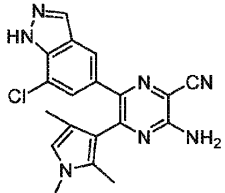
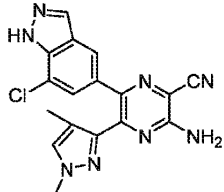
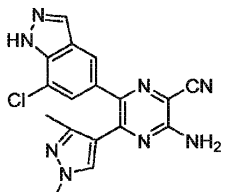
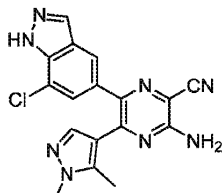
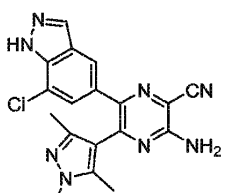
[0470]

1.777		1.778	
1.779		1.780	
1.781		1.782	
1.783		1.784	
1.785		1.786	

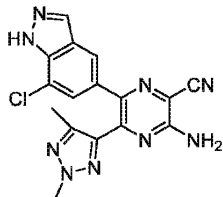
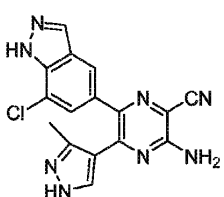
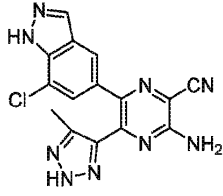
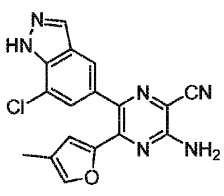
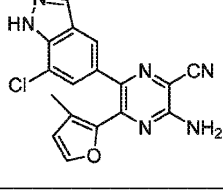
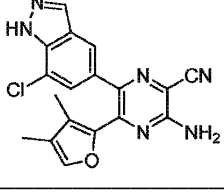
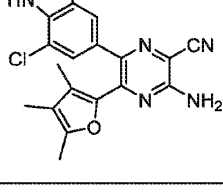
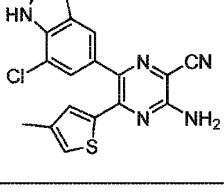
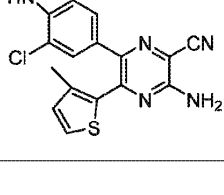
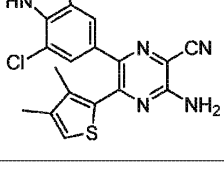
[0471]

1.787		1.788	
1.789		1.790	
1.791		1.792	
1.793		1.794	
1.795		1.796	

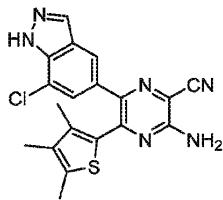
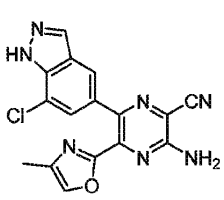
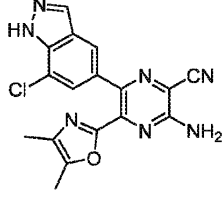
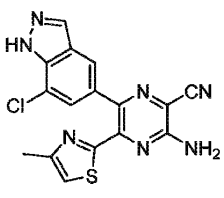
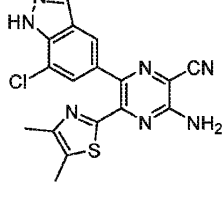
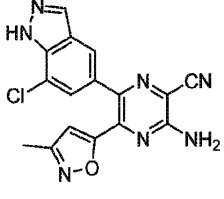
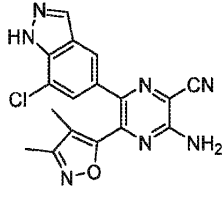
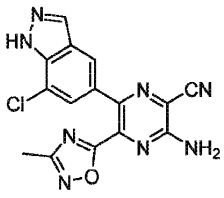
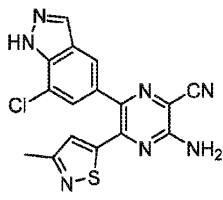
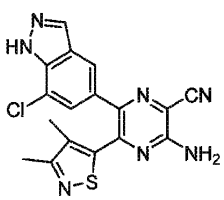
[0472]

1.797		1.798	
1.799		1.800	
1.801		1.802	
1.803		1.804	
1.805		1.806	

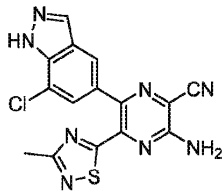
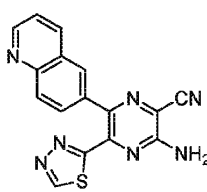
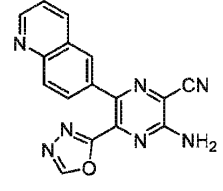
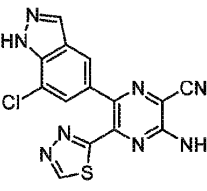
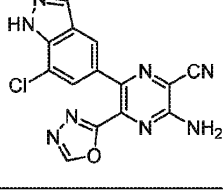
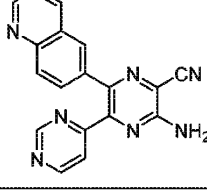
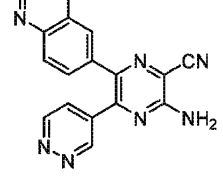
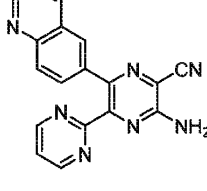
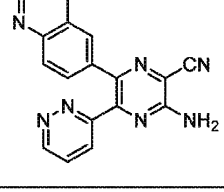
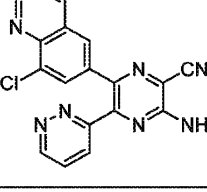
[0473]

1.807		1.808	
1.809		1.810	
1.811		1.812	
1.813		1.814	
1.815		1.816	

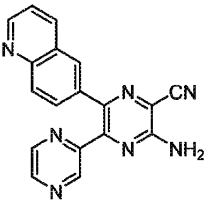
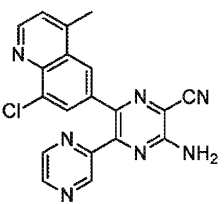
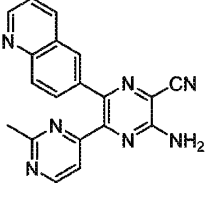
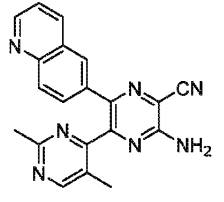
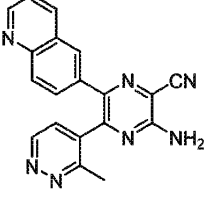
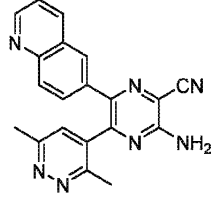
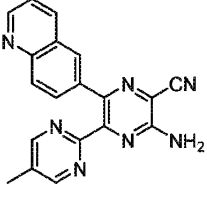
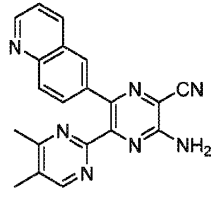
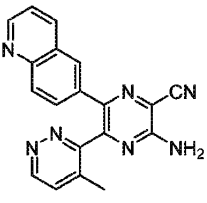
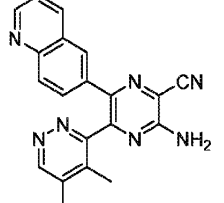
[0474]

1.817		1.818	
1.819		1.820	
1.821		1.822	
1.823		1.824	
1.825		1.826	

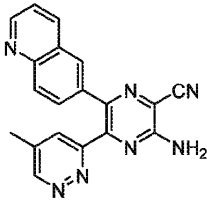
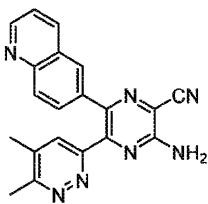
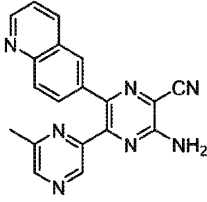
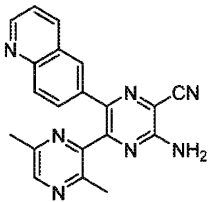
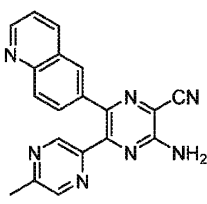
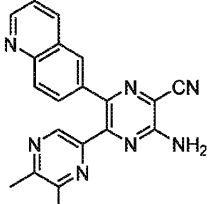
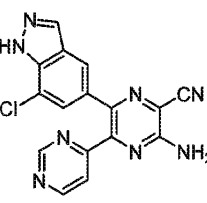
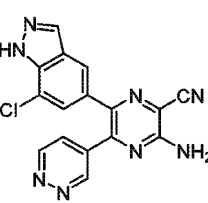
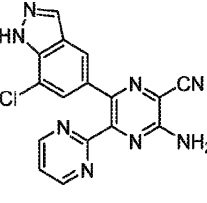
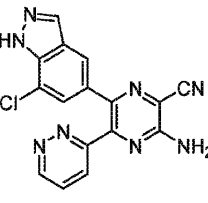
[0475]

1.827		1.828	
1.829		1.830	
1.831		1.832	
1.833		1.834	
1.835		1.836	

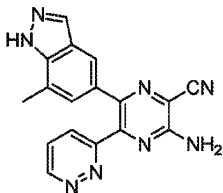
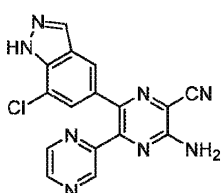
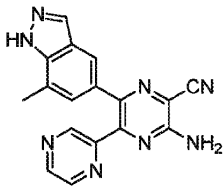
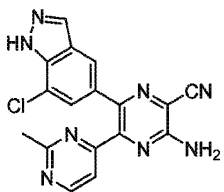
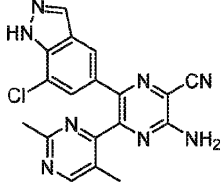
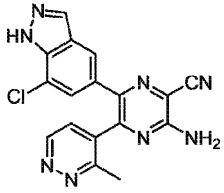
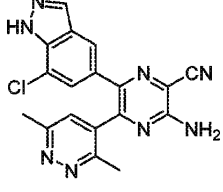
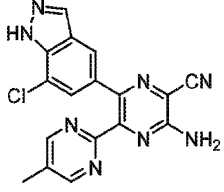
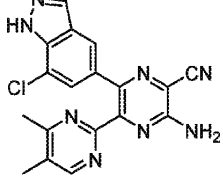
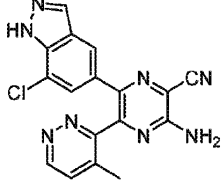
[0476]

1.837		1.838	
1.839		1.840	
1.841		1.842	
1.843		1.844	
1.845		1.846	

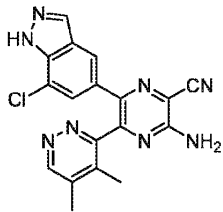
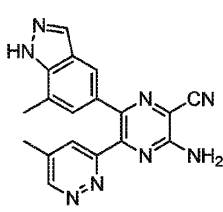
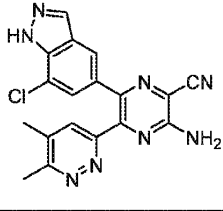
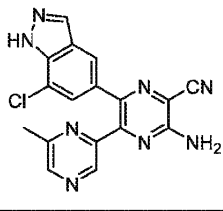
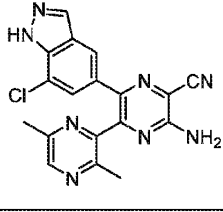
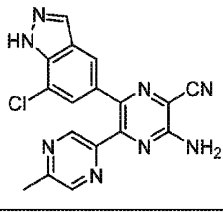
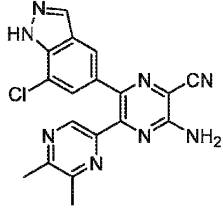
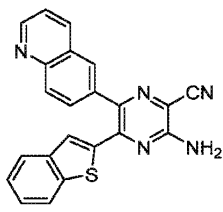
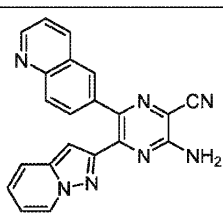
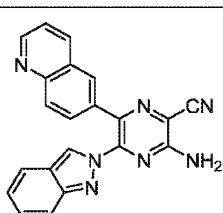
[0477]

1.847		1.848	
1.849		1.850	
1.851		1.852	
1.853		1.854	
1.855		1.856	

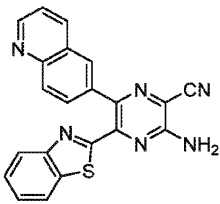
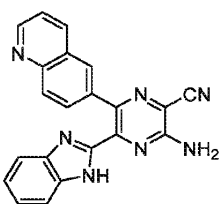
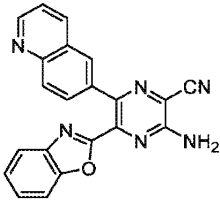
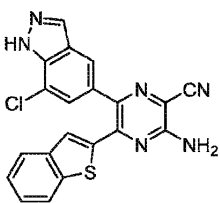
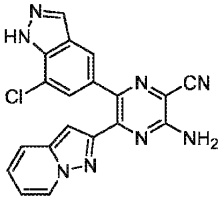
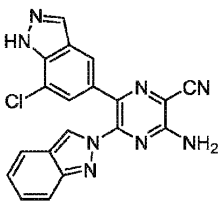
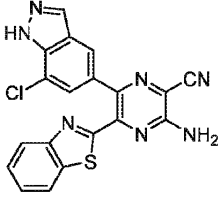
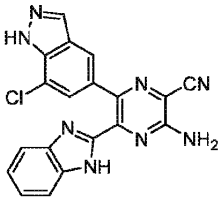
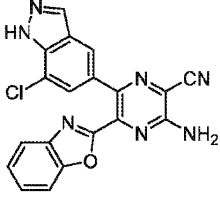
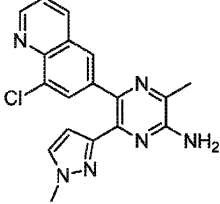
[0478]

1.857		1.858	
1.859		1.860	
1.861		1.862	
1.863		1.864	
1.865		1.866	

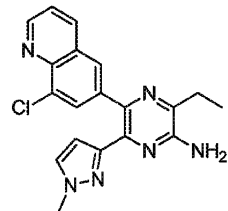
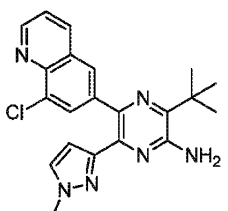
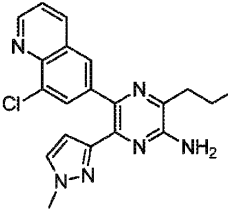
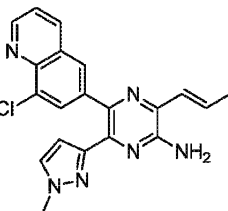
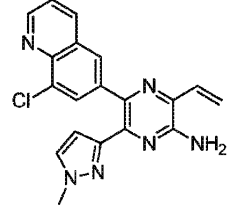
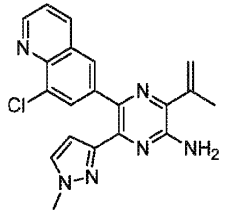
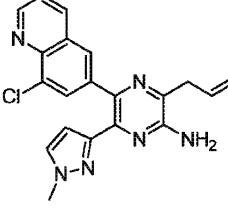
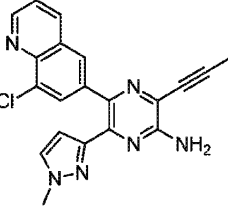
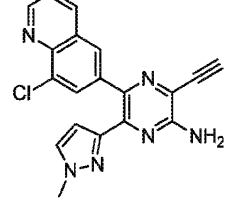
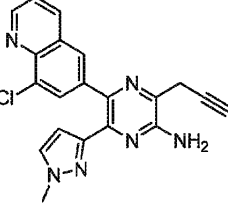
[0479]

1.867		1.868	
1.869		1.870	
1.871		1.872	
1.873		1.874	
1.875		1.876	

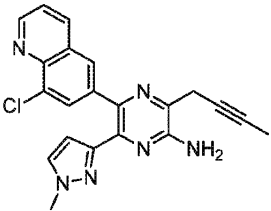
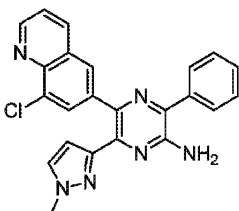
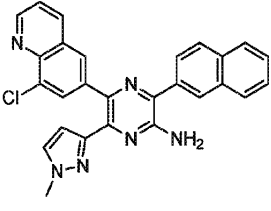
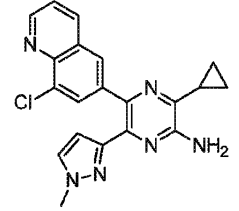
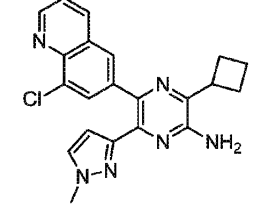
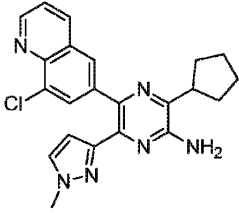
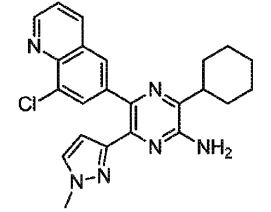
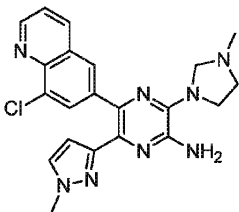
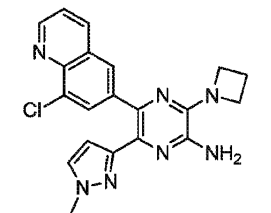
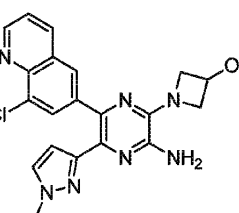
[0480]

1.877		1.878	
1.879		1.880	
1.881		1.882	
1.883		1.884	
1.885		1.886	

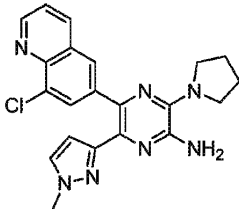
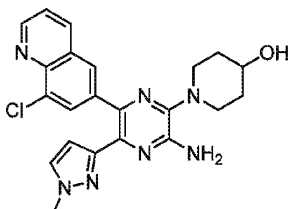
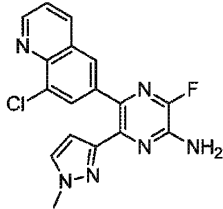
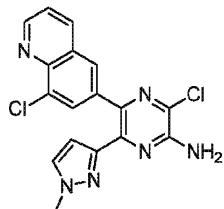
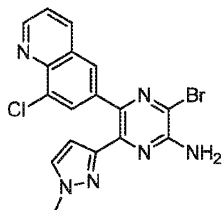
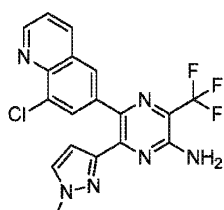
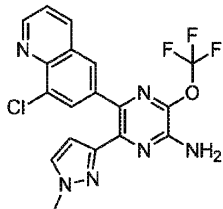
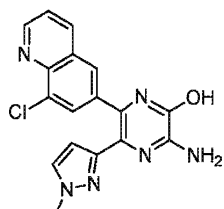
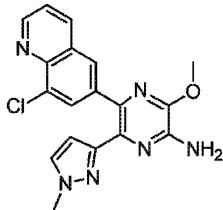
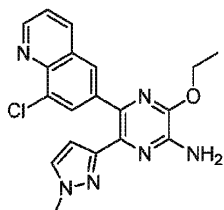
[0481]

1.887		1.888	
1.889		1.890	
1.891		1.892	
1.893		1.894	
1.895		1.896	

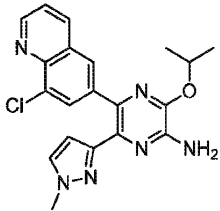
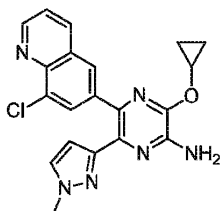
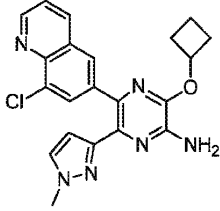
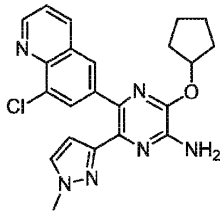
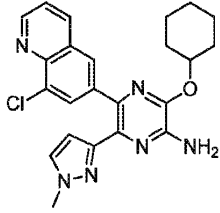
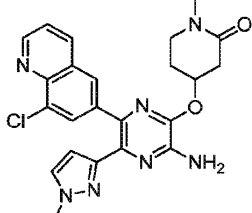
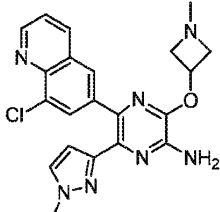
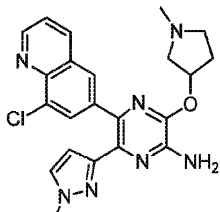
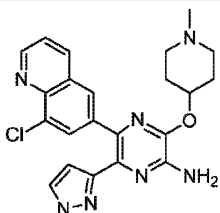
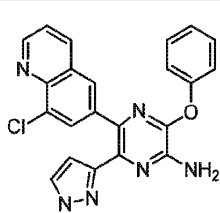
[0482]

1.897		1.898	
1.899		1.900	
1.901		1.902	
1.903		1.904	
1.905		1.906	

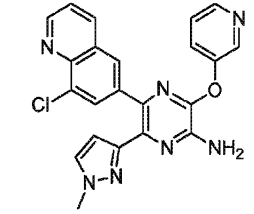
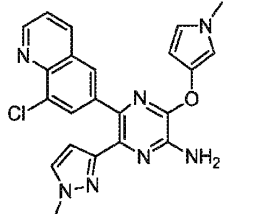
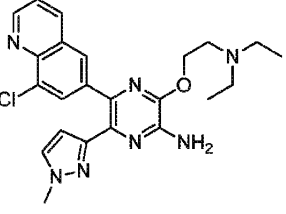
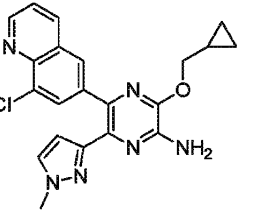
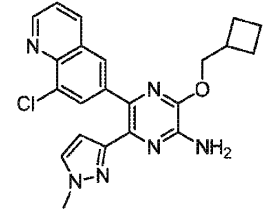
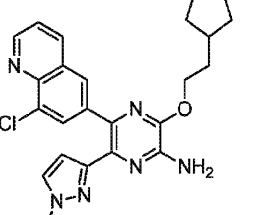
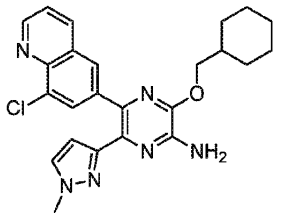
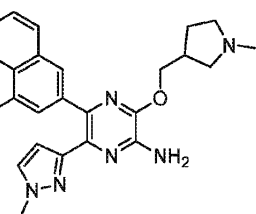
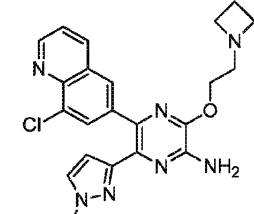
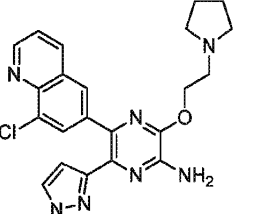
[0483]

1.907		1.908	
1.909		1.910	
1.911		1.912	
1.913		1.914	
1.915		1.916	

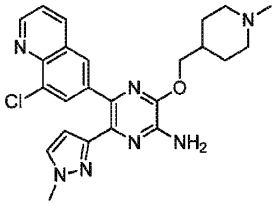
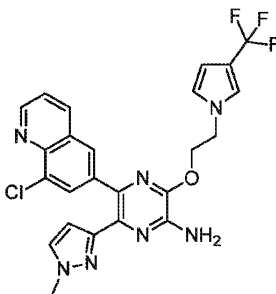
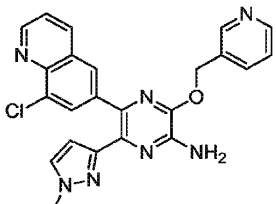
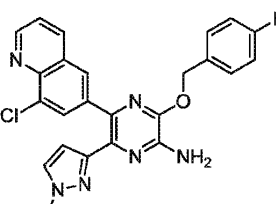
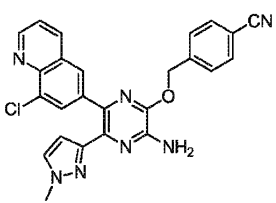
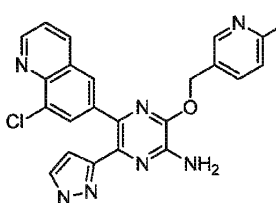
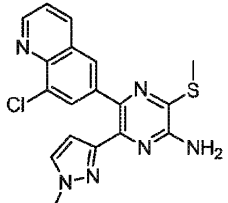
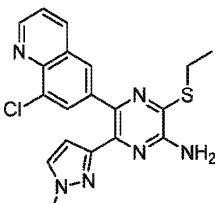
[0484]

1.917		1.918	
1.919		1.920	
1.921		1.922	
1.923		1.924	
1.925		1.926	

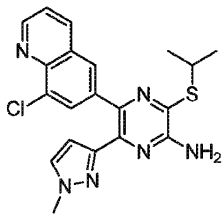
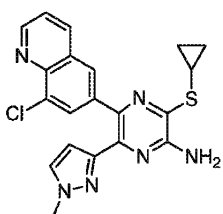
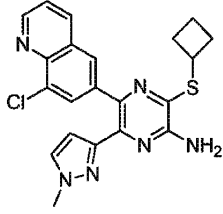
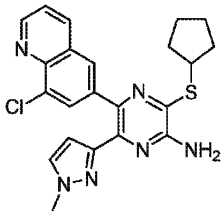
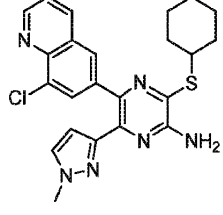
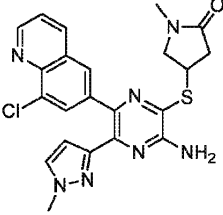
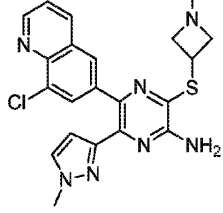
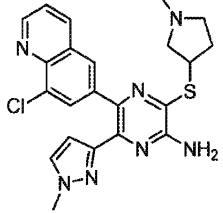
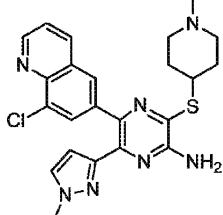
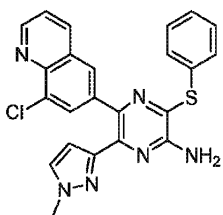
[0485]

1.927		1.928	
1.929		1.930	
1.931		1.932	
1.933		1.934	
1.935		1.936	

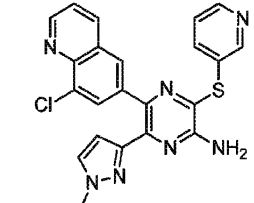
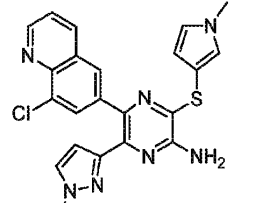
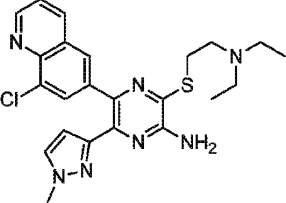
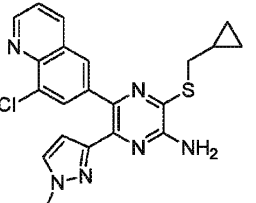
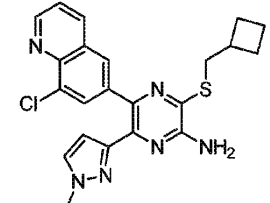
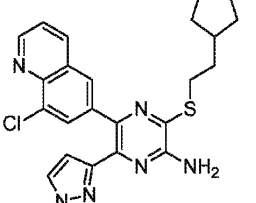
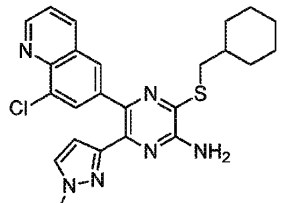
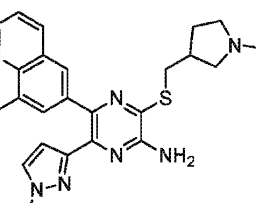
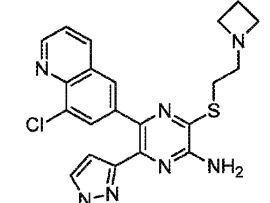
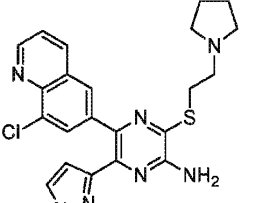
[0486]

1.937		1.938	
1.939		1.940	
1.941		1.942	
1.943		1.944	

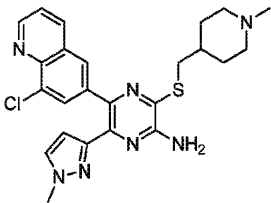
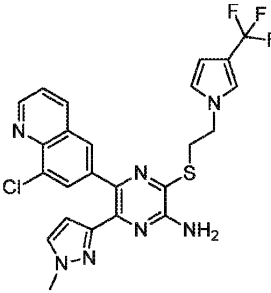
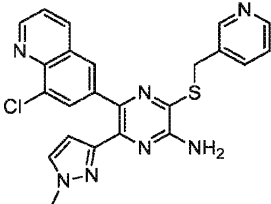
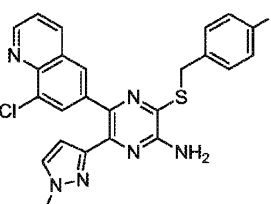
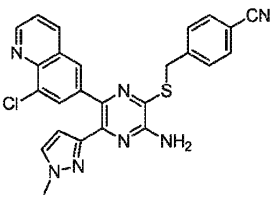
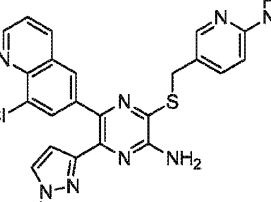
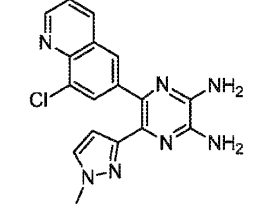
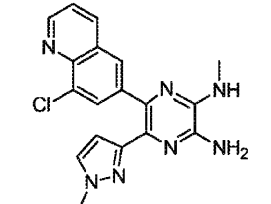
[0487]

1.945		1.946	
1.947		1.948	
1.949		1.950	
1.951		1.952	
1.953		1.954	

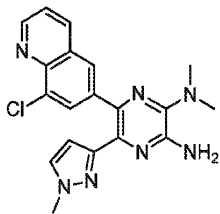
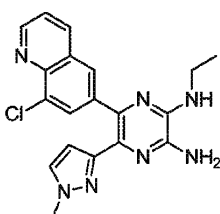
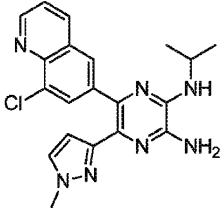
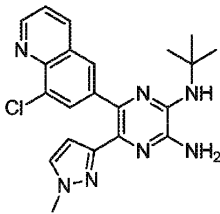
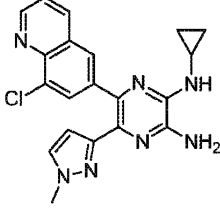
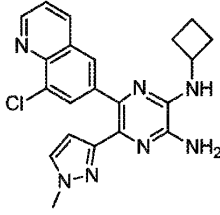
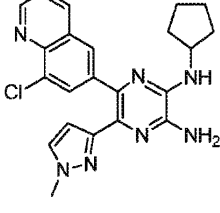
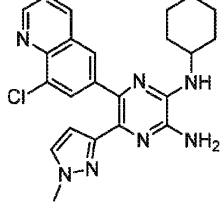
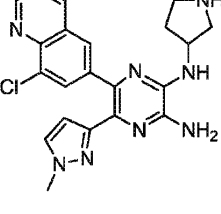
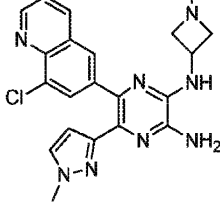
[0488]

1.955		1.956	
1.957		1.958	
1.959		1.960	
1.961		1.962	
1.963		1.964	

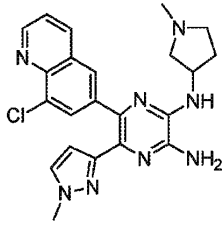
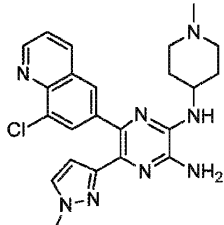
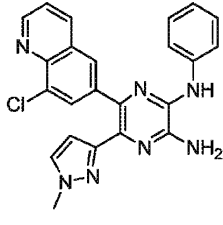
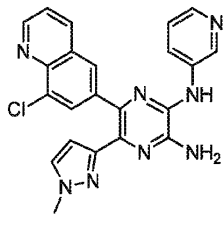
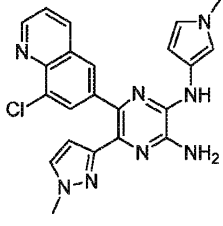
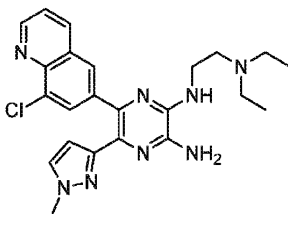
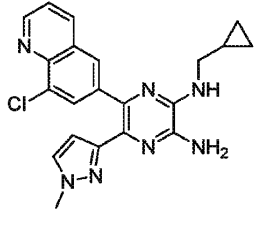
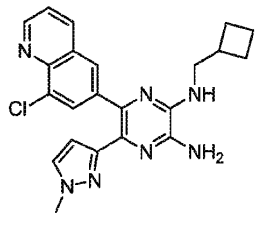
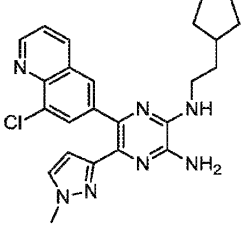
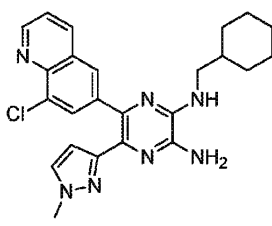
[0489]

1.965		1.966	
1.967		1.968	
1.969		1.970	
1.971		1.972	

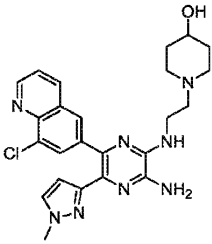
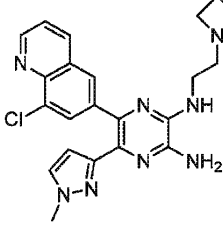
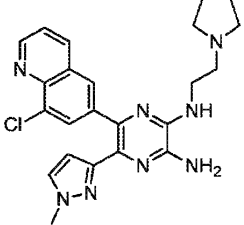
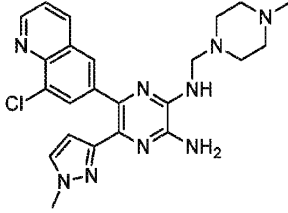
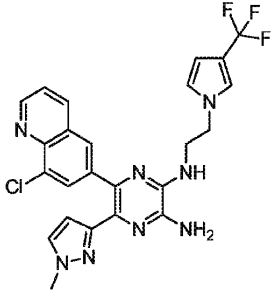
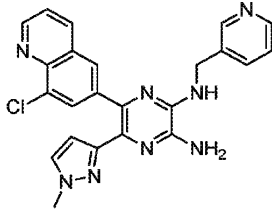
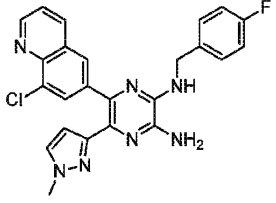
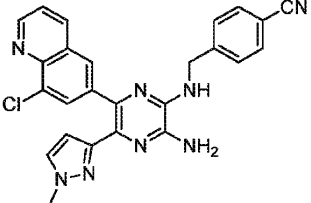
[0490]

1.973		1.974	
1.975		1.976	
1.977		1.978	
1.979		1.980	
1.981		1.982	

[0491]

1.983		1.984	
1.985		1.986	
1.987		1.988	
1.989		1.990	
1.991		1.992	

[0492]

1.993		1.994	
1.995		1.996	
1.997		1.998	
1.999		2.000	

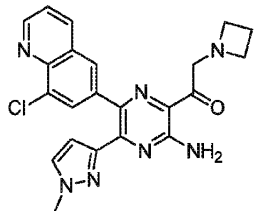
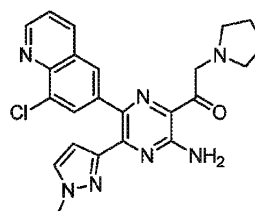
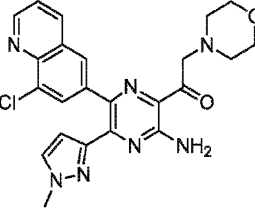
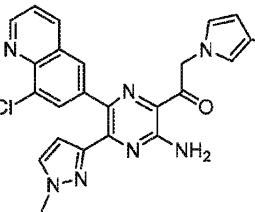
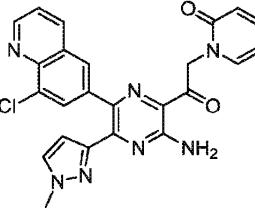
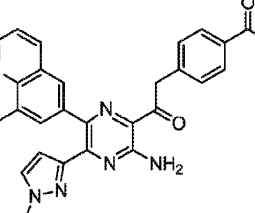
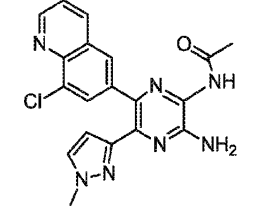
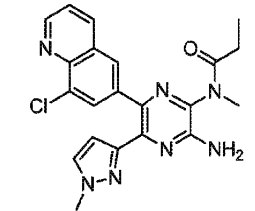
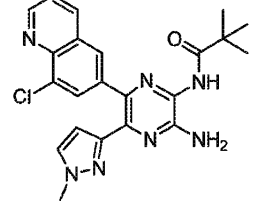
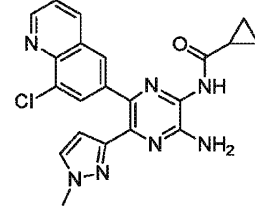
[0493]

2.001		2.002	
2.003		2.004	
2.005		2.006	
2.007		2.008	
2.009		2.010	

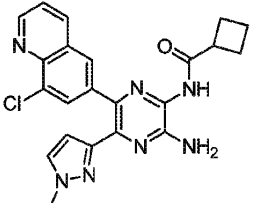
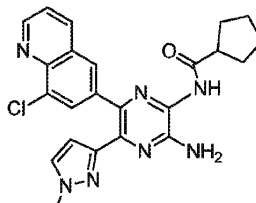
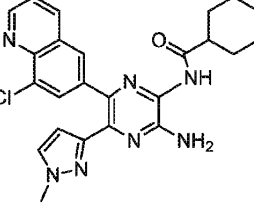
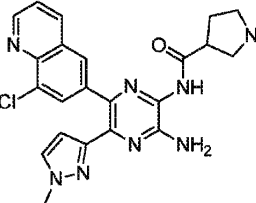
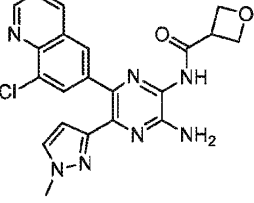
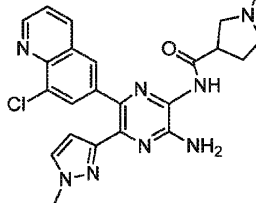
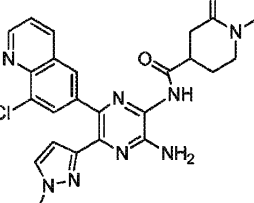
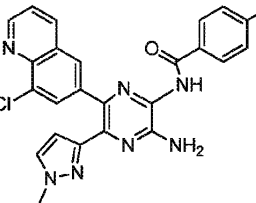
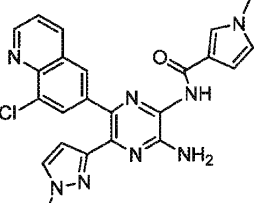
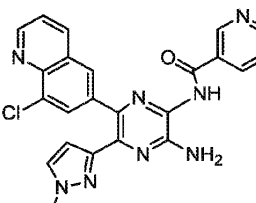
[0494]

2.011		2.012	
2.013		2.014	
2.015		2.016	
2.017		2.018	
2.019		2.020	

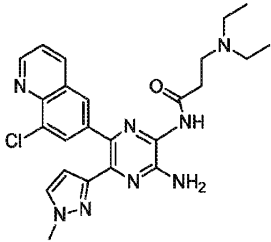
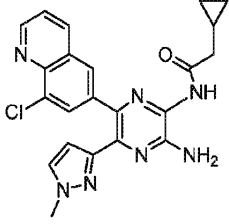
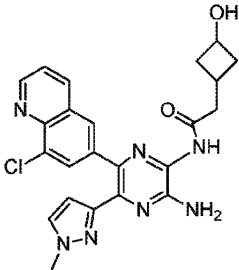
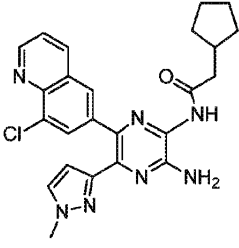
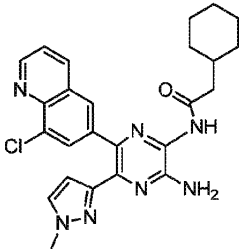
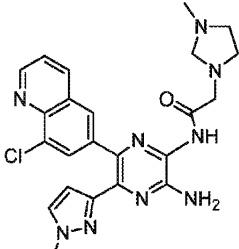
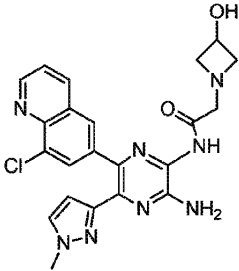
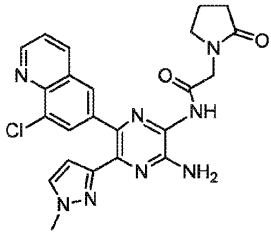
[0495]

2.021		2.022	
2.023		2.024	
2.025		2.026	
2.027		2.028	
2.029		2.030	

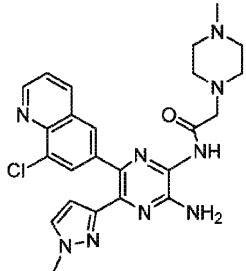
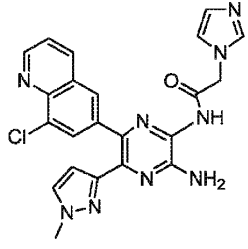
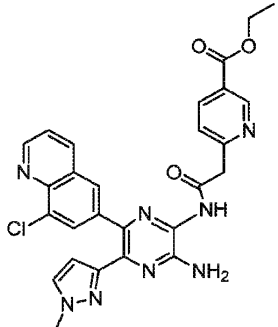
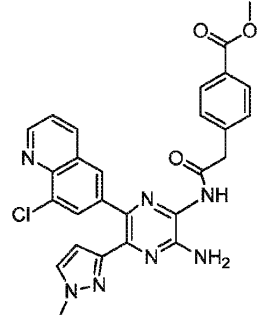
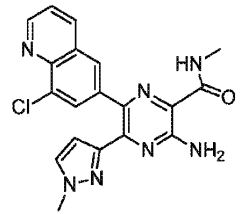
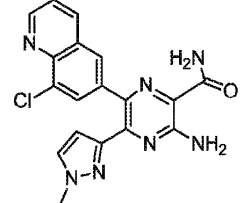
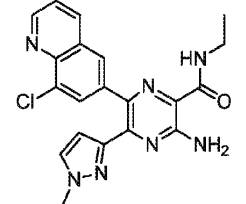
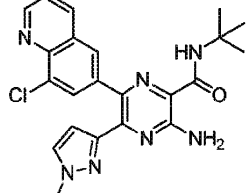
[0496]

2.031		2.032	
2.033		2.034	
2.035		2.036	
2.037		2.038	
2.039		2.040	

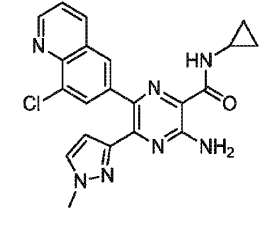
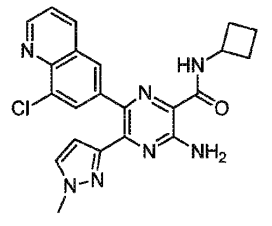
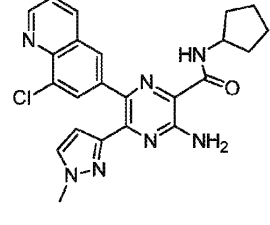
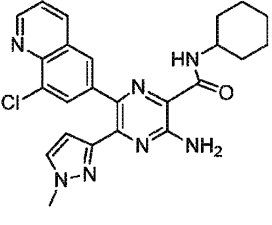
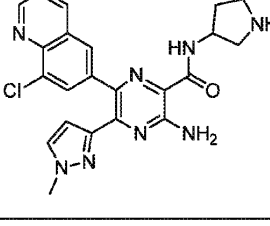
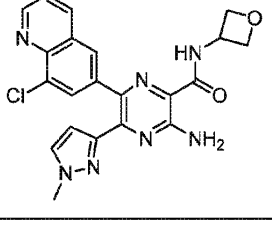
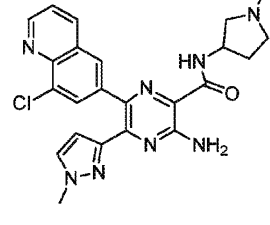
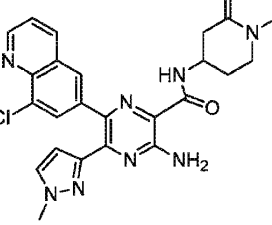
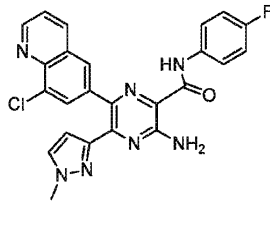
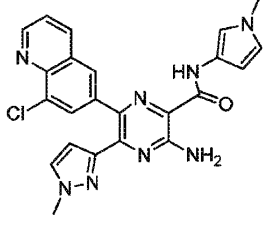
[0497]

2.041		2.042	
2.043		2.044	
2.045		2.046	
2.047		2.048	

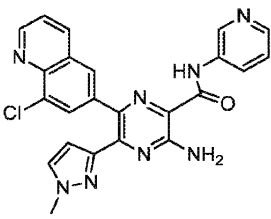
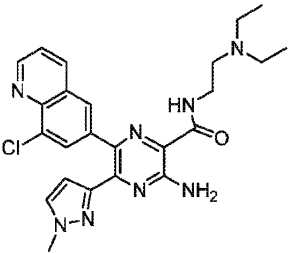
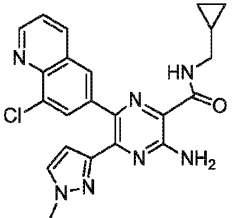
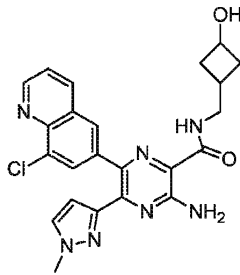
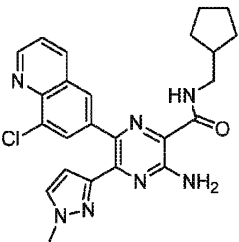
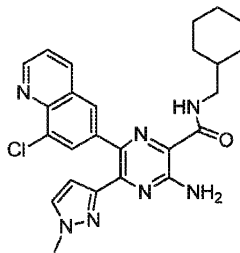
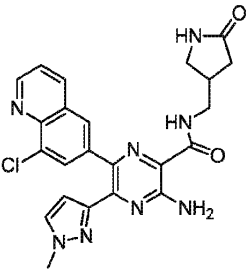
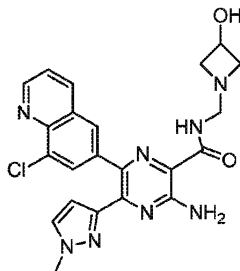
[0498]

2.049		2.050	
2.051		2.052	
2.053		2.054	
2.055		2.056	

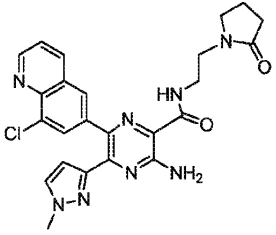
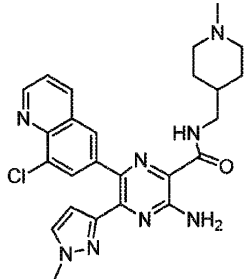
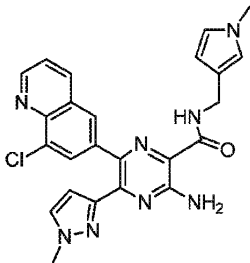
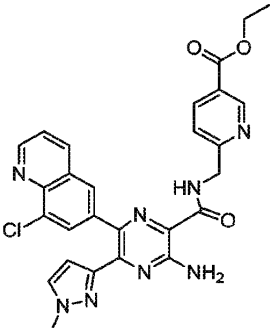
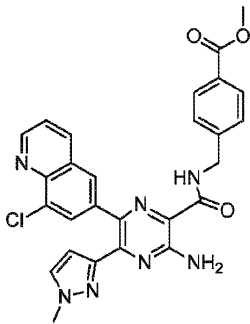
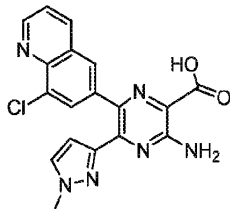
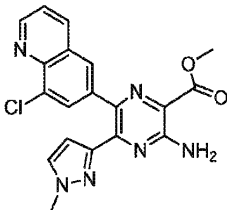
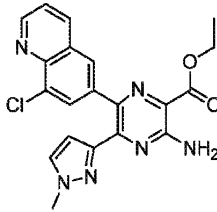
[0499]

2.057		2.058	
2.059		2.060	
2.061		2.062	
2.063		2.064	
2.065		2.066	

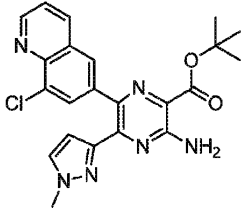
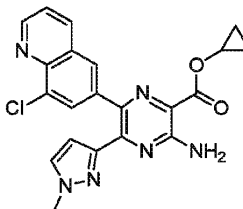
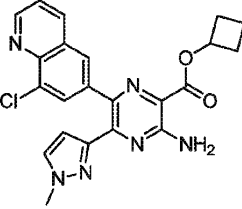
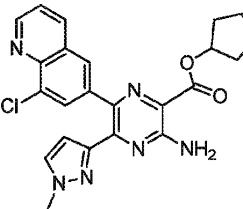
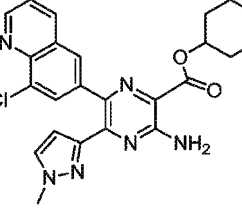
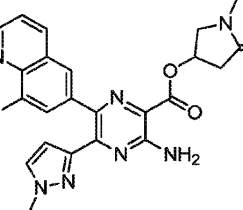
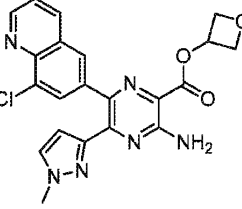
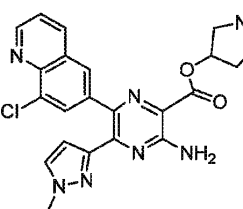
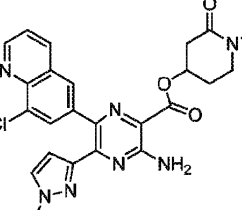
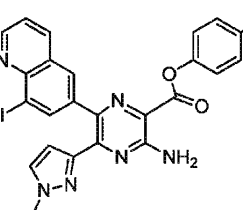
[0500]

2.067		2.068	
2.069		2.070	
2.071		2.072	
2.073		2.074	

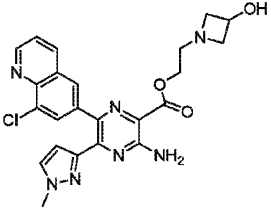
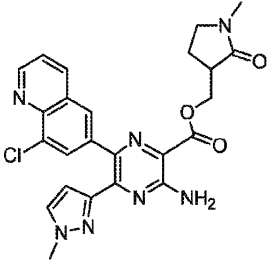
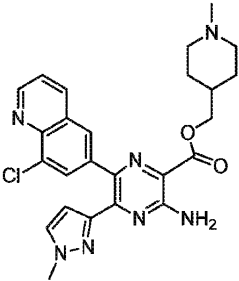
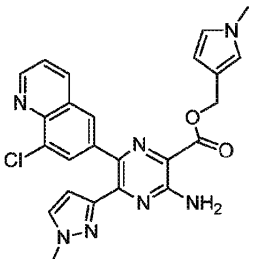
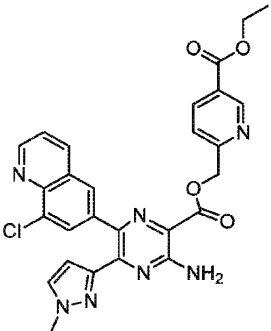
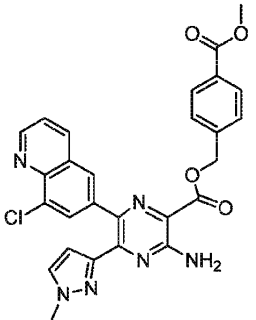
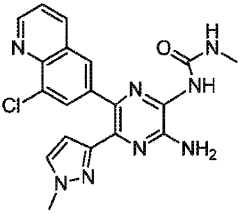
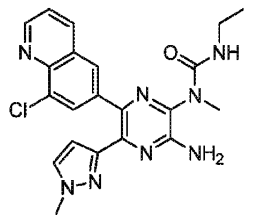
[0501]

2.075		2.076	
2.077		2.078	
2.079		2.080	
2.081		2.082	

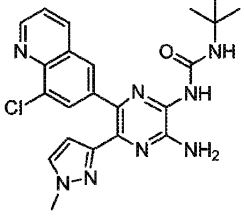
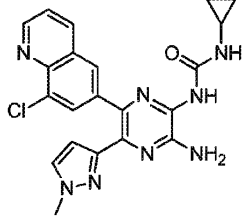
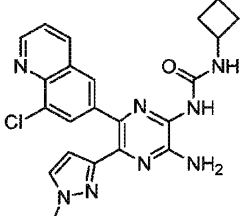
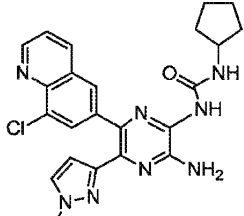
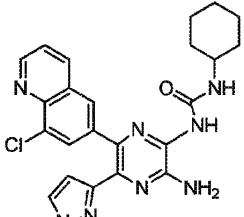
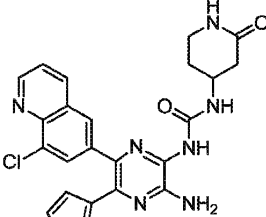
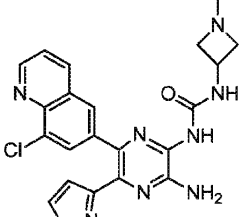
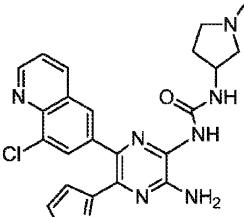
[0502]

2.083		2.084	
2.085		2.086	
2.087		2.088	
2.089		2.090	
2.091		2.092	

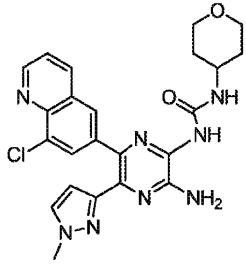
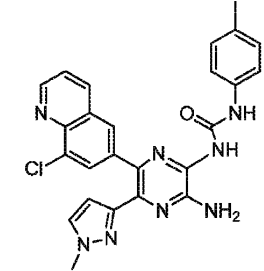
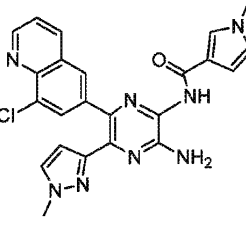
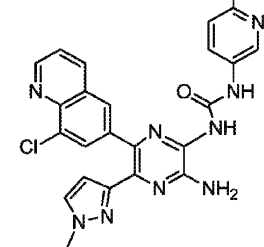
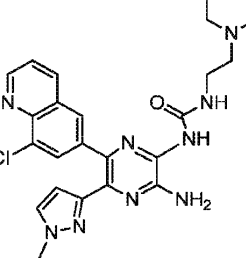
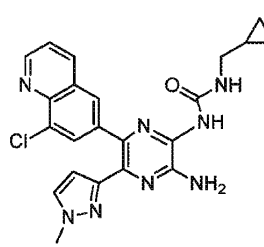
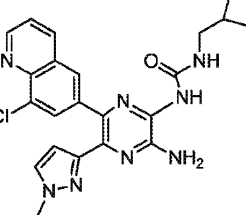
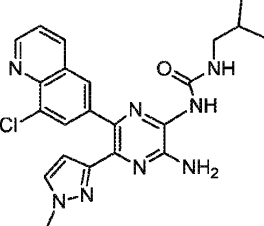
[0503]

2.101		2.102	
2.103		2.104	
2.105		2.106	
2.107		2.108	

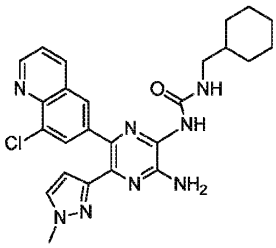
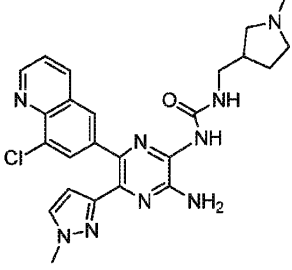
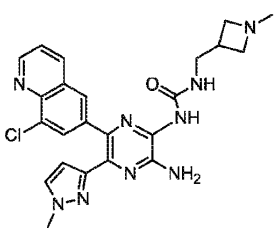
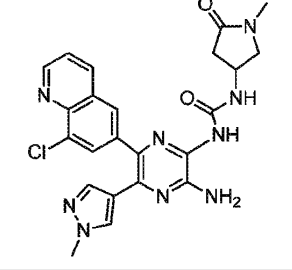
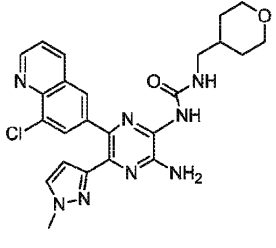
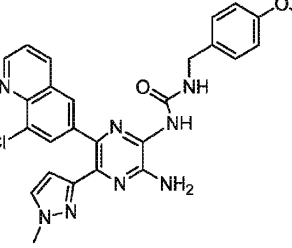
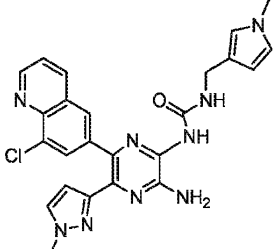
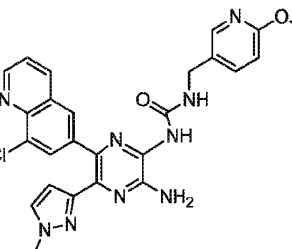
[0505]

2.109		2.110	
2.111		2.112	
2.113		2.114	
2.115		2.116	

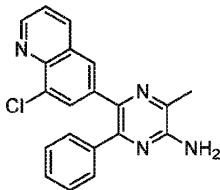
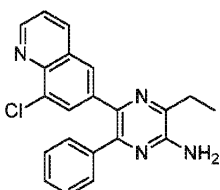
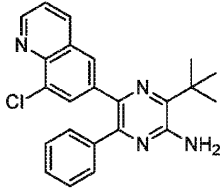
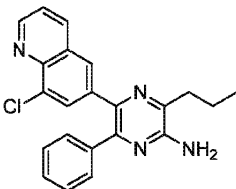
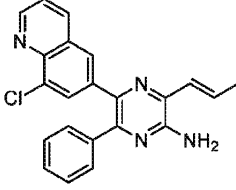
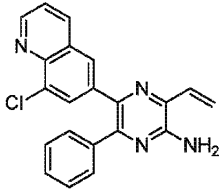
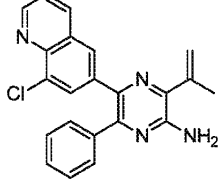
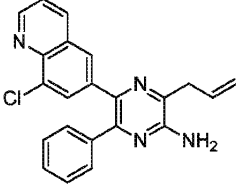
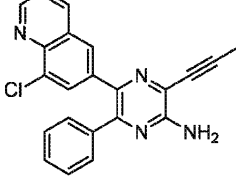
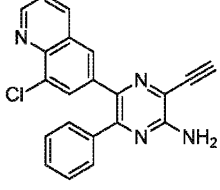
[0506]

2.117		2.118	
2.119		2.120	
2.121		2.122	
2.123		2.124	

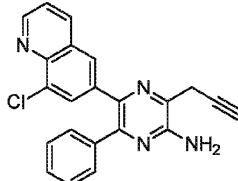
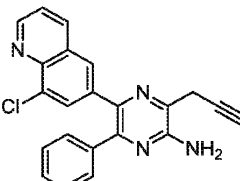
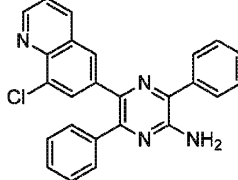
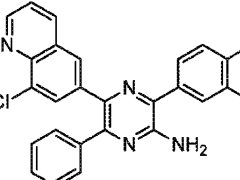
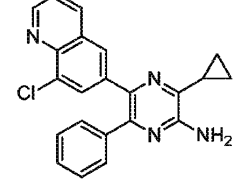
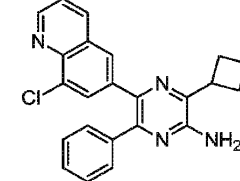
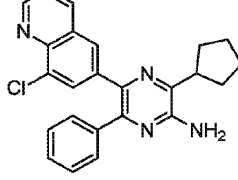
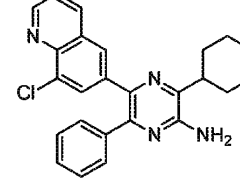
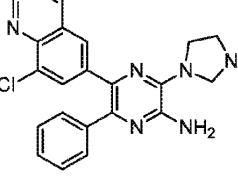
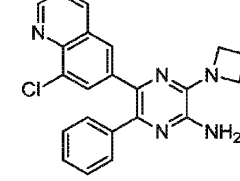
[0507]

2.125		2.126	
2.127		2.128	
2.129		2.130	
2.131		2.132	

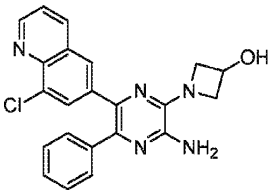
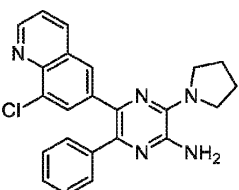
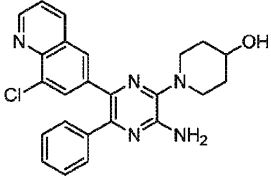
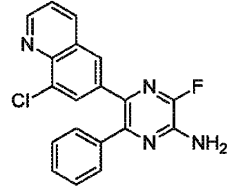
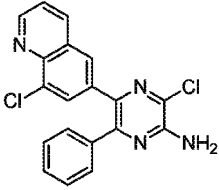
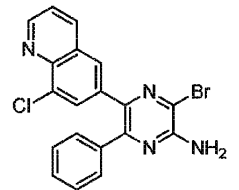
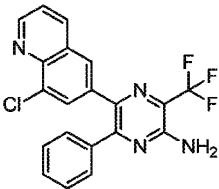
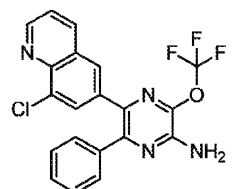
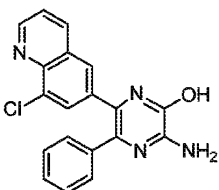
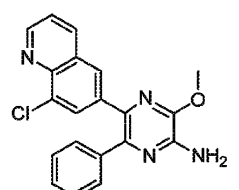
[0508]

2.133		2.134	
2.135		2.136	
2.137		2.138	
2.139		2.140	
2.141		2.142	

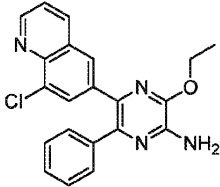
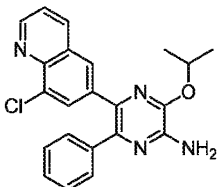
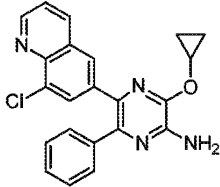
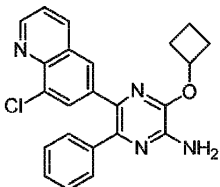
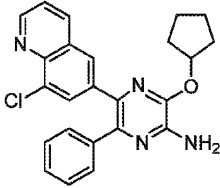
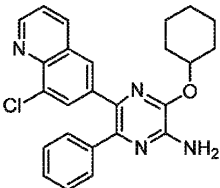
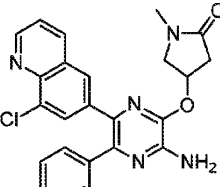
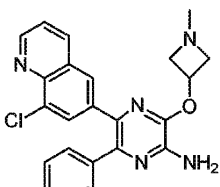
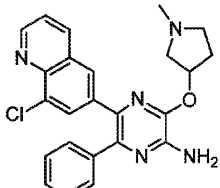
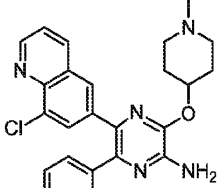
[0509]

2.143		2.144	
2.145		2.146	
2.147		2.148	
2.149		2.150	
2.151		2.152	

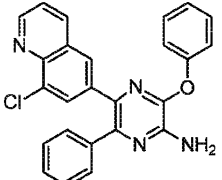
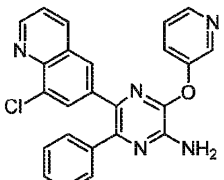
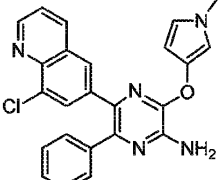
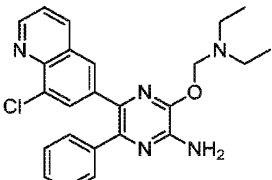
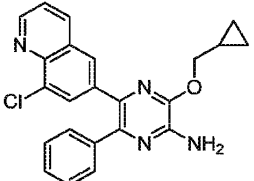
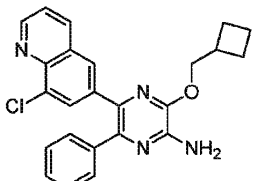
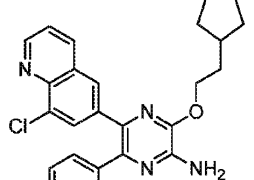
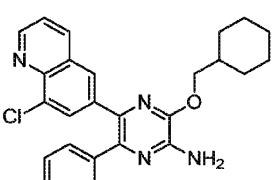
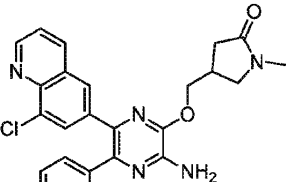
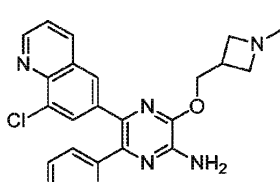
[0510]

2.153		2.154	
2.155		2.156	
2.157		2.158	
2.159		2.160	
2.161		2.162	

[0511]

2.163		2.164	
2.165		2.166	
2.167		2.168	
2.169		2.170	
2.171		2.172	

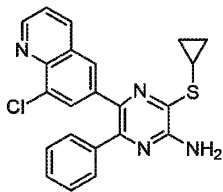
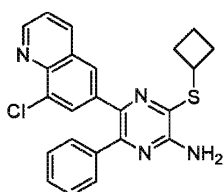
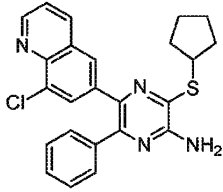
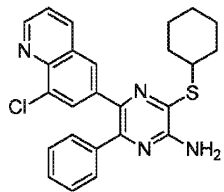
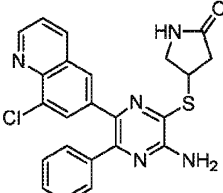
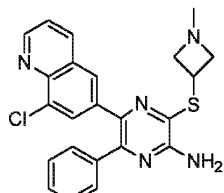
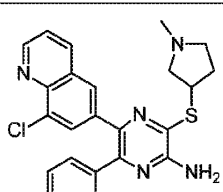
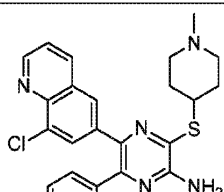
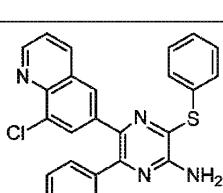
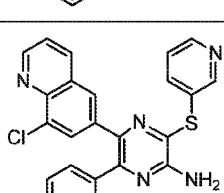
[0512]

2.173		2.174	
2.175		2.176	
2.177		2.178	
2.179		2.180	
2.181		2.182	

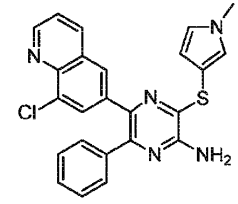
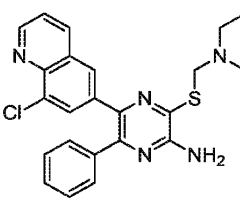
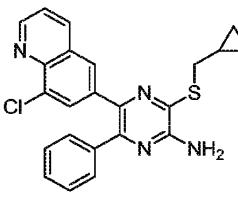
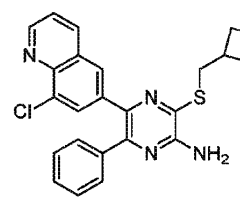
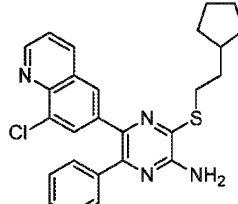
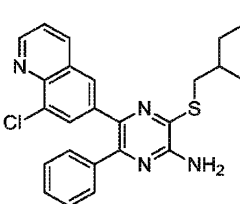
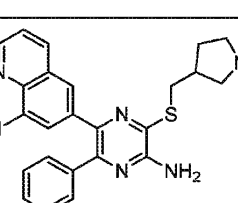
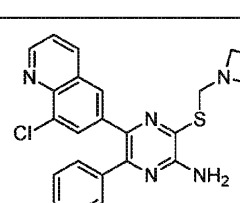
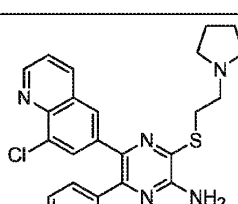
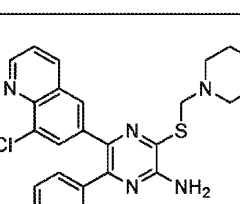
[0513]

2.183		2.184	
2.185		2.186	
2.187		2.188	
2.189		2.190	
2.191		2.192	

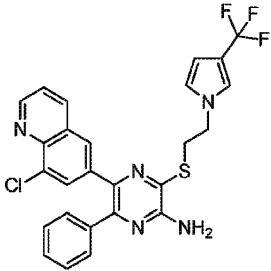
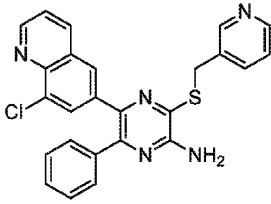
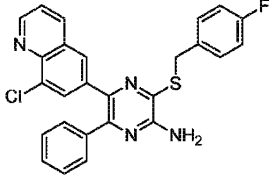
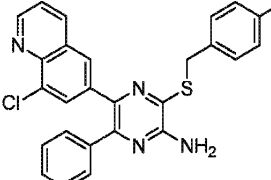
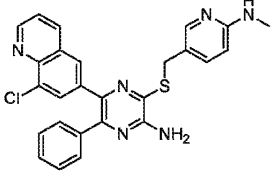
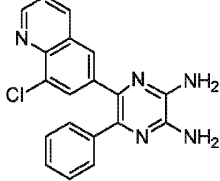
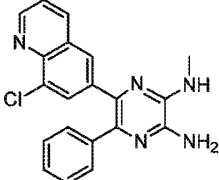
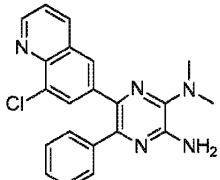
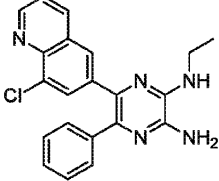
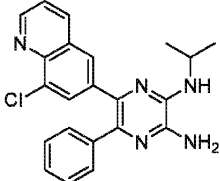
[0514]

2.193		2.194	
2.195		2.196	
2.197		2.198	
2.199		2.200	
2.201		2.202	

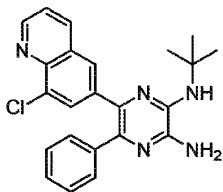
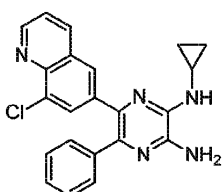
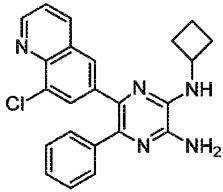
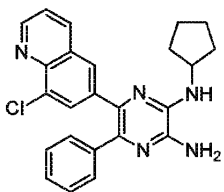
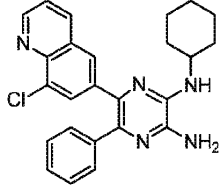
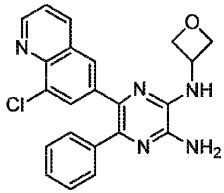
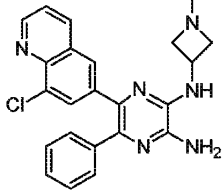
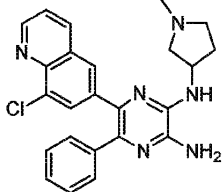
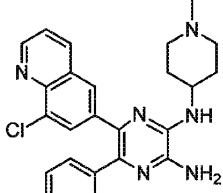
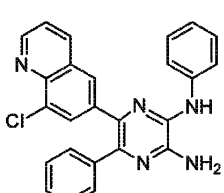
[0515]

2.203		2.204	
2.205		2.206	
2.207		2.208	
2.209		2.210	
2.211		2.212	

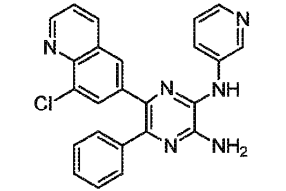
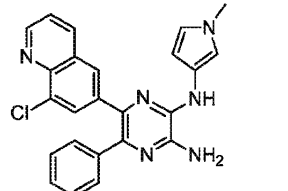
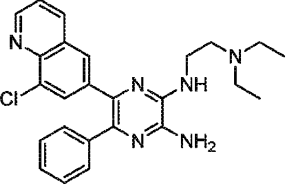
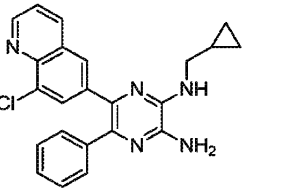
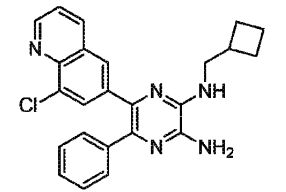
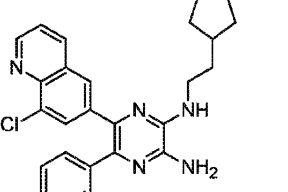
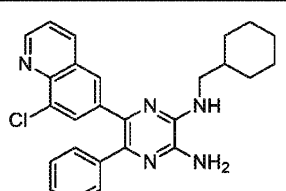
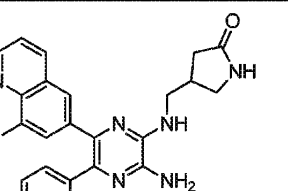
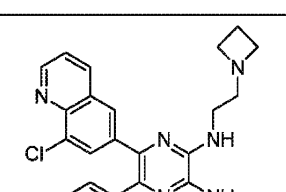
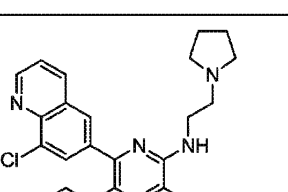
[0516]

2.213		2.214	
2.215		2.216	
2.217		2.218	
2.219		2.220	
2.221		2.222	

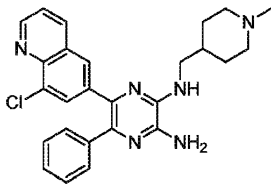
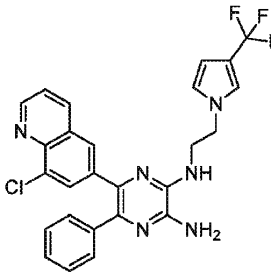
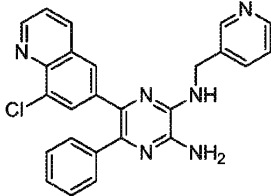
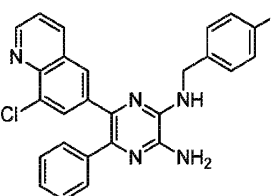
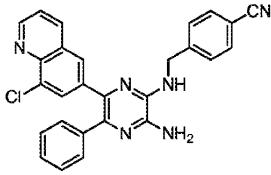
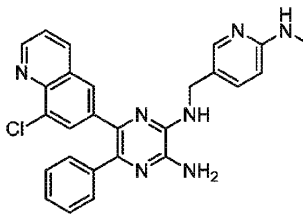
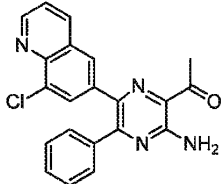
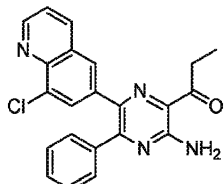
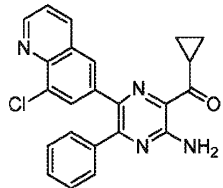
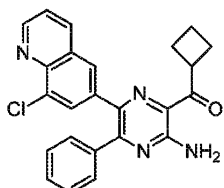
[0517]

2.223		2.224	
2.225		2.226	
2.227		2.228	
2.229		2.230	
2.231		2.232	

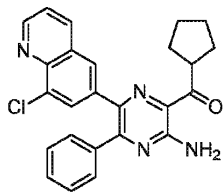
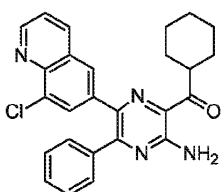
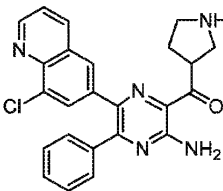
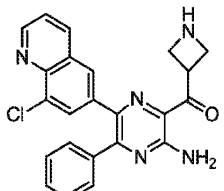
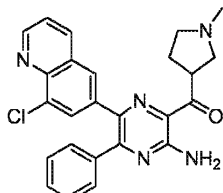
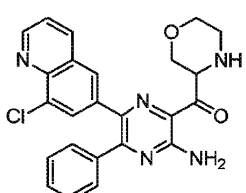
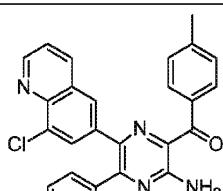
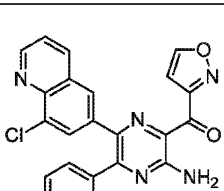
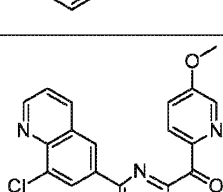
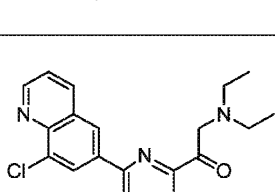
[0518]

2.233		2.234	
2.235		2.236	
2.237		2.238	
2.239		2.240	
2.241		2.242	

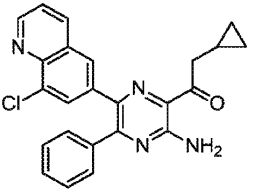
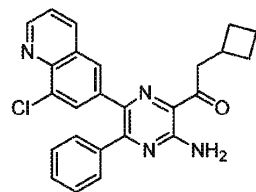
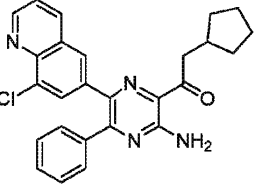
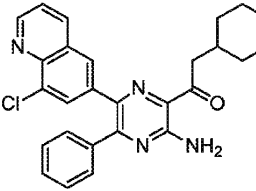
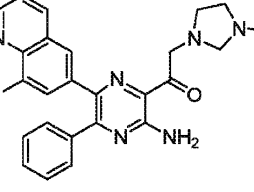
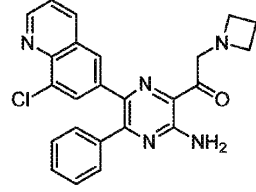
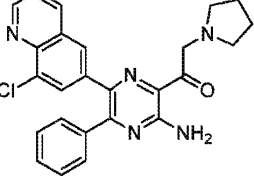
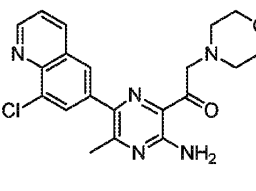
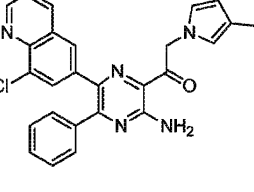
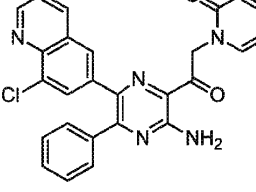
[0519]

2.243		2.244	
2.245		2.246	
2.247		2.248	
2.249		2.250	
2.251		2.252	

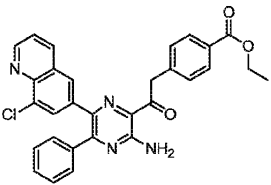
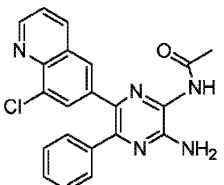
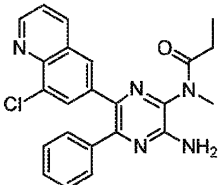
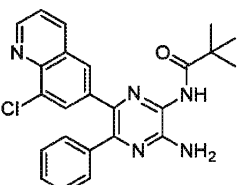
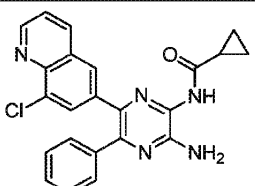
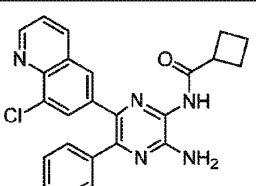
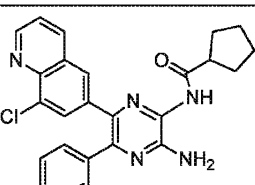
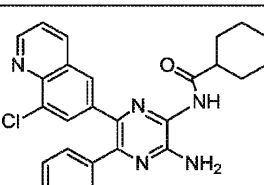
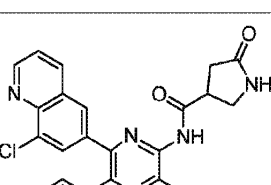
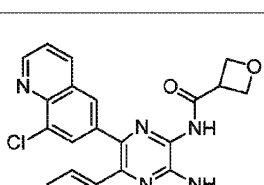
[0520]

2.253		2.254	
2.255		2.256	
2.257		2.258	
2.259		2.260	
2.261		2.262	

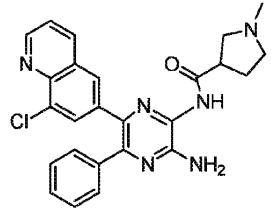
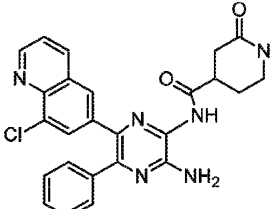
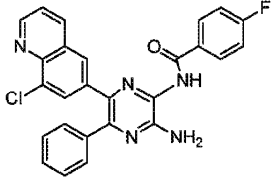
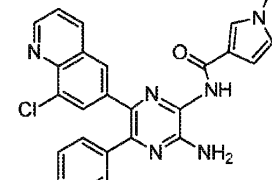
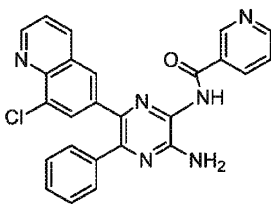
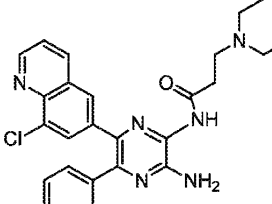
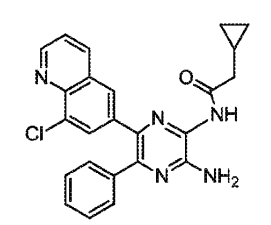
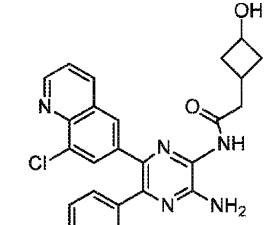
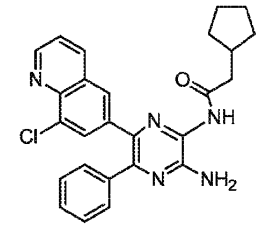
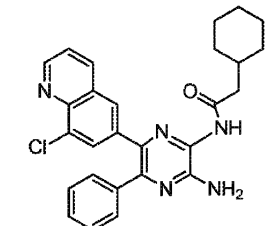
[0521]

2.263		2.264	
2.265		2.266	
2.267		2.268	
2.269		2.270	
2.271		2.272	

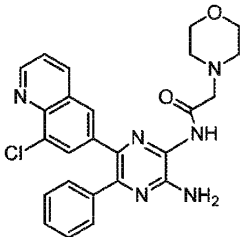
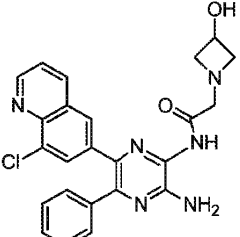
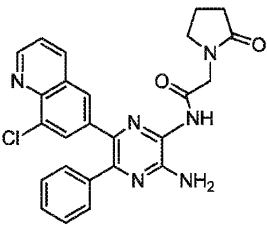
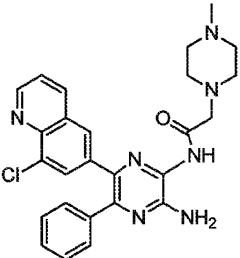
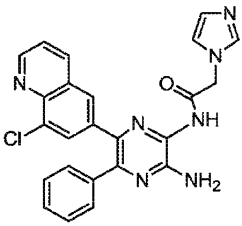
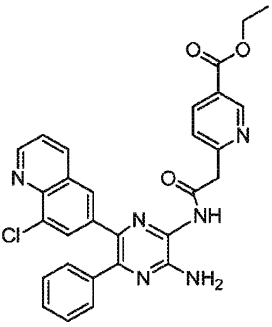
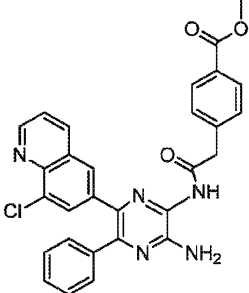
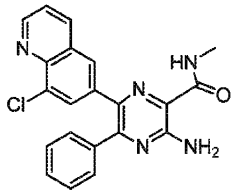
[0522]

2.273		2.274	
2.275		2.276	
2.277		2.278	
2.279		2.280	
2.281		2.282	

[0523]

2.283		2.284	
2.285		2.286	
2.287		2.288	
2.289		2.290	
2.291		2.292	

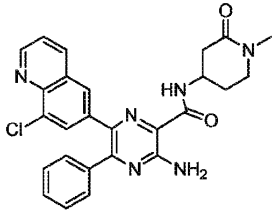
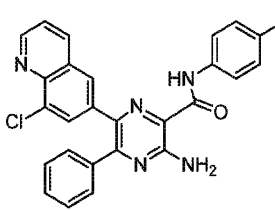
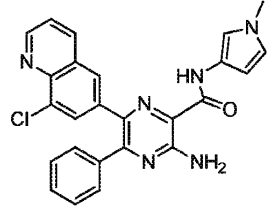
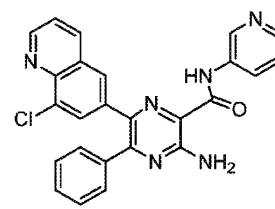
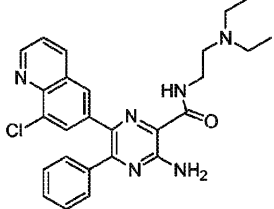
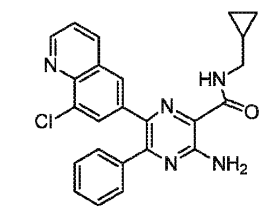
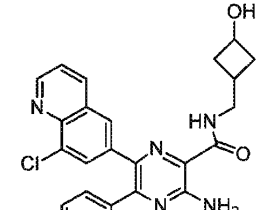
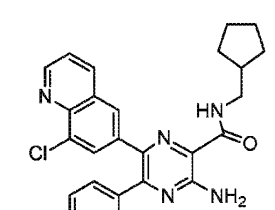
[0524]

2.293		2.294	
2.295		2.296	
2.297		2.298	
2.299		2.300	

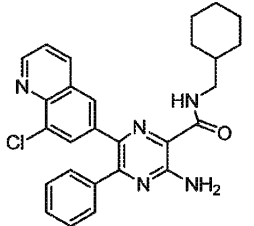
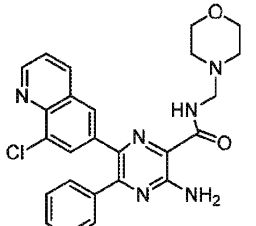
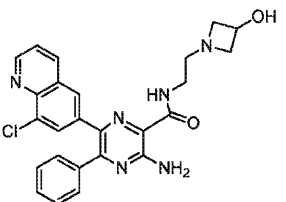
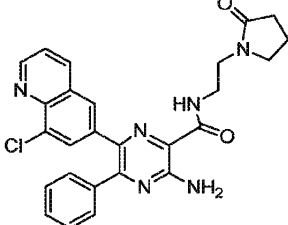
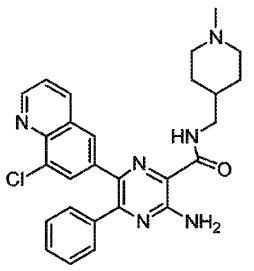
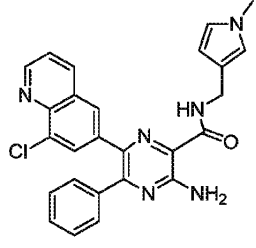
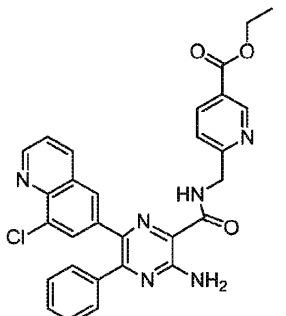
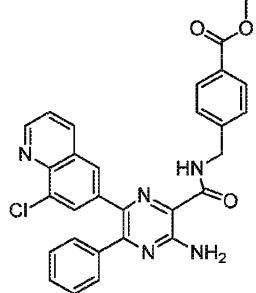
[0525]

2.301		2.302	
2.303		2.304	
2.305		2.306	
2.307		2.308	
2.309		2.310	

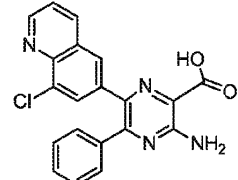
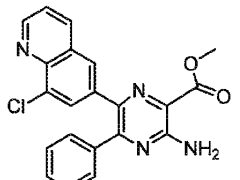
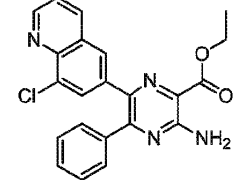
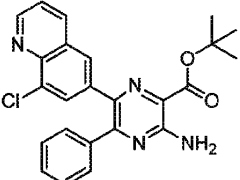
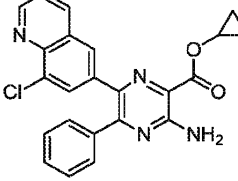
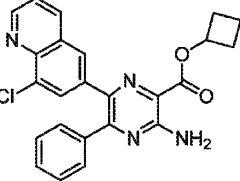
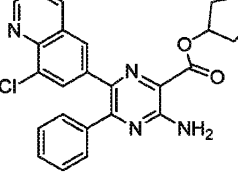
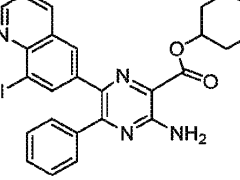
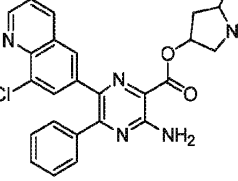
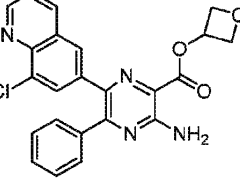
[0526]

2.311		2.312	
2.313		2.314	
2.315		2.316	
2.317		2.318	

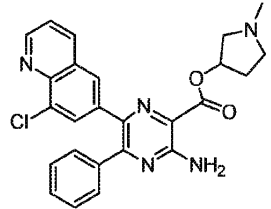
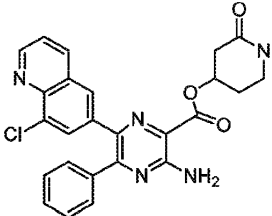
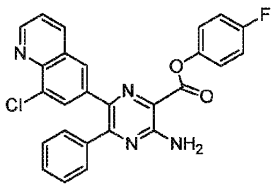
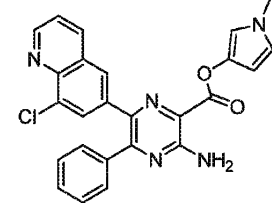
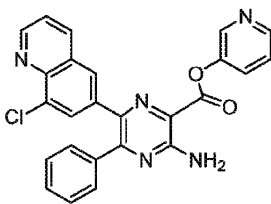
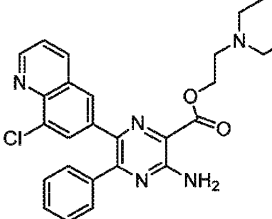
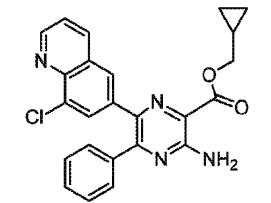
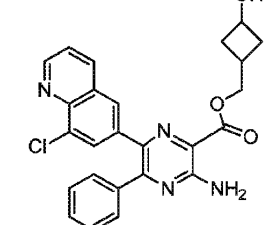
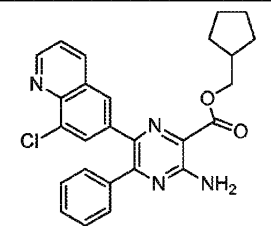
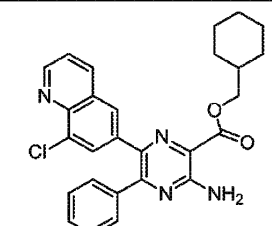
[0527]

2.319		2.320	
2.321		2.322	
2.323		2.324	
2.325		2.326	

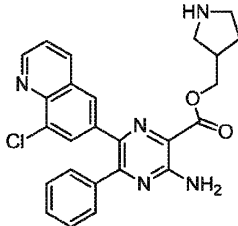
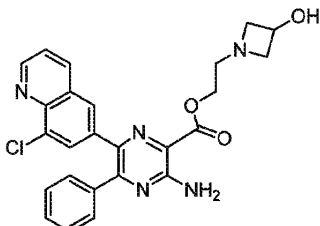
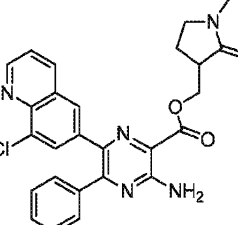
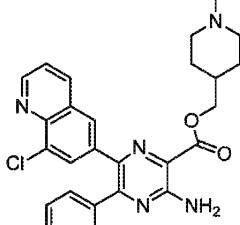
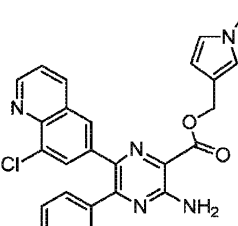
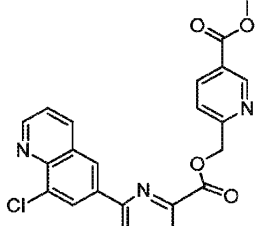
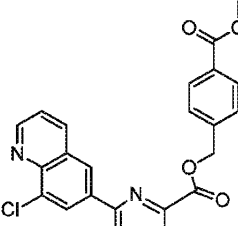
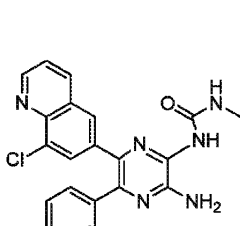
[0528]

2.327		2.328	
2.329		2.330	
2.331		2.332	
2.333		2.334	
2.335		2.336	

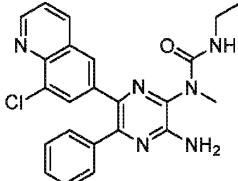
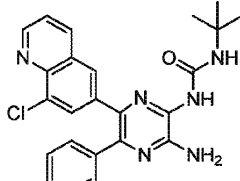
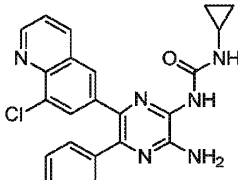
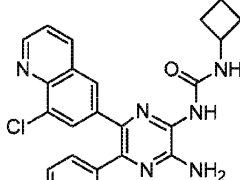
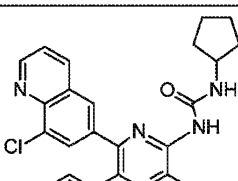
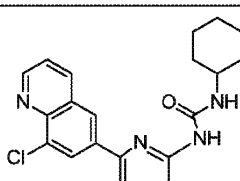
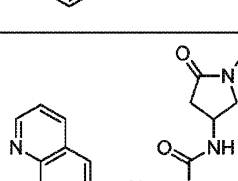
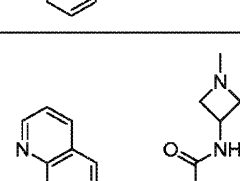
[0529]

2.337		2.338	
2.339		2.340	
2.341		2.342	
2.343		2.344	
2.345		2.346	

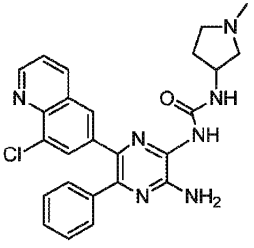
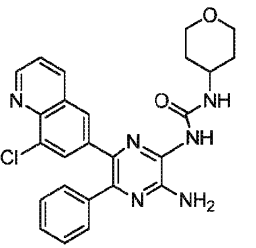
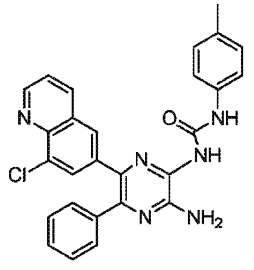
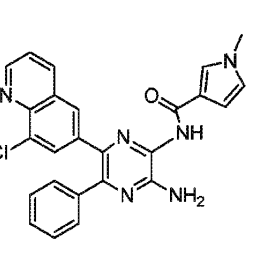
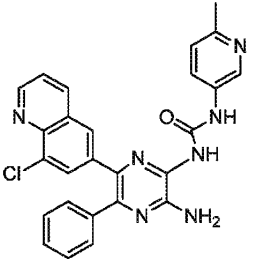
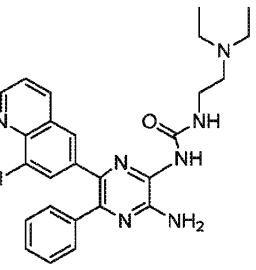
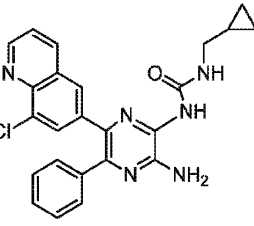
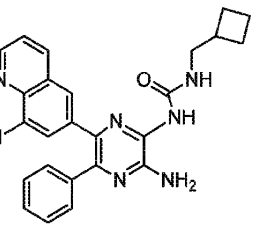
[0530]

2.347		2.348	
2.349		2.350	
2.351		2.352	
2.353		2.354	

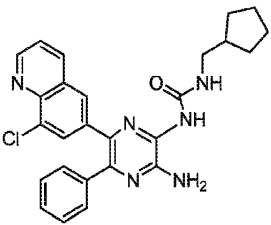
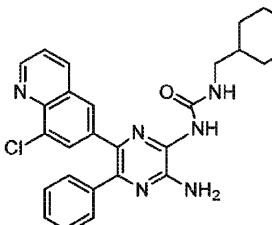
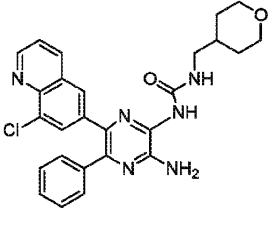
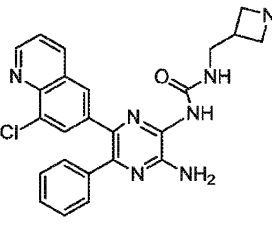
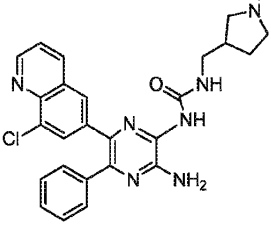
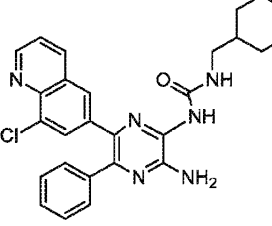
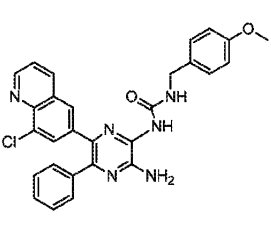
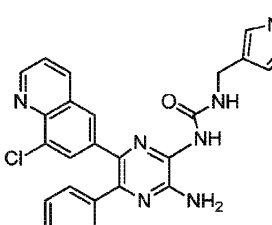
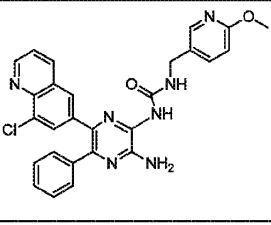
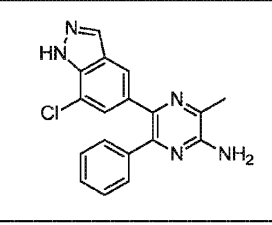
[0531]

2.355		2.356	
2.357		2.358	
2.359		2.360	
2.361		2.362	

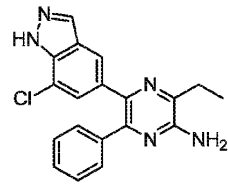
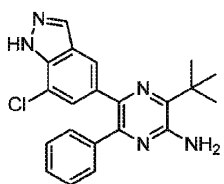
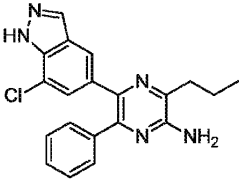
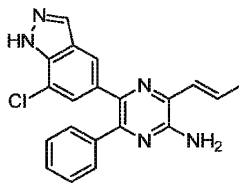
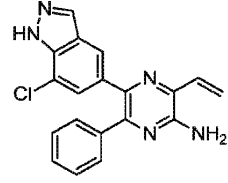
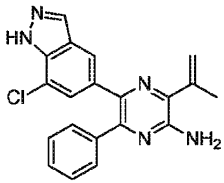
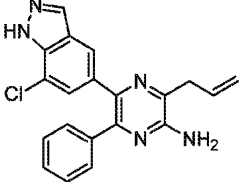
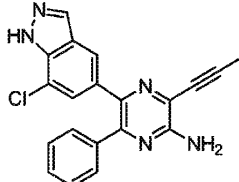
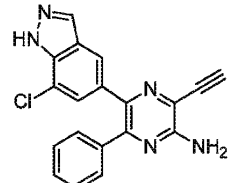
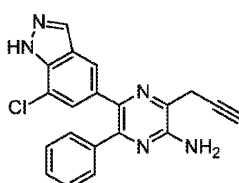
[0532]

2.363		2.364	
2.365		2.366	
2.367		2.368	
2.369		2.370	

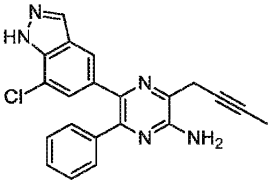
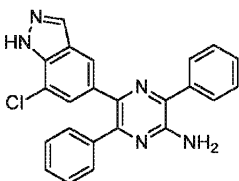
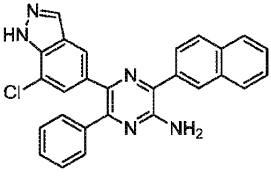
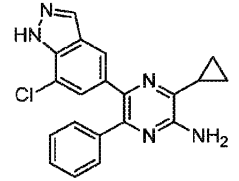
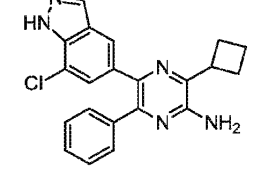
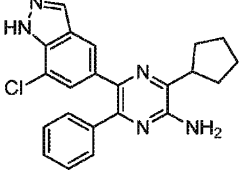
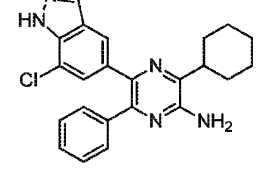
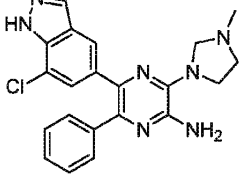
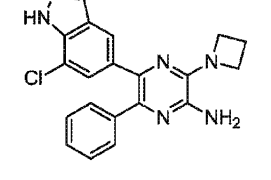
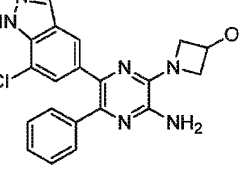
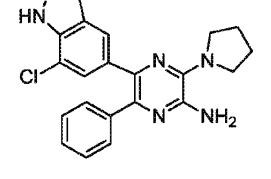
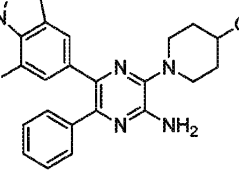
[0533]

2.371		2.372	
2.373		2.374	
2.375		2.376	
2.377		2.378	
2.379		2.380	

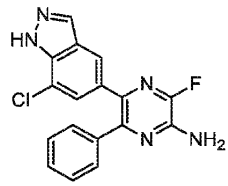
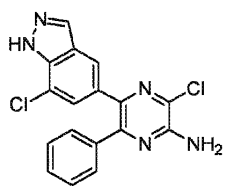
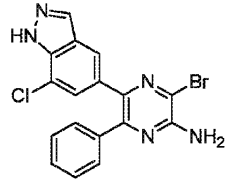
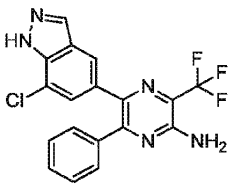
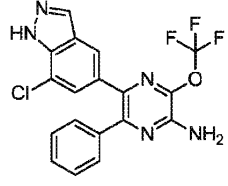
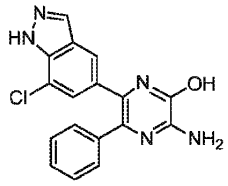
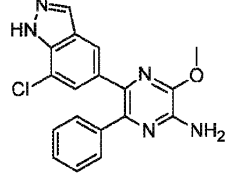
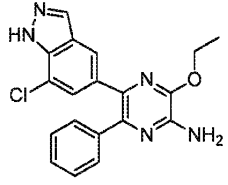
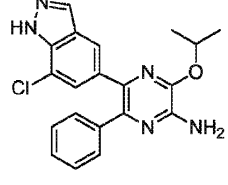
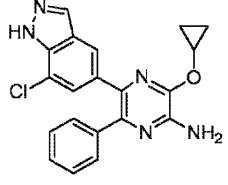
[0534]

2.381		2.382	
2.383		2.384	
2.385		2.386	
2.387		2.388	
2.389		2.390	

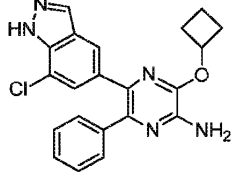
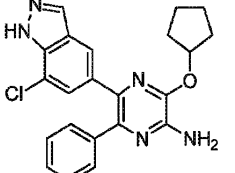
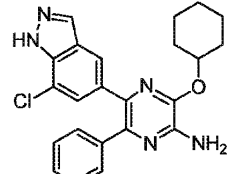
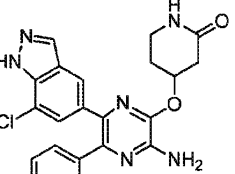
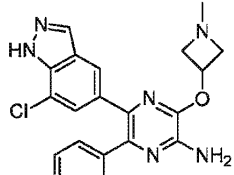
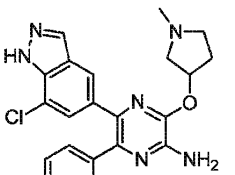
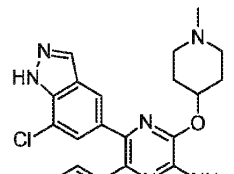
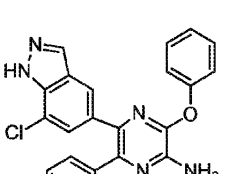
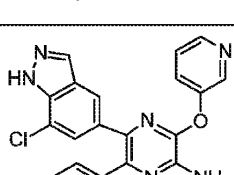
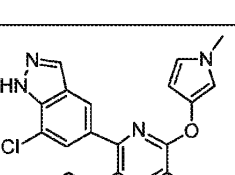
[0535]

2.391		2.392	
2.393		2.394	
2.395		2.396	
2.397		2.398	
2.399		2.400	
2.401		2.402	

[0536]

2.403		2.404	
2.405		2.406	
2.407		2.408	
2.409		2.410	
2.411		2.412	

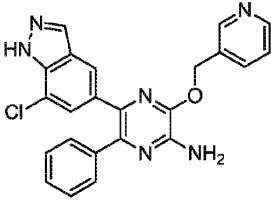
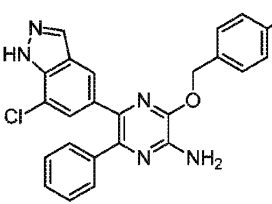
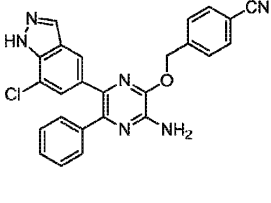
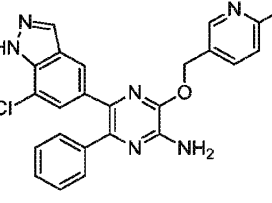
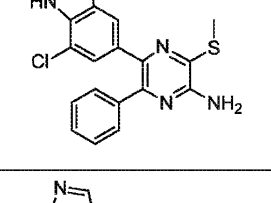
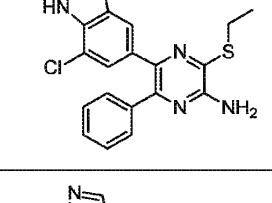
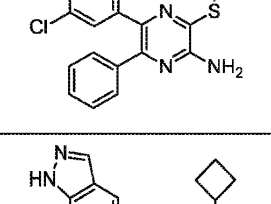
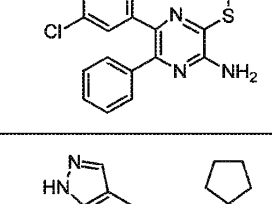
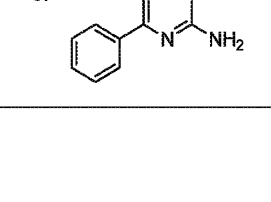
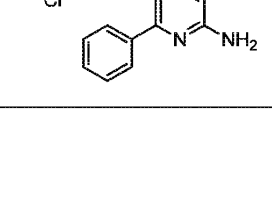
[0537]

2.413		2.414	
2.415		2.416	
2.417		2.418	
2.419		2.420	
2.421		2.422	

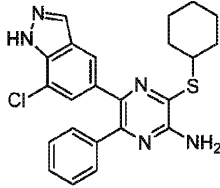
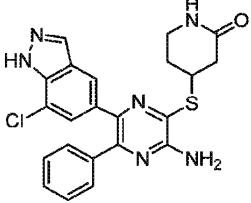
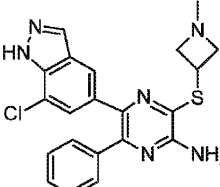
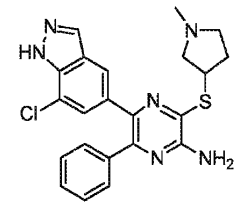
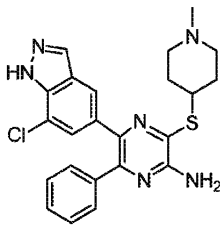
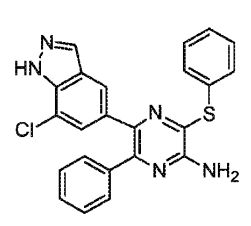
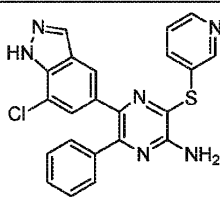
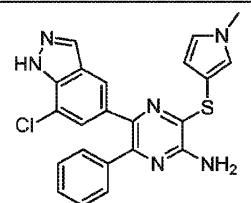
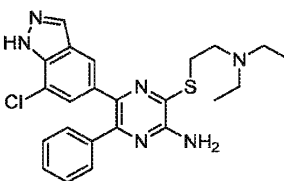
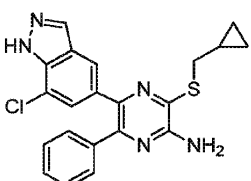
[0538]

2.423		2.424	
2.425		2.426	
2.427		2.428	
2.429		2.430	
2.431		2.432	

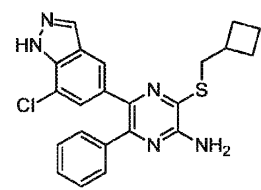
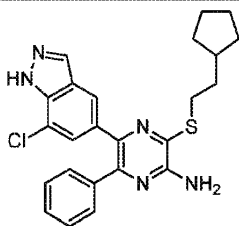
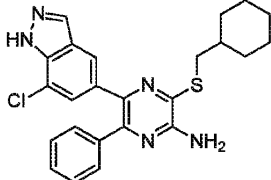
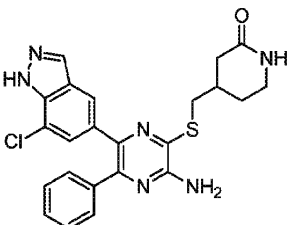
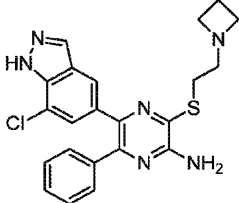
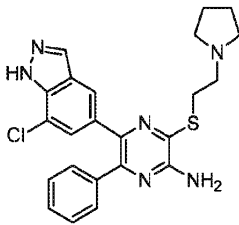
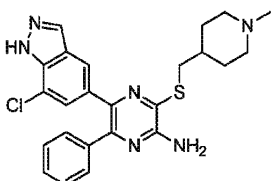
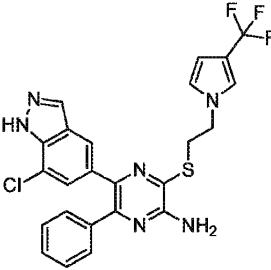
[0539]

2.433		2.434	
2.435		2.436	
2.437		2.438	
2.439		2.440	
2.441		2.442	

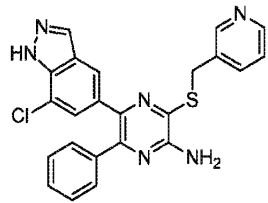
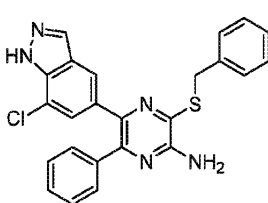
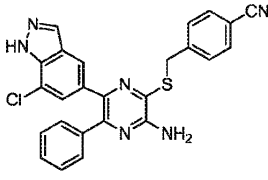
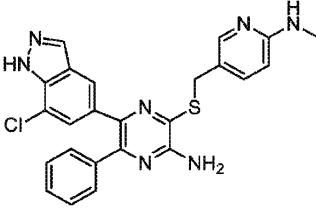
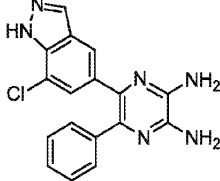
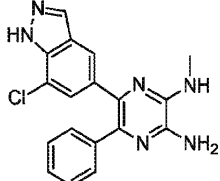
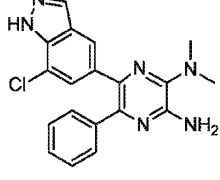
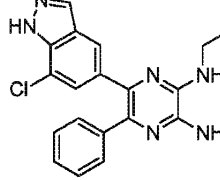
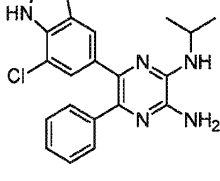
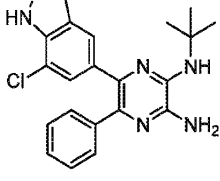
[0540]

2.443		2.444	
2.445		2.446	
2.447		2.448	
2.449		2.450	
2.451		2.452	

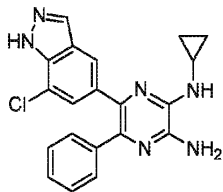
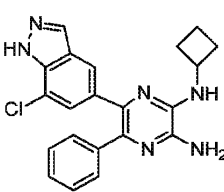
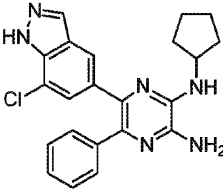
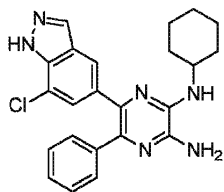
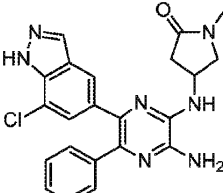
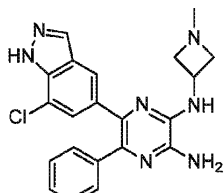
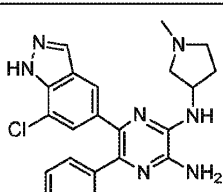
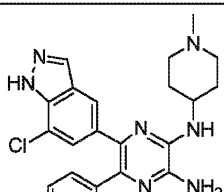
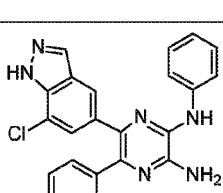
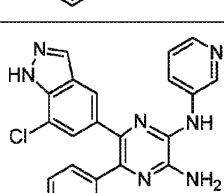
[0541]

2.453		2.454	
2.455		2.456	
2.457		2.458	
2.459		2.460	
2.461		2.462	

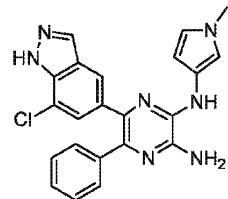
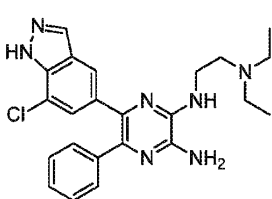
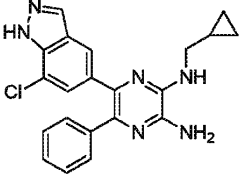
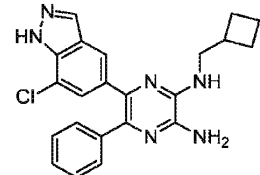
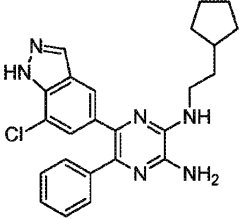
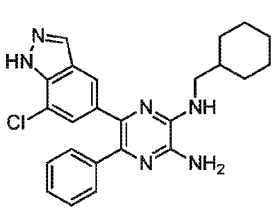
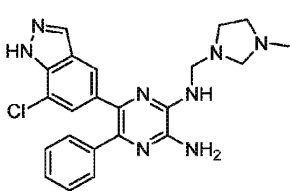
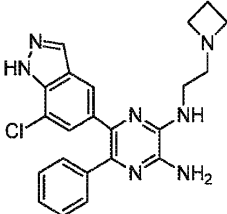
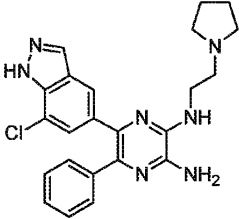
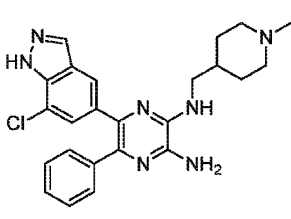
[0542]

2.463		2.464	
2.465		2.466	
2.467		2.468	
2.469		2.470	
2.471		2.472	

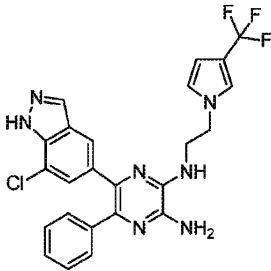
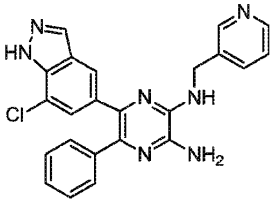
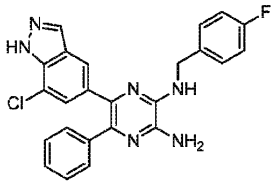
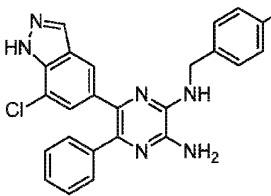
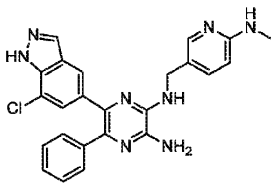
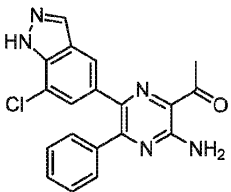
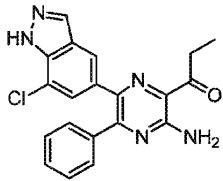
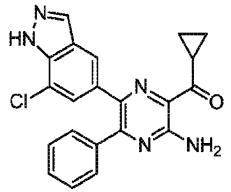
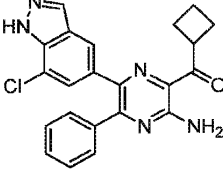
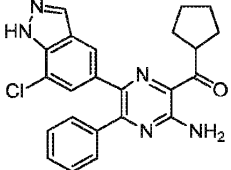
[0543]

2.473		2.474	
2.475		2.476	
2.477		2.478	
2.479		2.480	
2.481		2.482	

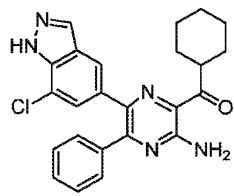
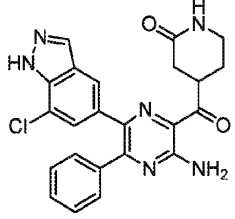
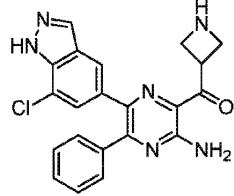
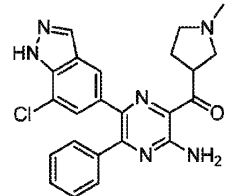
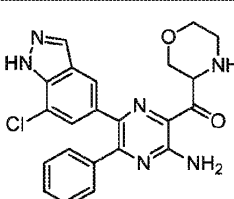
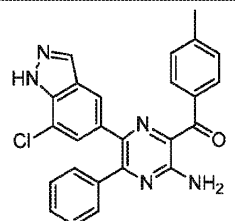
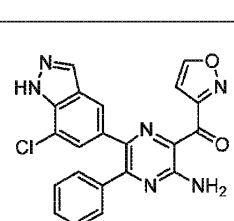
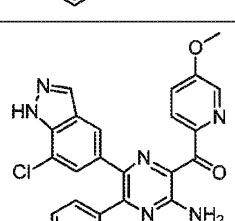
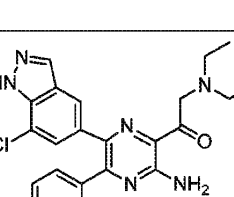
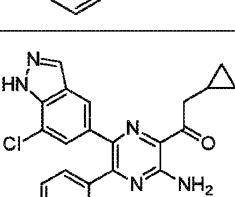
[0544]

2.483		2.484	
2.485		2.486	
2.487		2.488	
2.489		2.490	
2.491		2.492	

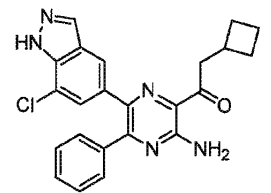
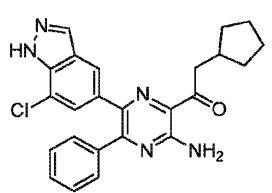
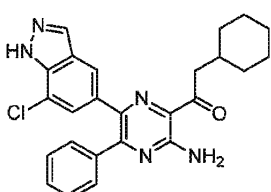
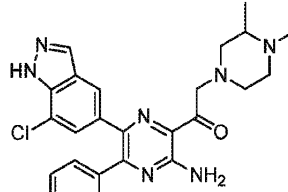
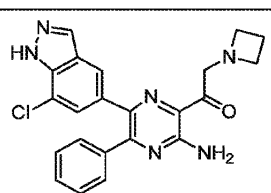
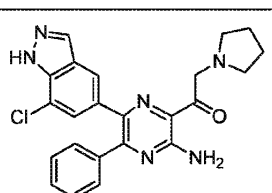
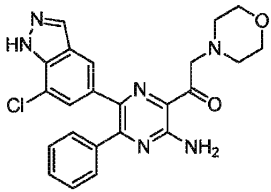
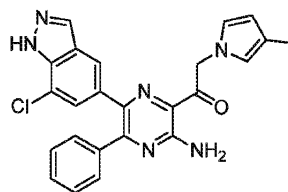
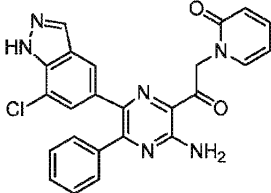
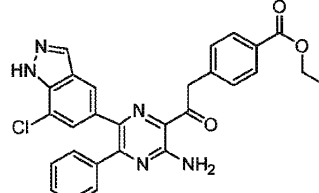
[0545]

2.493		2.494	
2.495		2.496	
2.497		2.498	
2.499		2.500	
2.501		2.502	

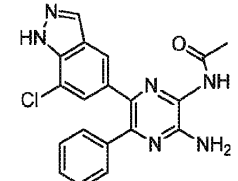
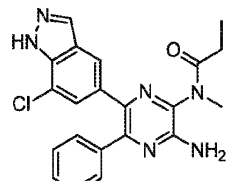
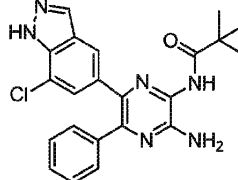
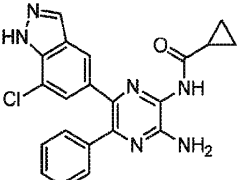
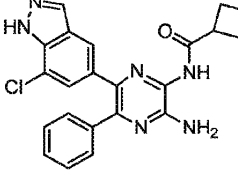
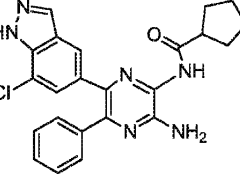
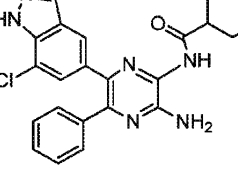
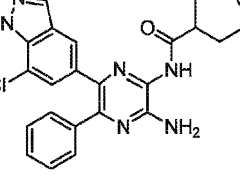
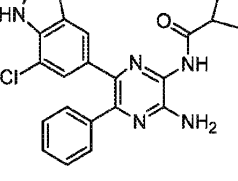
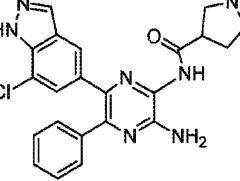
[0546]

2.503		2.504	
2.505		2.506	
2.507		2.508	
2.509		2.510	
2.511		2.512	

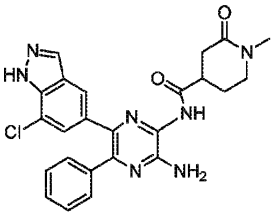
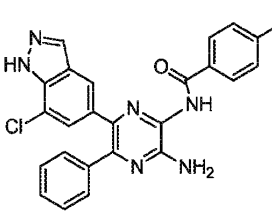
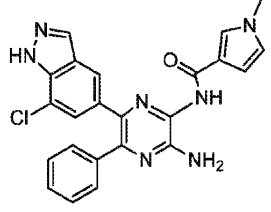
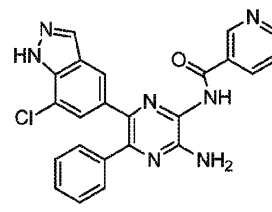
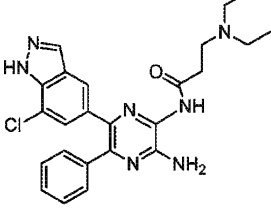
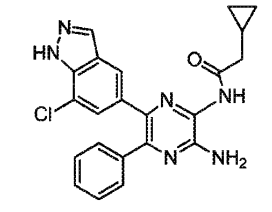
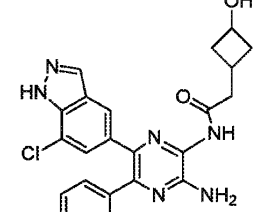
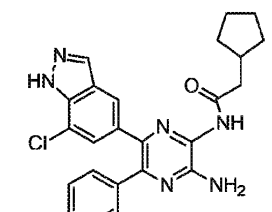
[0547]

2.513		2.514	
2.515		2.516	
2.517		2.518	
2.519		2.520	
2.521		2.522	

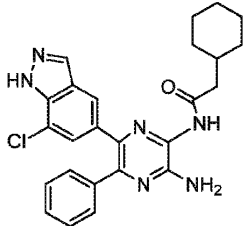
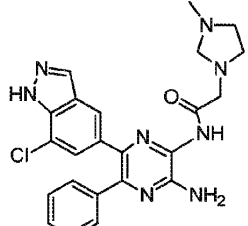
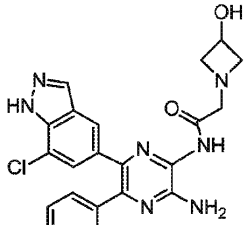
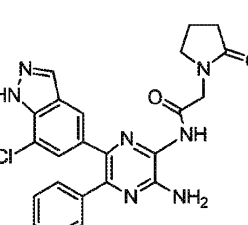
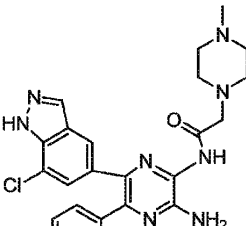
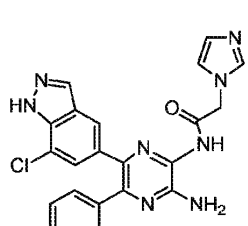
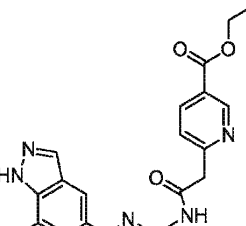
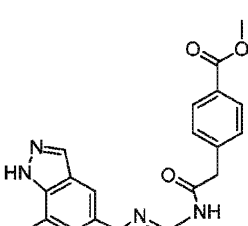
[0548]

2.523		2.524	
2.525		2.526	
2.527		2.528	
2.529		2.530	
2.531		2.532	

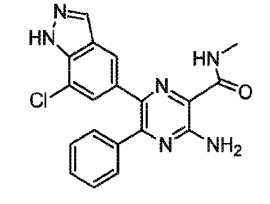
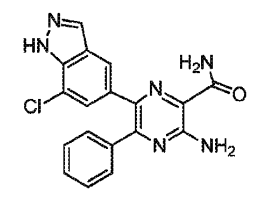
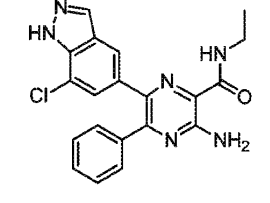
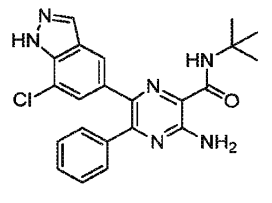
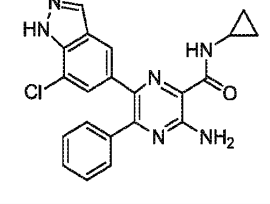
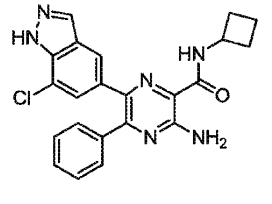
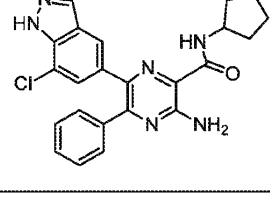
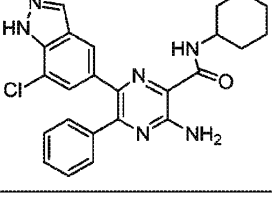
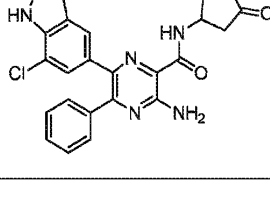
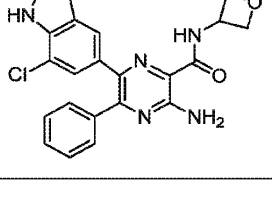
[0549]

2.533		2.534	
2.535		2.536	
2.537		2.538	
2.539		2.540	

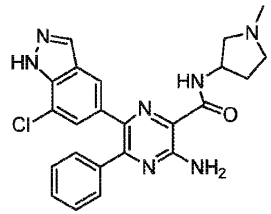
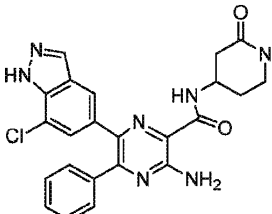
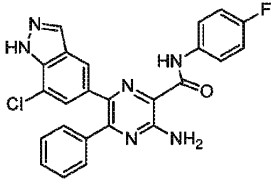
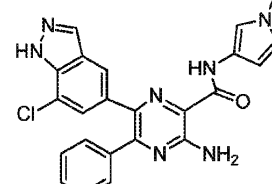
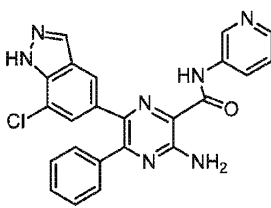
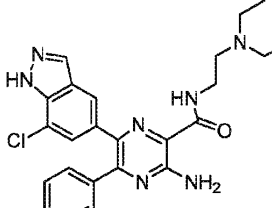
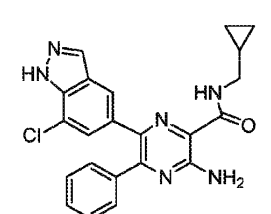
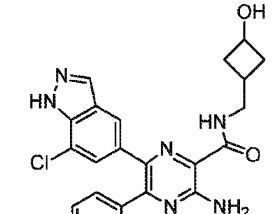
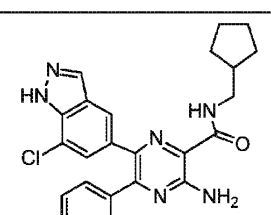
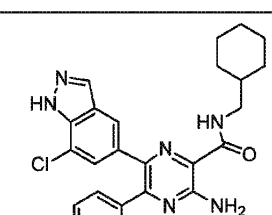
[0550]

2.541		2.542	
2.543		2.544	
2.545		2.546	
2.547		2.548	

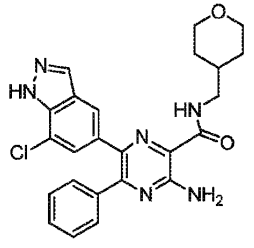
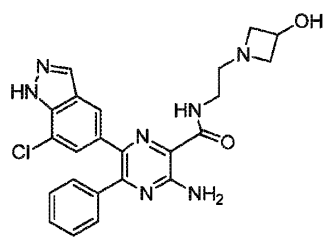
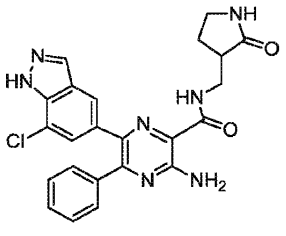
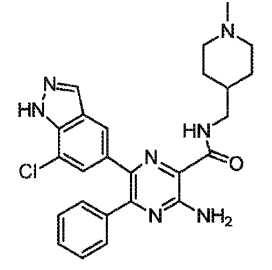
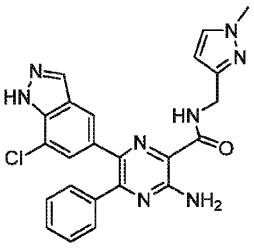
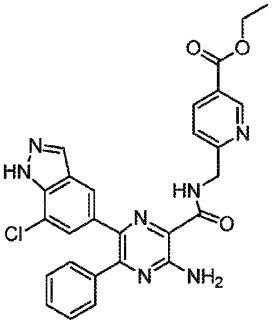
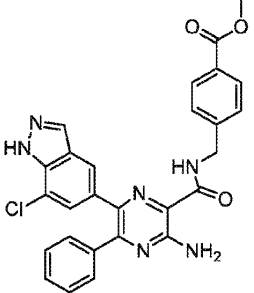
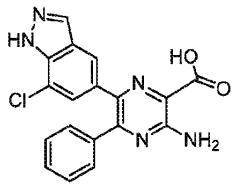
[0551]

2.549		2.550	
2.551		2.552	
2.553		2.554	
2.555		2.556	
2.557		2.558	

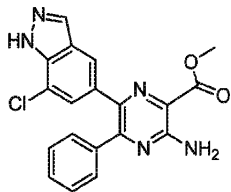
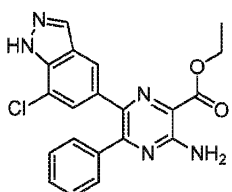
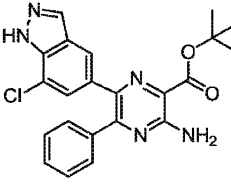
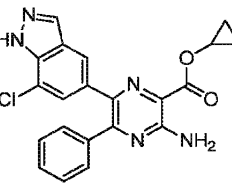
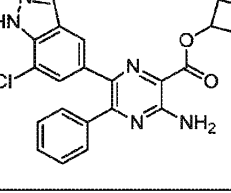
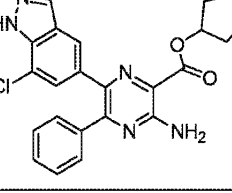
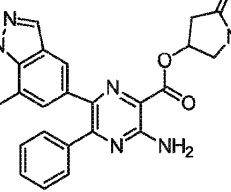
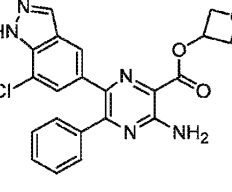
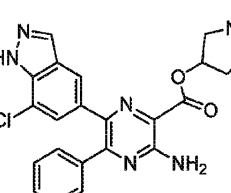
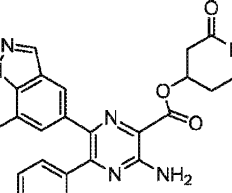
[0552]

2.559		2.560	
2.561		2.562	
2.563		2.564	
2.565		2.566	
2.567		2.568	

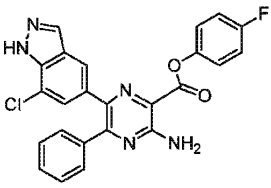
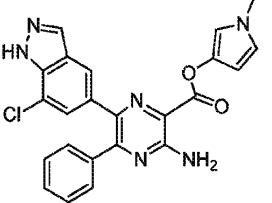
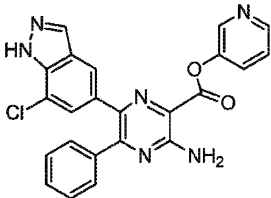
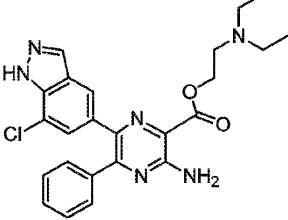
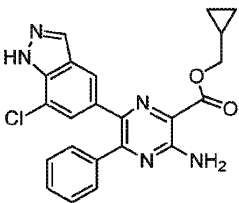
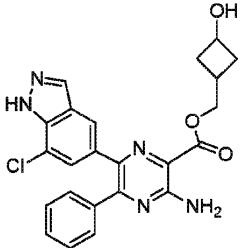
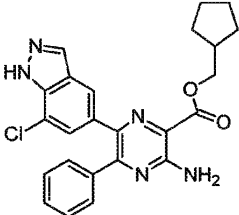
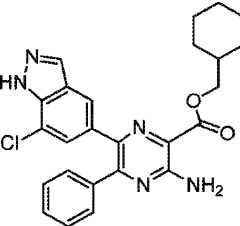
[0553]

2.569		2.570	
2.571		2.572	
2.573		2.574	
2.575		2.576	

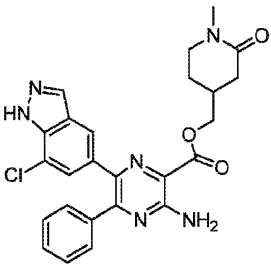
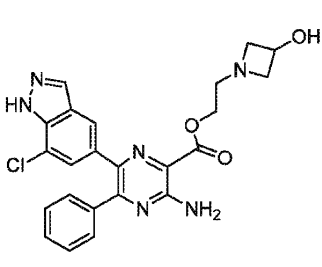
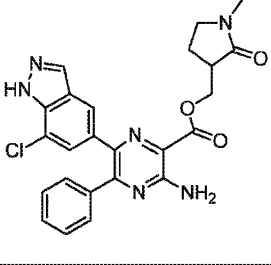
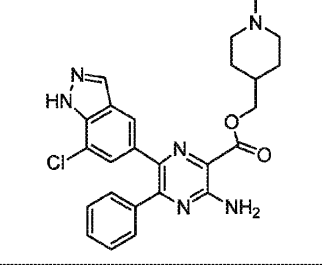
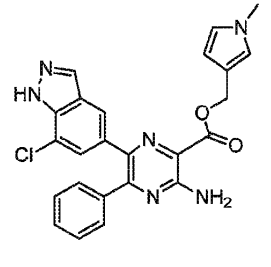
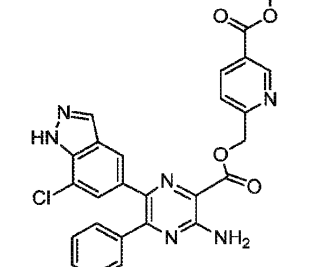
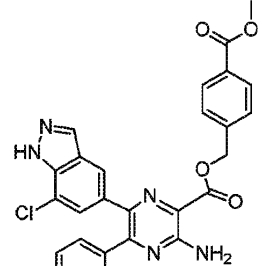
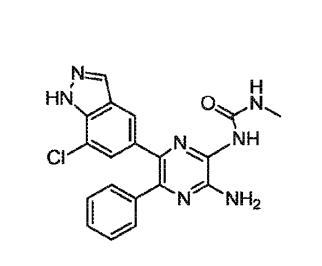
[0554]

2.577		2.578	
2.579		2.580	
2.581		2.582	
2.583		2.584	
2.585		2.586	

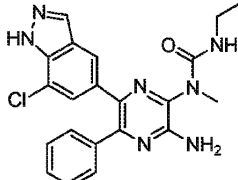
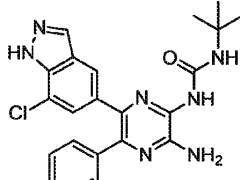
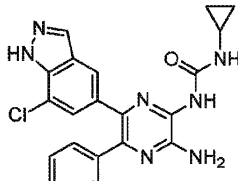
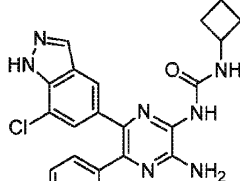
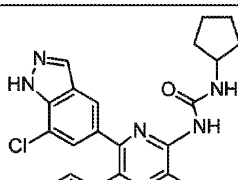
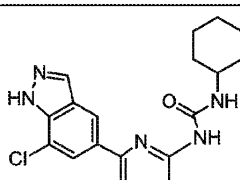
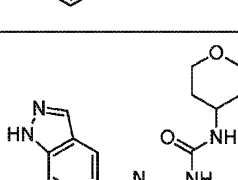
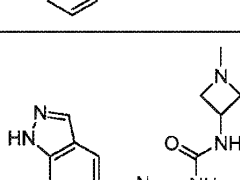
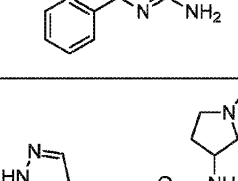
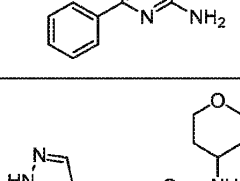
[0555]

2.587		2.588	
2.589		2.590	
2.591		2.592	
2.593		2.594	

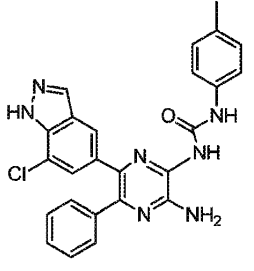
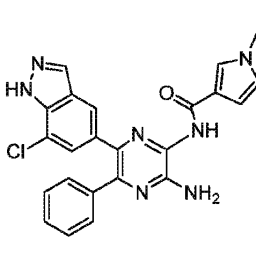
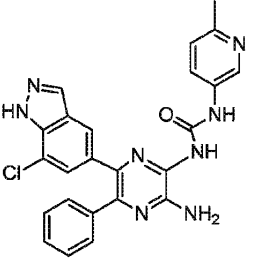
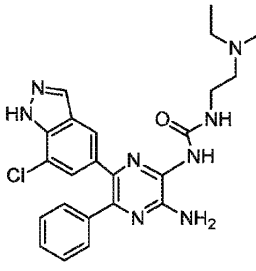
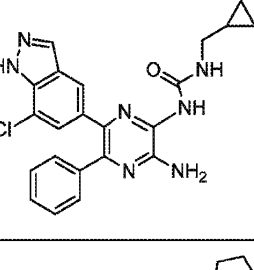
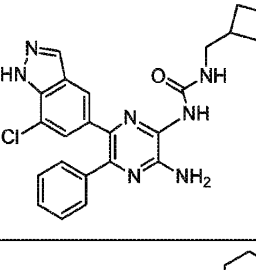
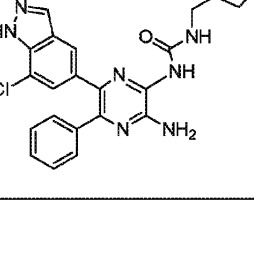
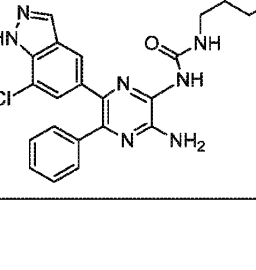
[0556]

2.595		2.596	
2.597		2.598	
2.599		2.600	
2.601		2.602	

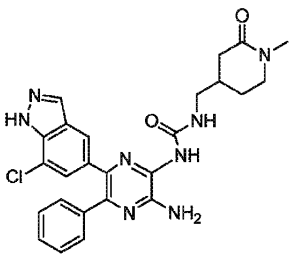
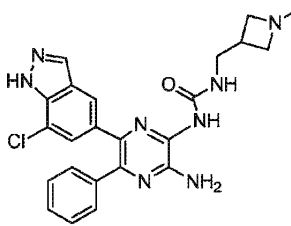
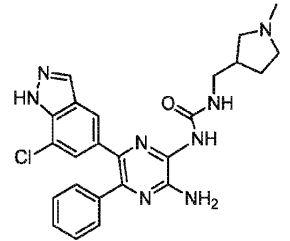
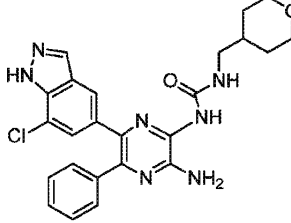
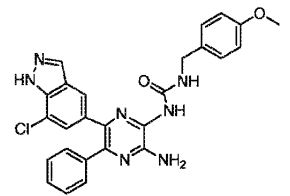
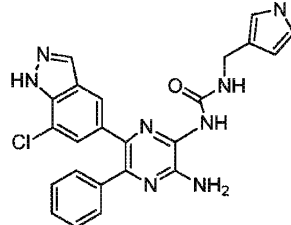
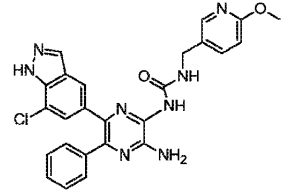
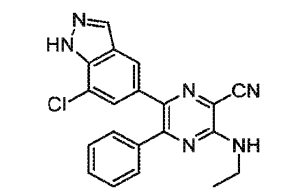
[0557]

2.603		2.604	
2.605		2.606	
2.607		2.608	
2.609		2.610	
2.611		2.612	

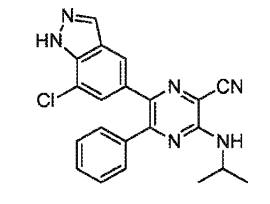
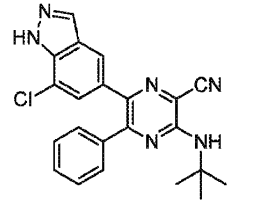
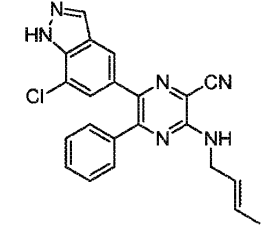
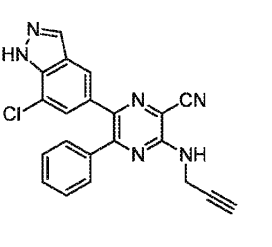
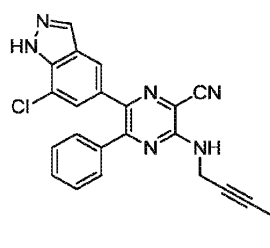
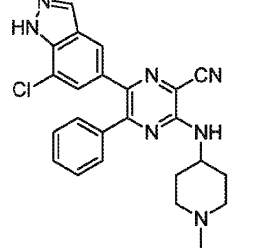
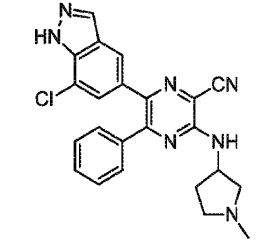
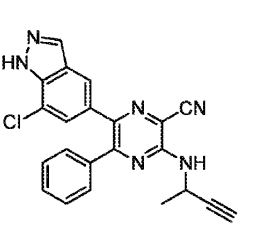
[0558]

2.613		2.614	
2.615		2.616	
2.617		2.618	
2.619		2.620	

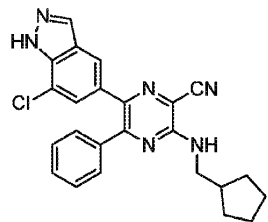
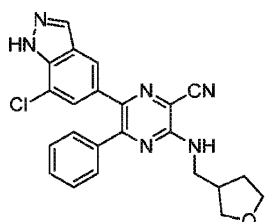
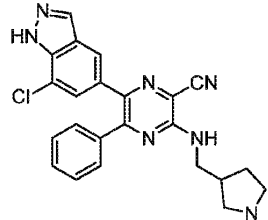
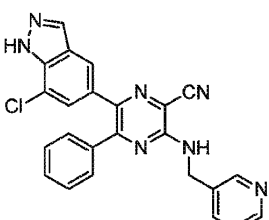
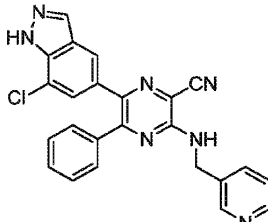
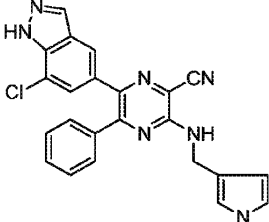
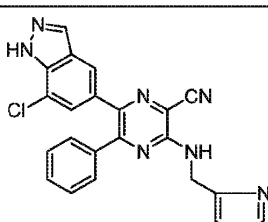
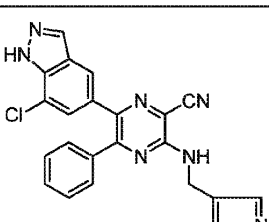
[0559]

2.621		2.622	
2.623		2.624	
2.625		2.626	
2.627		2.628	

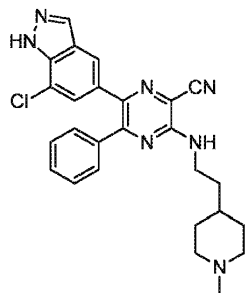
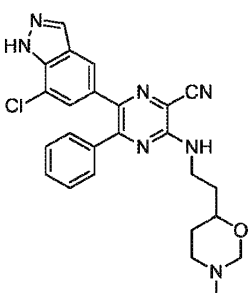
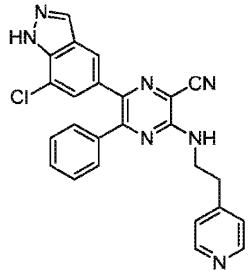
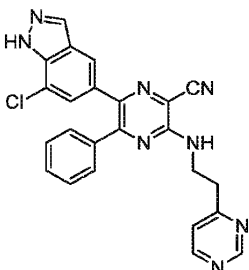
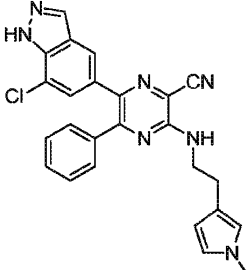
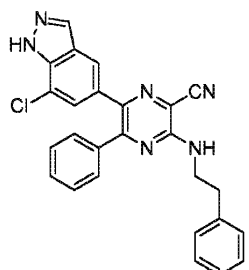
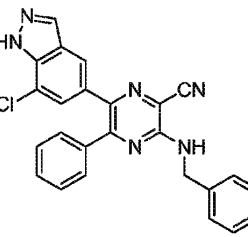
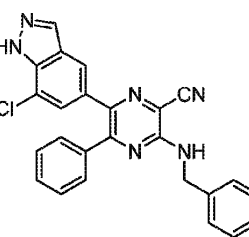
[0560]

2.629		2.630	
2.631		2.632	
2.633		2.634	
2.635		2.636	

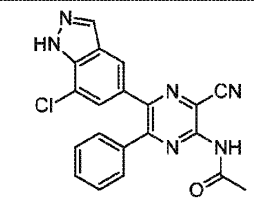
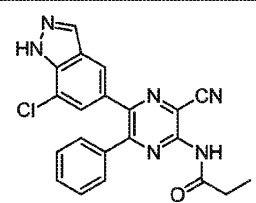
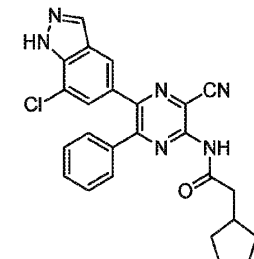
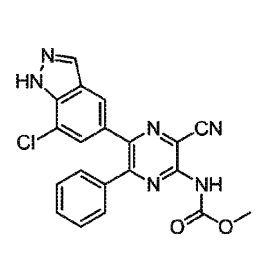
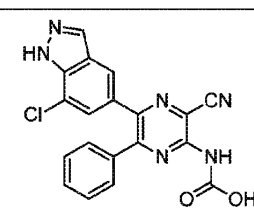
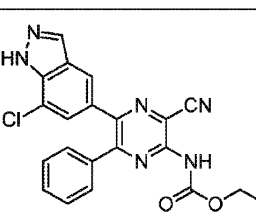
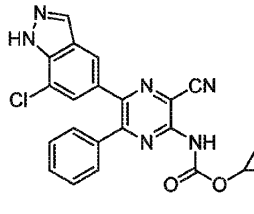
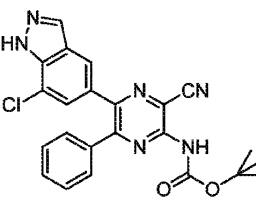
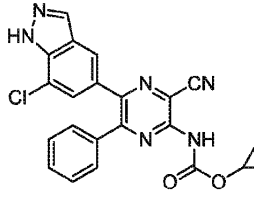
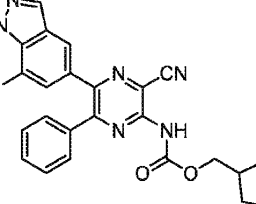
[0561]

2.637		2.638	
2.639		2.640	
2.641		2.642	
2.643		2.644	

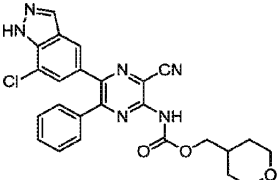
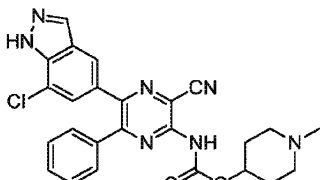
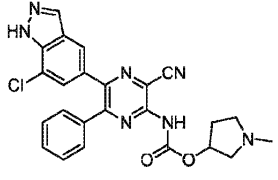
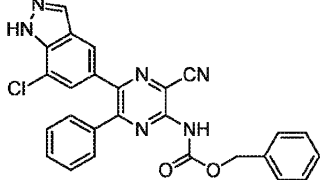
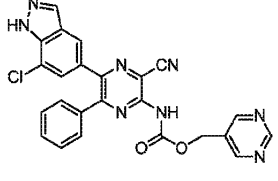
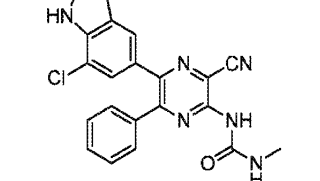
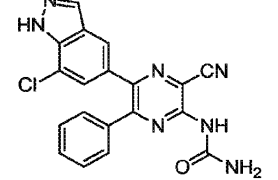
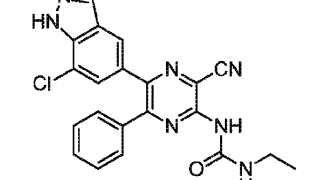
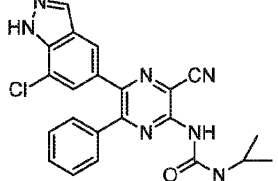
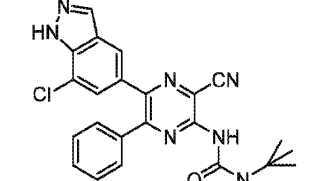
[0562]

2.645		2.646	
2.647		2.648	
2.649		2.650	
2.651		2.652	

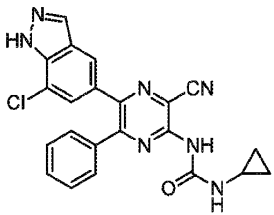
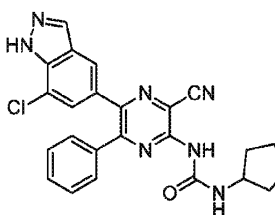
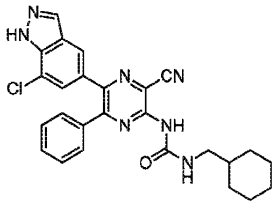
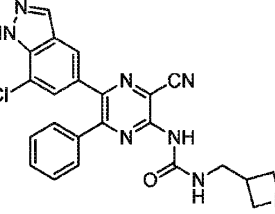
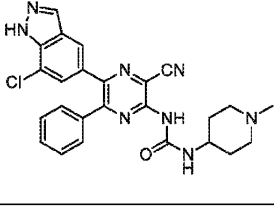
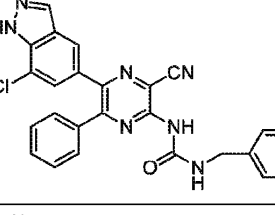
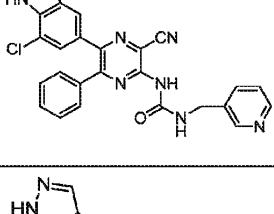
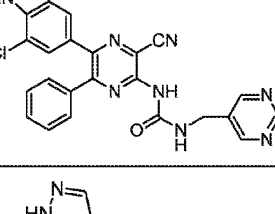
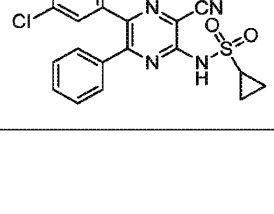
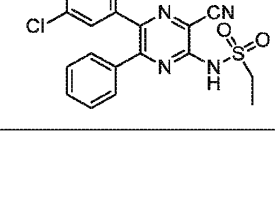
[0563]

2.653		2.654	
2.655		2.656	
2.657		2.658	
2.659		2.660	
2.661		2.662	

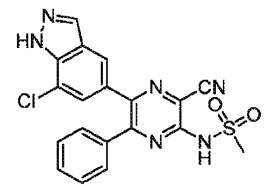
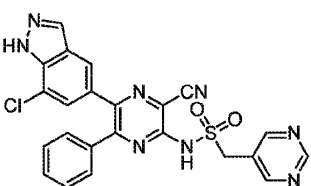
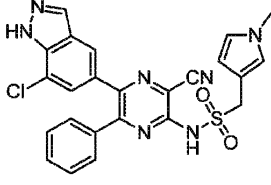
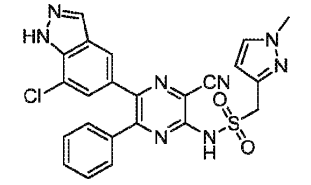
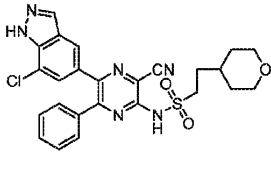
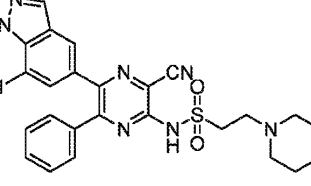
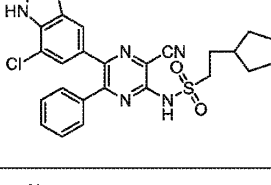
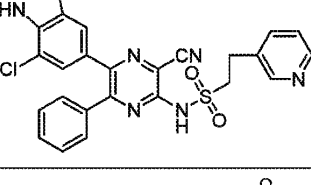
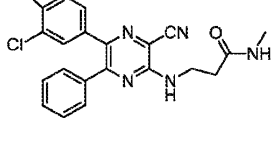
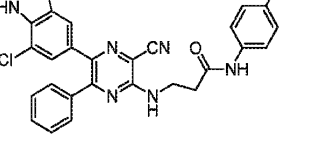
[0564]

2.663		2.664	
2.665		2.666	
2.667		2.668	
2.669		2.670	
2.671		2.672	

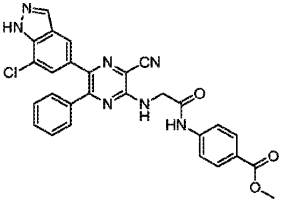
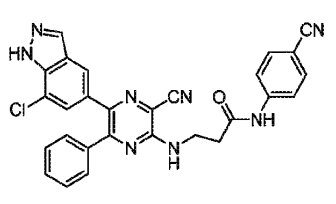
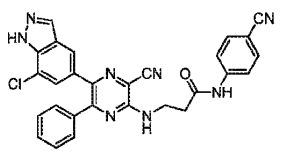
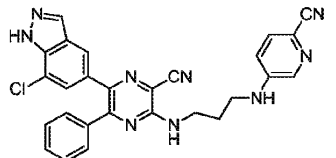
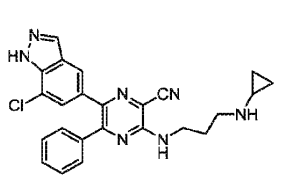
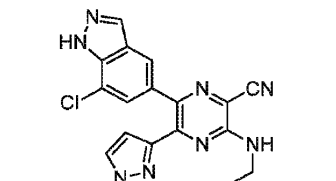
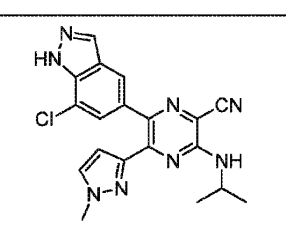
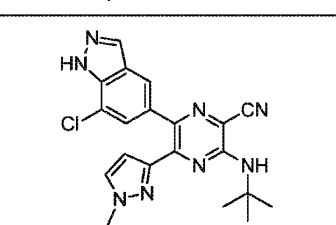
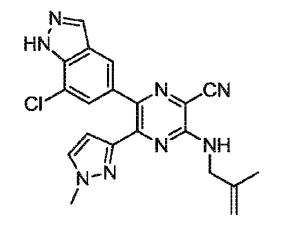
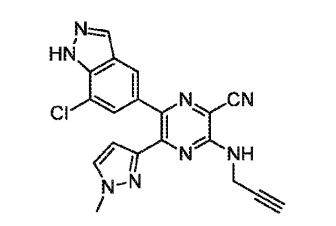
[0565]

2.673		2.674	
2.675		2.676	
2.677		2.678	
2.679		2.680	
2.681		2.682	

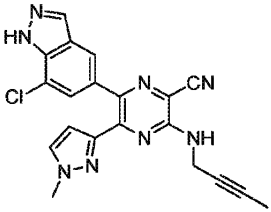
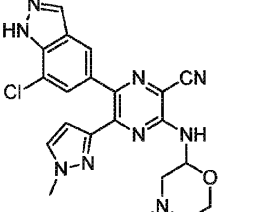
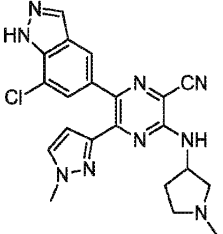
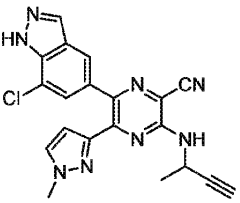
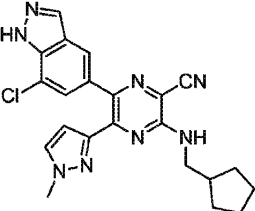
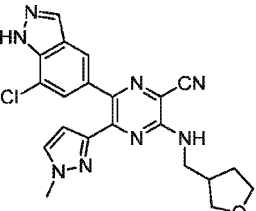
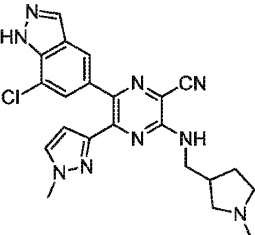
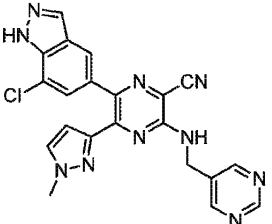
[0566]

2.683		2.684	
2.685		2.686	
2.687		2.688	
2.689		2.690	
2.691		2.692	

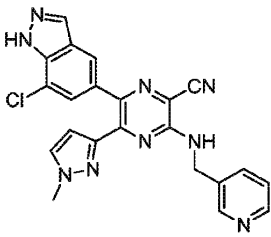
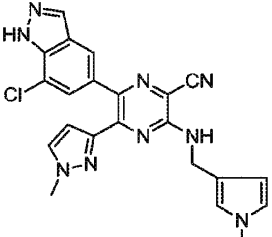
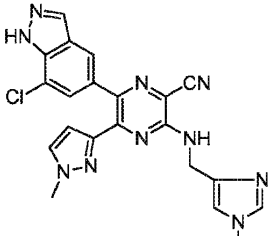
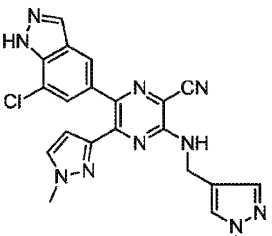
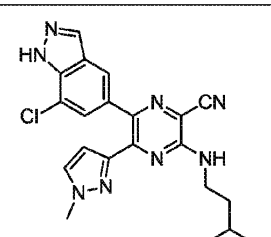
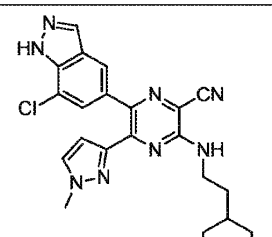
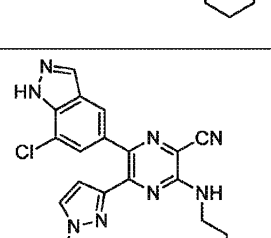
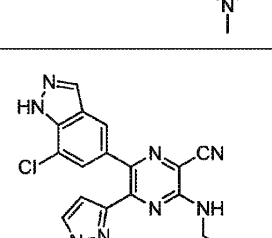
[0567]

2.693		2.694	
2.695		2.696	
2.697		2.698	
2.699		2.700	
2.701		2.702	

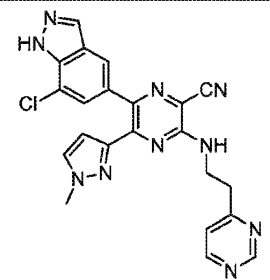
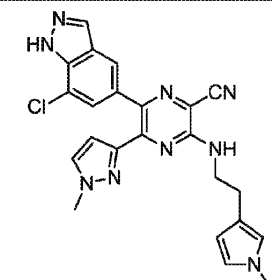
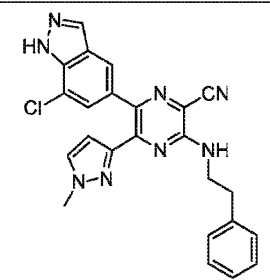
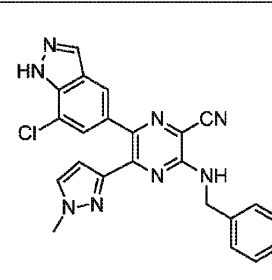
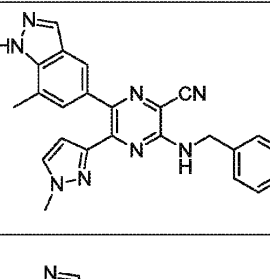
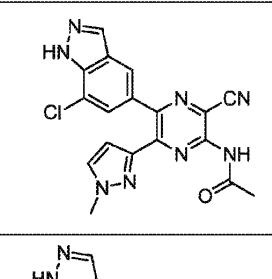
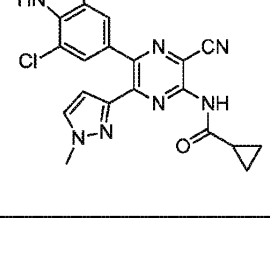
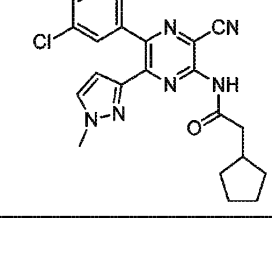
[0568]

2.703		2.704	
2.705		2.706	
2.707		2.708	
2.709		2.710	

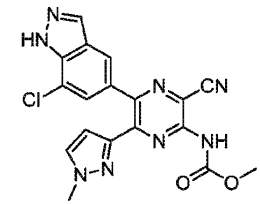
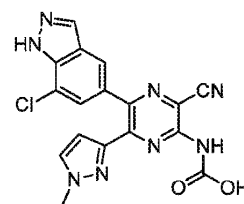
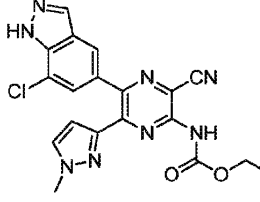
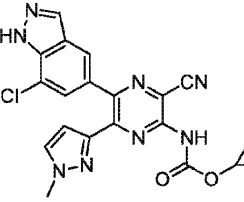
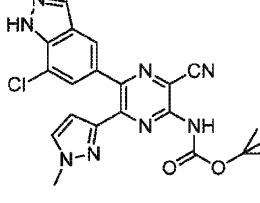
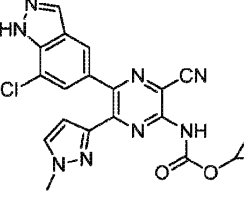
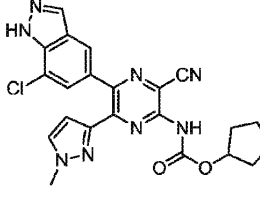
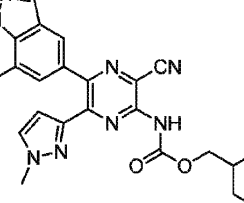
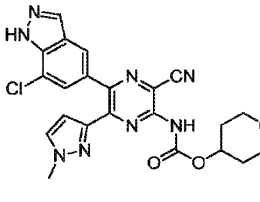
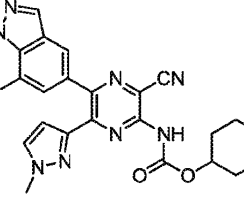
[0569]

2.711		2.712	
2.713		2.714	
2.715		2.716	
2.717		2.718	

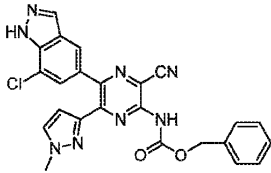
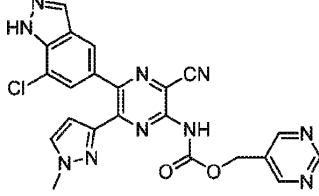
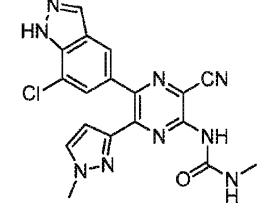
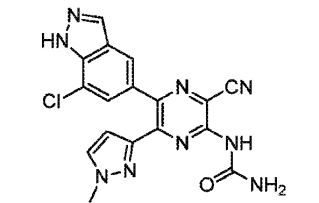
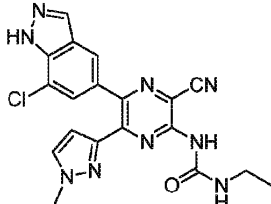
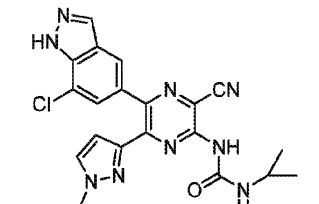
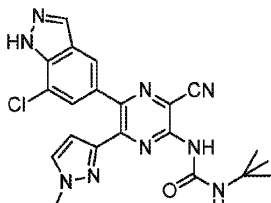
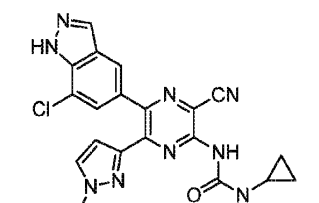
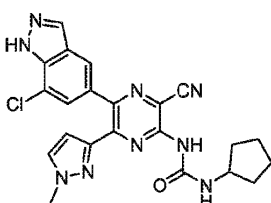
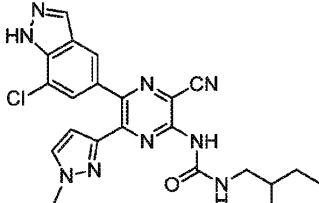
[0570]

2.719		2.720	
2.721		2.722	
2.723		2.724	
2.725		2.726	

[0571]

2.727		2.728	
2.729		2.730	
2.731		2.732	
2.733		2.734	
2.735		2.736	

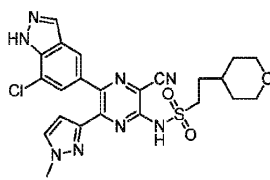
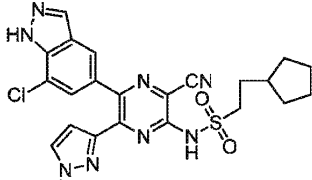
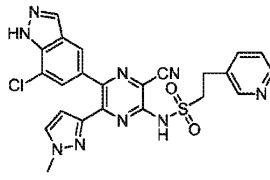
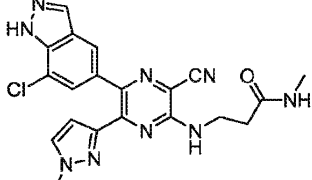
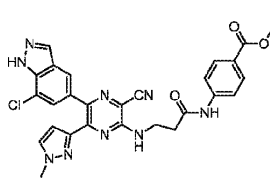
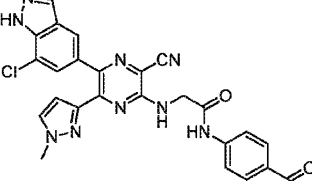
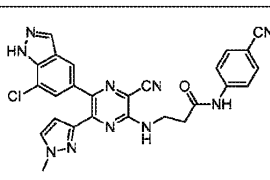
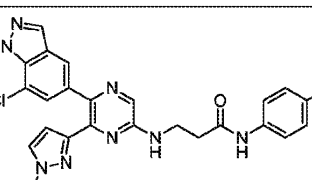
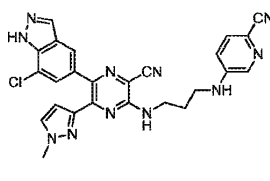
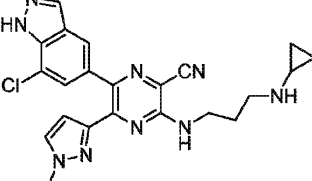
[0572]

2.737		2.738	
2.739		2.740	
2.741		2.742	
2.743		2.744	
2.745		2.746	

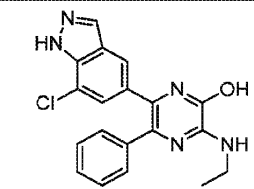
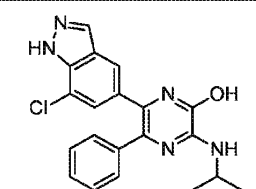
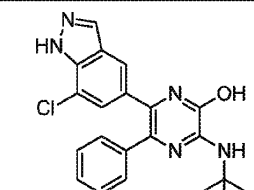
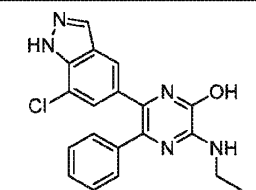
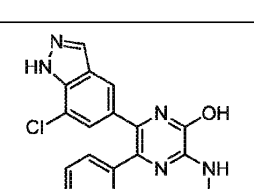
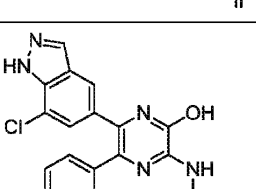
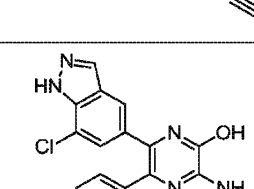
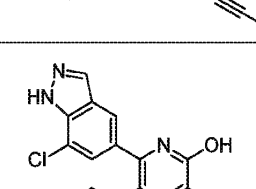
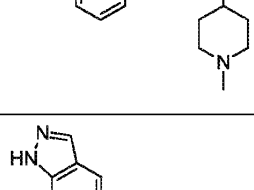
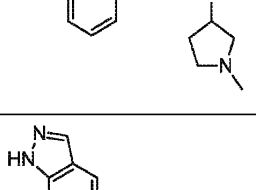
[0573]

2.747		2.748	
2.749		2.750	
2.751		2.752	
2.753		2.754	
2.755		2.756	

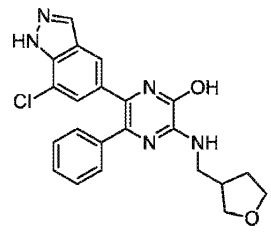
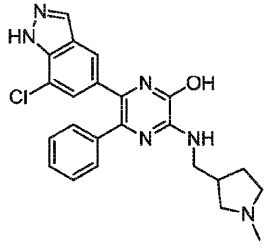
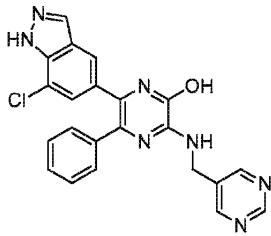
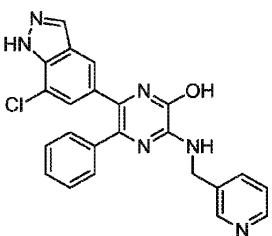
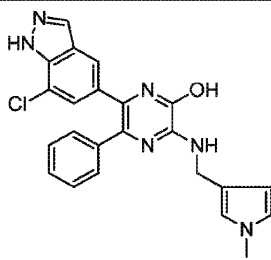
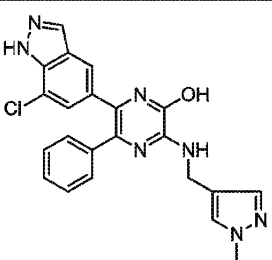
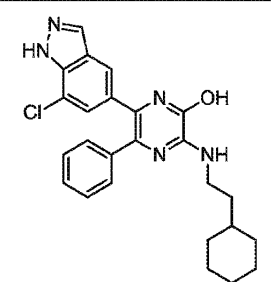
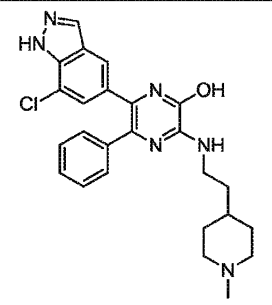
[0574]

2.757		2.758	
2.759		2.760	
2.761		2.762	
2.763		2.764	
2.765		2.766	

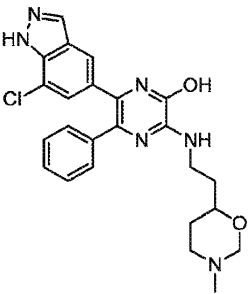
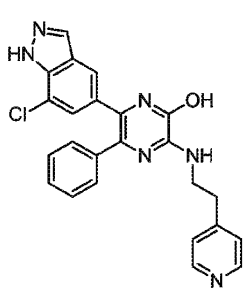
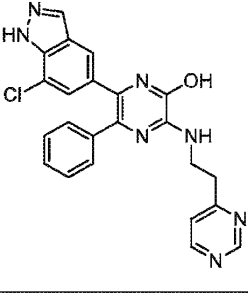
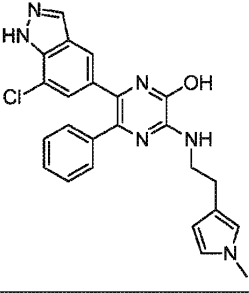
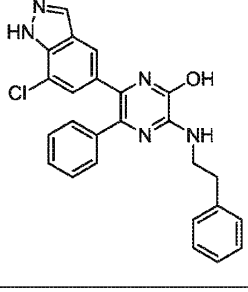
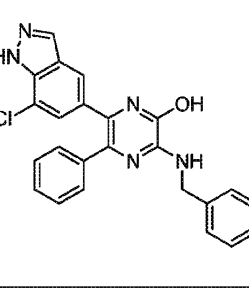
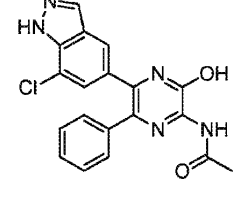
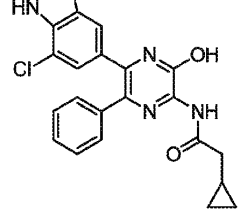
[0575]

2.767		2.768	
2.769		2.770	
2.771		2.772	
2.773		2.774	
2.775		2.776	

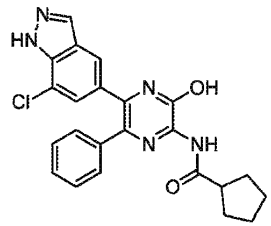
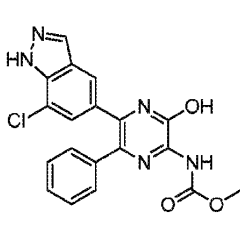
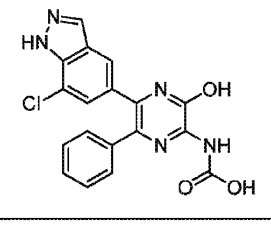
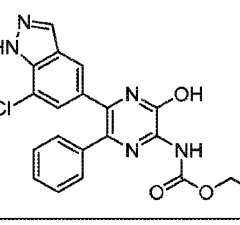
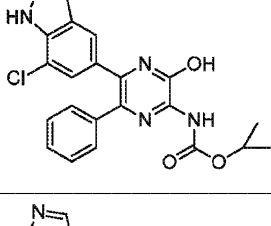
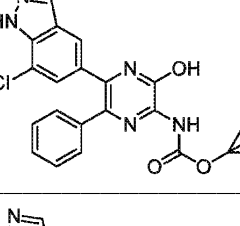
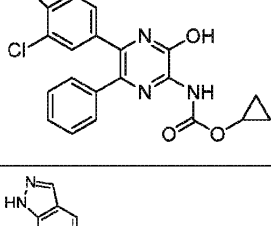
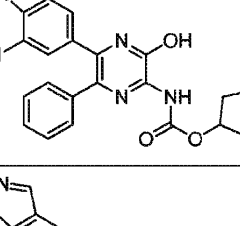
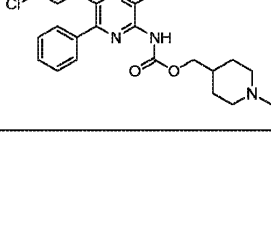
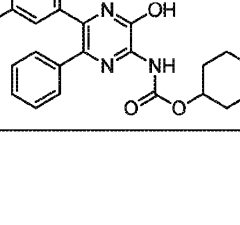
[0576]

2.777		2.778	
2.779		2.780	
2.781		2.782	
2.783		2.784	

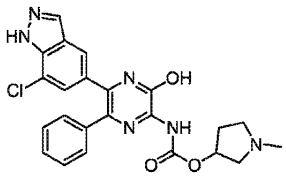
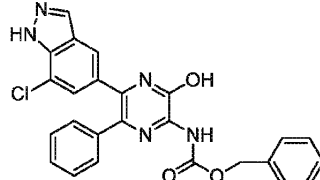
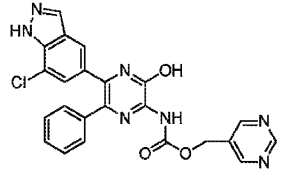
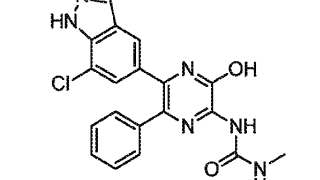
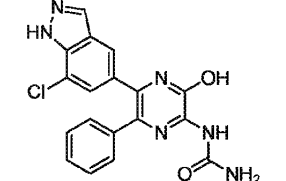
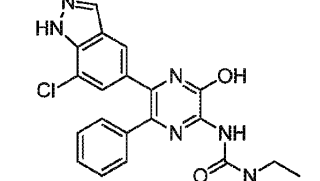
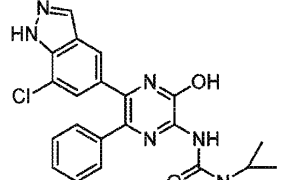
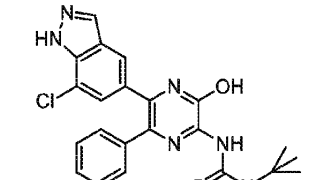
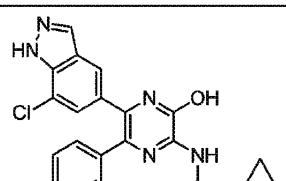
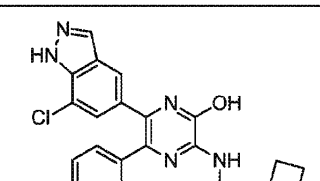
[0577]

2.785		2.786	
2.787		2.788	
2.789		2.790	
2.791		2.792	

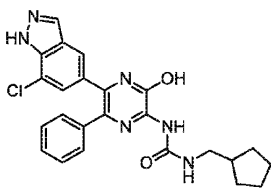
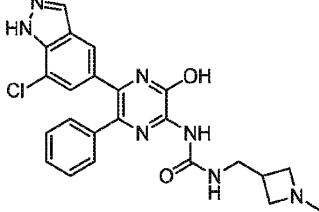
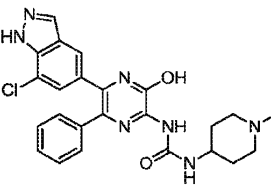
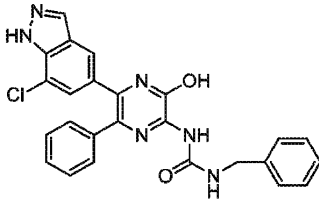
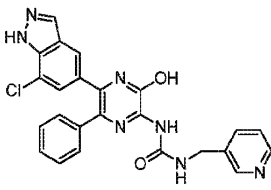
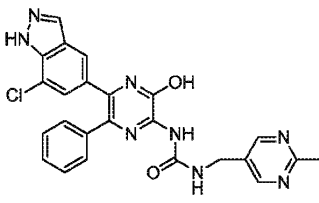
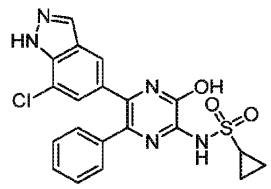
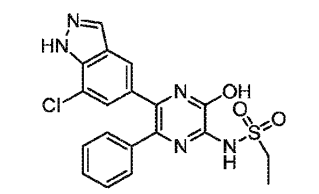
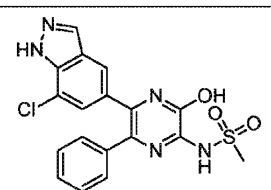
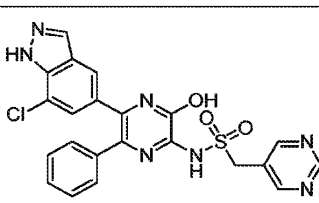
[0578]

2.793		2.794	
2.795		2.796	
2.797		2.798	
2.799		2.800	
2.801		2.802	

[0579]

2.803		2.804	
2.805		2.806	
2.807		2.808	
2.809		2.810	
2.811		2.812	

[0580]

2.813		2.814	
2.815		2.816	
2.817		2.818	
2.819		2.820	
2.821		2.822	

[0581]

2.823		2.824	
2.825		2.826	
2.827		2.828	
2.829		2.830	
2.831		2.832	
2.833		2.834	

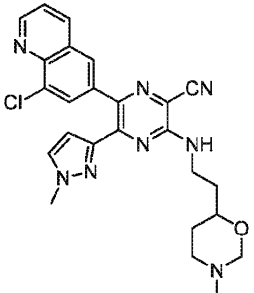
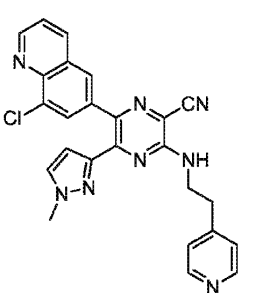
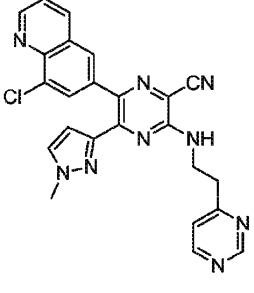
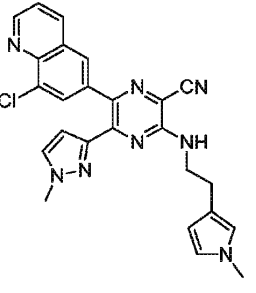
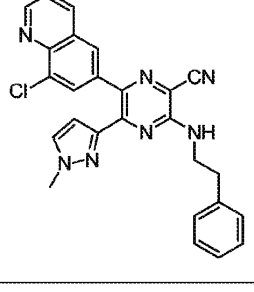
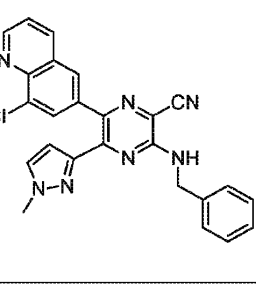
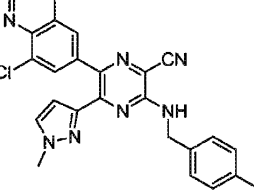
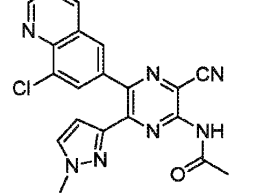
[0582]

2.835		2.836	
2.837		2.838	
2.839		2.840	
2.841		2.842	

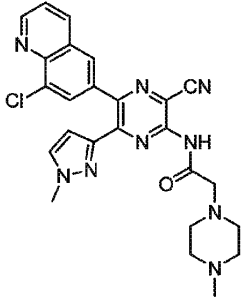
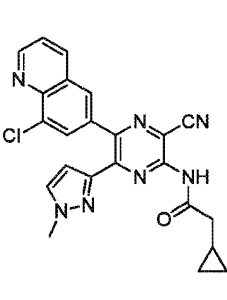
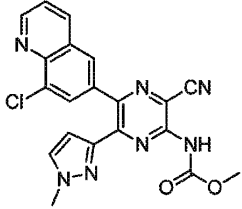
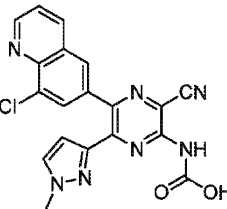
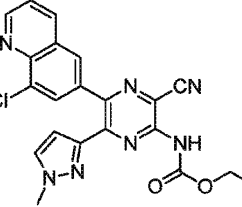
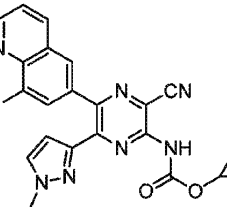
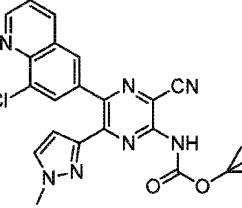
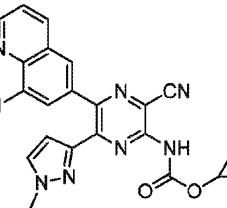
[0583]

2.843		2.844	
2.845		2.846	
2.847		2.848	
2.849		2.850	

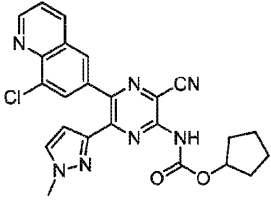
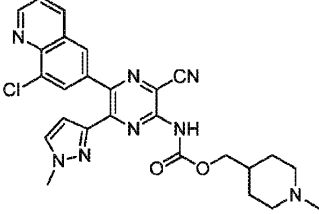
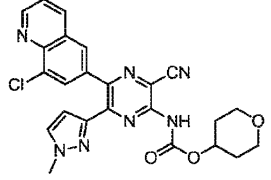
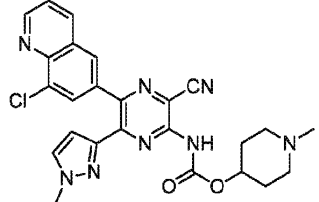
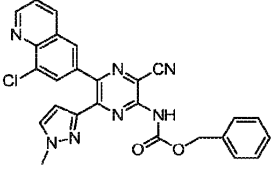
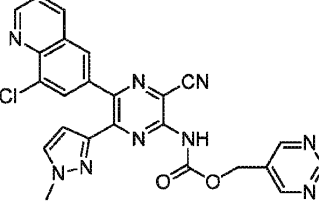
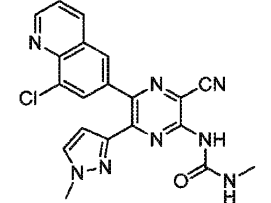
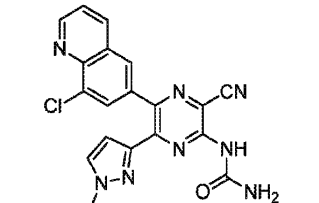
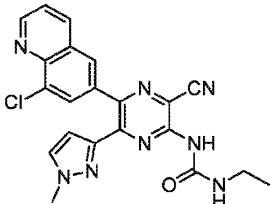
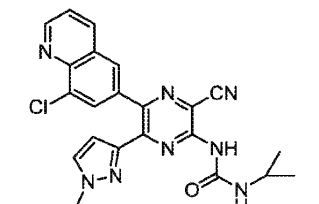
[0584]

2.851		2.852	
2.853		2.854	
2.855		2.856	
2.857		2.858	

[0585]

2.859		2.860	
2.861		2.862	
2.863		2.864	
2.865		2.866	

[0586]

2.867		2.868	
2.869		2.870	
2.871		2.872	
2.873		2.874	
2.875		2.876	

[0587]

2.877		2.878	
2.879		2.880	
2.881		2.882	
2.883		2.884	
2.885		2.886	

[0588]

2.887		2.888	
2.889		2.890	
2.891		2.892	
2.893		2.894	
2.895		2.896	

[0589]

2.897		2.898	
2.899			

[0590]

[0591]

일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 화합물 (그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 용도 포함)이 본원에 제공된다. 표 2의 화합물의 이성질체가 또한 제공되며, 화합물 또는 그의 임의의 이성질체를 임의의 비로 포함하는 조성물 (라세미 혼합물 포함)도 제공된다. 화합물의 동위원소 변형체가 또한 제공된다.

[0592]

본원에 기재된 실시양태 및 변형은 적용가능한 경우에 본원에 상술된 임의의 화학식의 화합물에 적합하다.

[0593]

본 개시내용에 따른 중간체 및 최종 화합물을 포함한 본원에 상술된 화합물의 대표적인 예가 본원에 도시된다. 한 측면에서, 화합물 중 임의의 것은, 적용가능한 경우에 단리되고 개체에게 투여될 수 있는 중간체 화합물을

포함하여, 본원에 상술된 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

- [0594] 본원에 도시된 화합물은 염이 도시되지 않더라도 염으로서 존재할 수 있고, 본 개시내용은 통상 기술자에 의해 널리 이해되는 바와 같이, 본원에 도시된 화합물의 모든 염 및 용매화물, 뿐만 아니라 화합물의 비-염 및 비-용매화물 형태를 포괄하는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 염은 제약상 허용되는 염이다. 1개 이상의 3급 아민 모이어티가 화합물에 존재하는 경우에, N-옥시드가 또한 제공되고 기재된다.
- [0595] 호변이성질체 형태가 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것에 존재할 수 있는 경우에, 호변이성질체 형태 중 오직 하나 또는 일부가 명백하게 도시될 수 있더라도 각각의 및 모든 호변이성질체 형태가 의도된다. 구체적으로 도시된 호변이성질체 형태는 용액 중에서 또는 본원에 기재된 방법에 따라 사용되는 경우에 우세한 형태일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다.
- [0596] 본 개시내용은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다. 구조 또는 명칭은 도시된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도되고, 각각의 고유한 입체이성질체는 접미어 "a", "b" 등을 보유하는 화합물 번호를 갖는다. 화합물의 모든 형태, 예컨대 화합물의 결정질 또는 비-결정질 형태가 또한 본 발명에 의해 포괄된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 그의 특정 입체화학적 형태를 포함한 실질적으로 순수한 화합물의 조성물, 또는 2개 이상의 입체화학적 형태를 포함한 임의의 비의 본 발명의 화합물의 혼합물을, 예컨대 라세미 또는 비-라세미 혼합물로 포함하는 조성물이 또한 의도된다.
- [0597] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 동위원소-표지된 및/또는 동위원소-농축된 형태를 의도한다. 본원의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 동위원소-표지된, 예컨대 화학식 (I)의 동위원소-표지된 화합물 또는 본원에 기재된 그의 변형이며, 여기서 1개 이상의 원자의 분획이 동일한 원소의 동위원소에 의해 대체된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 포함한다. 특정 동위원소 표지된 화합물 (예를 들어 ^3H 및 ^{14}C)은 화합물 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소 (^2H)의 혼입은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특징의 치료 이점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기, 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있고, 따라서 일부 경우에 바람직할 수 있다.
- [0598] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 방법 및 기술에 의해 또는 적절한 동위원소-표지된 시약을 상응하는 비-표지된 시약 대신에 대체하여 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0599] 본 발명은 또한 기재된 화합물 중 임의의 것의 임의의 또는 모든 대사물을 포함한다. 대사물은 기재된 화합물 중 임의의 것의 생체변환에 의해 생성되는 임의의 화학 종, 예컨대 화합물의 대사의 중간체 및 생성물, 예컨대 인간에 투여 후에 생체내에서 생성될 것들을 포함할 수 있다.
- [0600] 적합한 용기 내에 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 용기는 바이알, 자, 앰플, 사전로딩된 시린지, 정맥주사용 백 등일 수 있다.
- [0601] 바람직하게는, 본원에 상술된 화합물은 경구로 생체사용가능하다. 그러나, 화합물은 또한 비경구 (예를 들어, 정맥내) 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0602] 본원에 기재된 1종의 또는 여러 화합물은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들을 관련 기술분야에 공지되어 있는 제약상 허용되는 담체와 조합함으로써 의약의 제조에 사용될 수 있다. 의약의 치료 형태에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 하나의 변형에서, 의약의 제조는 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에 사용하기 위한 것, 예를 들어, 암의 치료를 위한 것이다.
- [0603] 일반적 합성 방법
- [0604] 본 발명의 화합물은 일반적으로 하기에 및 보다 구체적으로 이하 실시예 (예컨대 하기 실시예에 제공된 반응식)에 기재된 바와 같은 다수의 공정에 의해 제조될 수 있다. 하기 공정 설명에서, 도시된 화학식에 사용된 기호는 본원의 화학식과 관련하여 상기 기재된 기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.
- [0605] 화합물의 특정한 거울상이성질체를 수득하고자 하는 경우에, 이는 거울상이성질체를 분리 또는 분해하기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 상응하는 거울상이성질체의 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서,

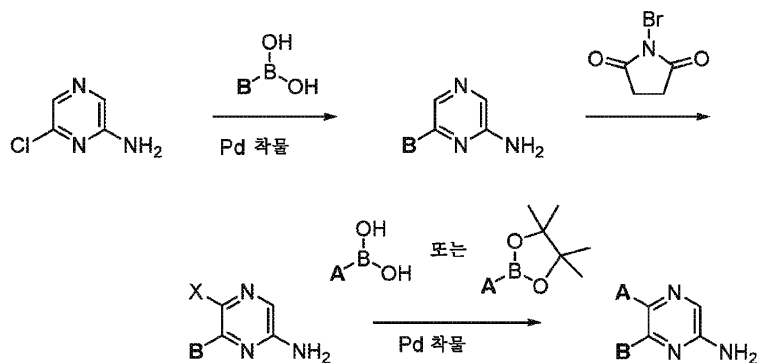
예를 들어, 부분입체이성질체 유도체는 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들어, 라세미체, 및 적절한 키랄 화합물의 반응에 의해 생산될 수 있다. 이어서, 부분입체이성질체는 임의의 편리한 수단에 의해, 예를 들어 결정화에 의해 분리되고 목적하는 거울상이성질체가 회수될 수 있다. 또 다른 분해 공정에서, 라세미체는 키랄 고정능 액체 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우에 특정한 거울상이성질체는 기재된 공정 중 하나에서 적절한 키랄 중간체를 사용함으로써 수득될 수 있다.

[0606] 화합물의 특정한 이성질체를 수득하거나 또는 달리 반응의 생성물을 정제하고자 하는 경우에, 크로마토그래피, 재결정화 및 다른 통상적인 분리 절차가 또한 중간체 또는 최종 생성물과 함께 사용될 수 있다.

[0607] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 다형체가 또한 고려된다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 종종 결정화 공정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다. 다형체는 원소 조성이 동일한 화합물의 상이한 결정 충전 배열을 포함한다. 다형체는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성, 및/또는 용해도를 갖는다. 다양한 인자 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 저장 온도는 단결정 형태가 우세하도록 할 수 있다.

[0608] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 따라 합성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1, 2, 3, 4, 5 또는 6에 따라 합성될 수 있다.

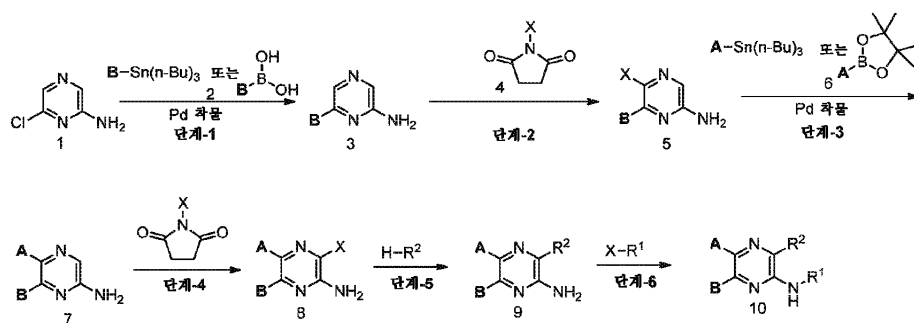
[0609] 반응식 1



[0610]

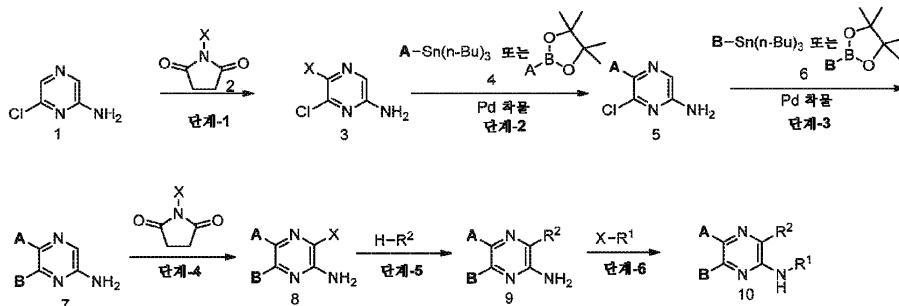
[0611] 여기서 A 및 B는 화학식 (I), 또는 본원에 상술된 그의 임의의 변형에 대해 정의된 바와 같고; X는 이탈기 (예를 들어, 알콕시 또는 할로젠)이다.

[0612] 반응식 2



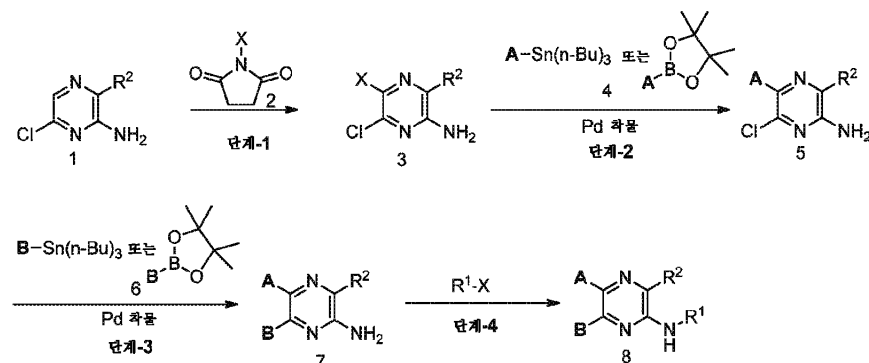
[0613]

[0614] 반응식 3



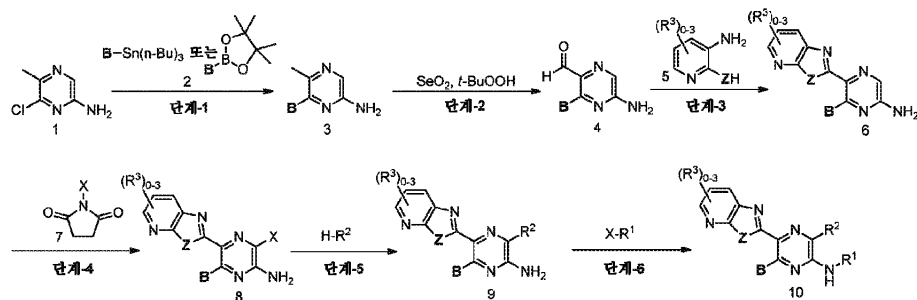
[0615]

[0616] 반응식 4



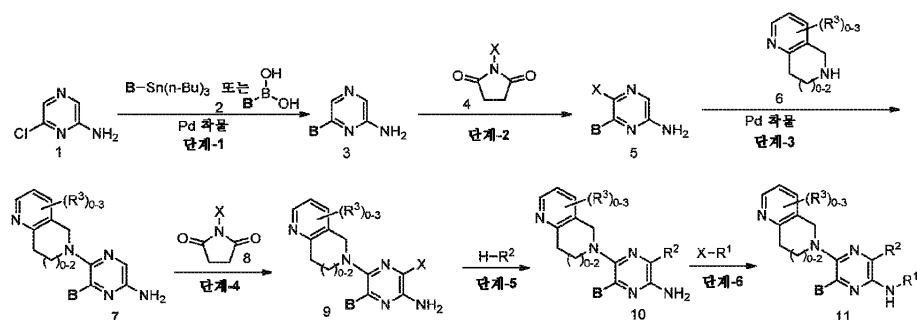
[0617]

[0618] 반응식 5



[0619]

[0620] 반응식 6



[0621]

[0622] 여기서 A, B, R¹, R² 및 R³은 화학식 (I), 또는 본원에 상술된 그의 임의의 변형에 대해 정의된 바와 같고; X는 이탈기 (예를 들어, 알콕시 또는 할로젠)이고, Z는 O, S 또는 NH로부터 선택되는 헤테로원자이다. R³ 기는 동일하거나 상이할 수 있고, 고리 중 어느 하나 또는 고리 둘 다 상에 존재할 수 있다.

[0623] 일반적 합성 반응식 1-6은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하게 친숙한 단계를 수반하는 합성 경로를 제시하며, 여기서 본원의 화학식 (I)의 화합물에 기재된 치환기는 제시된 단계에 이용되는 적절한 출발 물질 및

시약의 선택에 의해 달라질 수 있는 것으로 이해된다.

[0624] 제약 조성물 및 제제

[0625] 본원에 상술된 화합물 중 임의의 것의 제약 조성물은 본 개시내용에 의해 포괄된다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 한 측면에서, 제약상 허용되는 염은 산 부가염, 예컨대 무기 또는 유기 산을 사용하여 형성된 염이다. 제약 조성물은 경구, 협측, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0626] 본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물은 본원에 상술되어 있다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다.

[0627] 하나의 변형에서, 본원의 화합물은 개체에게 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 본 개시내용은 본원에 상술된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 또 다른 변형에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 제약 조성물, 및 화합물을 투여하는 방법은 본원에 상술된 임의의 화합물 또는 그의 형태에 적합하다.

[0628] 본원에 상술된 화합물 또는 그의 염은 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 협측 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 포함한 임의의 이용가능한 전달 경로를 위해 제제화될 수 있다. 화합물 또는 그의 염은 정제, 캡슐, 캡슐 (예컨대 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카세트, 트로키, 로젠지, 검, 분산액, 좌제, 연고, 습포제 (점질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전), 용액 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는 전달 형태를 제공하기에 적합한 담체와 함께 제제화될 수 있다.

[0629] 본원에 기재된 1종의 또는 여러 화합물 또는 그의 염은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들 또는 그의 염을 제약상 허용되는 담체, 예컨대 상기 언급된 것들과 조합함으로써, 제제, 예컨대 제약 제제의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태 (예를 들어, 경피 패치 vs. 경구 정제)에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 제-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압, 완충제, 코팅제 또는 항산화제의 조정을 위한 염을 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제제는 또한 가치있는 치료적 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수 있다. 제약 제제는 공지된 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제제는 예를 들어 본원에 참조로 포함된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)]에서 찾아볼 수 있다.

[0630] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 개체에게 일반적으로 허용되는 경구 조성물의 형태, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 및 경질 또는 연질 셀로의 겔 캡슐, 에멀전 또는 현탁액으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 그의 염 등이다. 연질 셀을 갖는 겔 캡슐을 위한 허용되는 담체는 예를 들어 식물 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 제-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압, 완충제, 코팅제 또는 항산화제의 조정을 위한 염을 함유할 수 있다.

[0631] 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것은 기재된 임의의 투여 형태의 정제로 제제화될 수 있고, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 정제로서 제제화될 수 있다.

[0632] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 기재된다. 하나의 변형에서, 조성물은 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다.

[0633] 사용 방법

[0634] 본원에 상술된 화합물 및 조성물, 예컨대 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 투여 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 화합물 및 조성물은 또한 시험관내 방법, 예컨대 스크리닝 목적을 위해 및/또는 품질 관리 검정을 수행하

기 위해 세포에 화합물 또는 조성물을 투여하는 시험관내 방법에 사용될 수 있다.

[0635] 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 본 발명의 화합물 또는 본원에 상술되거나 기재된 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환은 부류 A G 단백질 커플링된 수용체에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 질환은 부류 B G 단백질 커플링된 수용체에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 질환은 부류 C G 단백질 커플링된 수용체에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, G 단백질 커플링된 수용체는 퓨린성 G 단백질 수용체이다. 일부 실시양태에서, G 단백질 커플링된 수용체는 아데노신 수용체, 예컨대 A_1 , A_{2A} , A_{2B} , 및 A_3 수용체 중 임의의 것이다.

[0636] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 다양한 질환 및 장애를 치료하는 데 효과적인 것으로 여겨진다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서 암은 성인 및 소아 종양학, 점액양 및 원형 세포 암종, 국부 진행성 종양, 전이성 암, 인간 연부 조직 육종 예컨대 유방 육종, 암 전이 예컨대 림프 전이, 편평 세포 암종, 특히 두경부 암종, 식도 편평 세포 암종, 구강 암종, 혈액 세포 악성종양 예컨대 다발성 골수종, 백혈병 예컨대 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, 삼출액 림프종 (체강계 림프종), 흉선 림프종 폐암 예컨대 소세포 암종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 부신 피질암, ACTH-생산 종양, 비소세포암, 유방암 예컨대 소세포 암종 및 관 암종, 위장암 예컨대 위암, 결장암, 결장직장암, 결장직장 신생물과 연관된 폴립, 췌장암, 간암, 비뇨기암, 예컨대 방광암 예컨대 1차 표재성 방광 종양, 방광의 침습성 이행 세포 암종, 및 근육-침습성 방광암, 전립선암, 여성 생식관의 악성종양 예컨대 난소 종양, 1차 복막 상피 신생물, 자궁경부 암종, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 자궁암 및 난소 여포에서의 고형 종양, 남성 생식관의 악성종양 예컨대 고환암 및 음경암, 신장암 예컨대 신세포 암종, 뇌암 예컨대 내재성 뇌 종양, 신경모세포종, 성상세포 뇌 종양, 신경교종, 중추 신경계에서의 전이성 종양 세포 침습, 골암 예컨대 골종 및 골육종, 피부암 예컨대 흑색종, 인간 피부 각질세포의 종양 진행, 편평 세포암, 갑상선암, 망막모세포종, 신경모세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 윌름스 종양, 담낭암, 영양막 신생물, 혈관주위세포종, 및 카포시 육종 중 임의의 것이다.

[0637] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 높은 수준의 ATP 및/또는 아데노신을 생산하는 종양의 치료에 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 아데노신의 세포의 농도는 인접한 조직과 비교하여 종양에서 10-20배 더 높다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 높은 수준의 엑토뉴클레오티다제를 발현하는 종양의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 엑토뉴클레오티다제는 CD39이다. 일부 실시양태에서, 엑토뉴클레오티다제는 CD73이다.

[0638] 면역 반응의 증진을 필요로 하는 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 면역 반응을 증진시키는 방법이 또한 본원에 제공된다. 아데노신 수용체는 암 생물학에서 면역억제 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 종양 미세환경에 존재하는 높은 수준의 아데노신은 면역억제 미세환경을 제공하기 위해 면역 세포 상의 아데노신 수용체에 결합한다. 구체적으로, 아데노신의 A_{2A} 수용체에 대한 결합은 T 세포 증식, 시토카인 생산 및 세포독성을 억제하는 면역억제 신호를 제공한다. A_{2A} 수용체 신호전달은 NK 세포 세포독성의 아데노신-매개 억제, NKT 세포 시토카인 생산 및 CD40L 상향조절에 연루되어 왔다. 따라서, A_{2A} 수용체 길항제, 예컨대 본원에 제공된 것들의 사용은 면역 세포에 대한 아데노신의 면역 억제 효과를 역전시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 반응은 자연 킬러 (NK) 세포의 활성을 증진시키는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 의해 증진된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 NK 세포-매개 세포독성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 면역 반응은 $CD8^+$ T 세포의 활성을 증진시킴으로써 증진된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 종양 미세환경에서 염증 반응을 유발한다.

[0639] 본 개시내용은 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자연 킬러 세포의 활성을 증가시키는 방법을 추가로 제공한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 NK 세포-매개 세포독성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 NK 세포의 수를 증가시킨다.

[0640] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 G 단백질 수용체 커플링된 신호전달 경로 단백질의 활성을 조정하는 데 유

용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 G 단백질 수용체 커플링된 신호전달 경로 단백질을 활성화시킨다 (즉, G 단백질 수용체의 효능제임). 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 G 단백질 수용체 커플링된 신호전달 경로 단백질을 억제한다 (즉, G 단백질 수용체 길항제임). 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 아데노신 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A₁, A_{2A}, A_{2B}, 및 A₃ 수용체 중 임의의 것의 길항제이다.

[0641] 따라서, 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 A_{2A} 수용체의 활성을 조정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2A} 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2A} 수용체 신호전달을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2A} 수용체 신호전달을 40-99%, 50-99%, 60-99%, 70-99%, 80-99%, 90-99%, 또는 95-99%만큼 감소시킨다. 이들 실시양태 중 일부에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2A} 수용체에 1 μM 미만, 900 nM 미만, 800 nM 미만, 700 nM 미만, 600 nM 미만, 500 nM 미만, 400 nM 미만, 300 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만 또는 100 pM 미만의 IC₅₀으로 결합한다. 일부 실시양태에서, [화합물 x]는 A_{2A} 수용체에 500 nM 내지 100 pM, 400 nM 내지 100 pM, 300 nM 내지 100 pM, 200 nM 내지 100 pM, 또는 100 nM 내지 100 pM의 IC₅₀으로 결합한다.

[0642] 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 A_{2B} 수용체의 활성을 조정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2B} 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2B} 수용체 신호전달을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2B} 수용체 신호전달을 40-99%, 50-99%, 60-99%, 70-99%, 80-99%, 90-99%, 또는 95-99%만큼 감소시킨다. 이들 실시양태 중 일부에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2B} 수용체에 1 μM 미만, 900 nM 미만, 800 nM 미만, 700 nM 미만, 600 nM 미만, 500 nM 미만, 400 nM 미만, 300 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만 또는 100 pM 미만의 IC₅₀으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A_{2B} 수용체에 500 nM 내지 100 pM, 400 nM 내지 100 pM, 300 nM 내지 100 pM, 200 nM 내지 100 pM, 또는 100 nM 내지 100 pM의 IC₅₀으로 결합한다.

[0643] 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 A₃ 수용체의 활성을 조정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A₃ 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A₃ 수용체 신호전달을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A₃ 수용체 신호전달을 40-99%, 50-99%, 60-99%, 70-99%, 80-99%, 90-99%, 또는 95-99%만큼 감소시킨다. 이들 실시양태 중 일부에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A₃ 수용체에 1 μM 미만, 900 nM 미만, 800 nM 미만, 700 nM 미만, 600 nM 미만, 500 nM 미만, 400 nM 미만, 300 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만 또는 100 pM 미만의 IC₅₀으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 A₃ 수용체에 500 nM 내지 100 pM, 400 nM 내지 100 pM, 300 nM 내지 100 pM, 200 nM 내지 100 pM, 또는 100 nM 내지 100 pM의 IC₅₀으로 결합한다.

[0644] 일부 실시양태에서, 본 발명은 중앙 전이의 억제를 필요로 하는 개체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 중앙 전이를 억제하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 전이는 폐, 간, 림프절, 골, 부신, 뇌, 복막, 근육 또는 질에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 흑색종 세포의 전이를 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 개체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 중앙 전이를 지연시키는 방법을 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 전이까지의 시간은 본 발명의 화합물로 치료시 1개월, 2개월 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 12개월, 또는 그 초과만큼 지연된다.

- [0645] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 증식성 질환, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 암을 갖는 개체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 증식성 질환, 예컨대 암을 발생시킬 위험이 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 개체는 1종 이상의 위험 인자에 기초하여 암을 발생시킬 위험이 있는 것으로 결정된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 위험 인자는 가족력 및/또는 암과 연관된 유전자이다. 일부 실시양태에서, 개체는 높은 수준의 뉴클레오티드 대사 효소를 발현하는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 대사 효소는 뉴클레오티다제, 예컨대 CD73 (엑토-5'-뉴클레오티다제, 엑토5'NTase)이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 개체는 높은 수준의 뉴클레오티다제, 예컨대 CD73을 발현하는 암을 갖는다. 이들 실시양태 중 임의의 것에서, 뉴클레오티드 대사 효소는 엑토-뉴클레오티다제이다. 일부 실시양태에서, 엑토-뉴클레오티다제는 아데노신 모노포스페이트를 분해한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 대사 효소는 CD39 (엑토-뉴클레오시트 트리포스페이트 디포스포히드롤라제 1, E-NTPDase1)이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 개체는 높은 수준의 CD39를 발현하는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 높은 수준의 아데노신 수용체, 예컨대 A_{2A} 수용체를 발현하는 암을 갖는다.
- [0646] 조합 요법
- [0647] 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 염은 G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로의 활성을 조정하여, 예를 들어 A_{2A} 수용체 길항제로서 작용하여 유의한 항종양 효과를 생성함으로써 면역계를 활성화시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 종양 면역요법을 증진시키기 위해 다른 항암제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, G 단백질 커플링된 수용체 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환은 증식성 질환 예컨대 암이다.
- [0648] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 암 면역요법이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역자극제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 체크포인트 단백질을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 종양에 대한 면역 반응을 자극하거나, 증진시키거나, 개선시키는 데 효과적이다.
- [0649] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물이 면역 반응을 자극하는 데 효과적인 1종 이상의 추가의 작용제와 공유되어 (이는 개별적 또는 동시일 수 있음) 추가로 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 또는 상향조절하는 조합요법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 면역 반응이 대상체에서 자극되어 예를 들어 종양 성장을 억제하도록, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 1종 이상의 면역자극 항체, 예컨대 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-1 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 면역 반응이 대상체에서 자극되어 예를 들어 종양 성장을 억제하도록, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 1종 이상의 면역자극 항체 또는 면역요법 예컨대 키메라 항체 수용체 (CAR) T-세포 요법; 면역자극 항체 예컨대 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-L1 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 항-CTLA-4 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 면역자극 항체 (예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체)는 인간 항체이다. 대안적으로, 면역자극 항체는 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체 (예를 들어, 마우스 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체로부터 제조됨)일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 CAR T-세포 (유전자 변형된 T 세포)가 투여된다.
- [0650] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-1 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 또는 둘 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 치료 용량 미만의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제를 사용한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이다.
- [0651] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-L1 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 또는

들 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 치료 용량 미만의 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제를 사용한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이다.

[0652] 특정 실시양태에서, 본원에 논의된 치료제의 조합은 제약상 허용되는 담체 중 단일 조성물로서 공동으로, 또는 각각 제약상 허용되는 담체 중 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료제의 조합은 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-CTLA-4 항체가 첫 번째로 투여되고 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 첫 번째로 투여되고 항-CTLA-4 항체가 두 번째로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-1 항체 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-PD-1 항체가 첫 번째로 투여되고 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 첫 번째로 투여되고 항-PD-1 항체가 두 번째로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-L1 항체 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-PD-L1 항체가 첫 번째로 투여되고 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 첫 번째로 투여되고 항-PD-L1 항체가 두 번째로 투여된다.

[0653] 게다가, 하나 초과 용량의 조합 요법을 순차적으로 투여하는 경우, 순차적 투여의 순서는 역전될 수 있거나 또는 각각의 투여 시점에 동일한 순서로 유지될 수 있거나, 순차적 투여를 공동 투여와 조합할 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

[0654] 임의로, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 조합은 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (제조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 추가로 조합될 수 있다.

[0655] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 또한 표준 암 치료와 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 화학치료 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 본 개시내용의 조합과 함께 투여되는 다른 화학요법제의 용량을 감소시키는 것이 가능하다 (Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염과의 다른 조합 요법은 방사선, 수술, 또는 호르몬 박탈을 포함한다. 혈관신생 억제제는 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 종양 세포 사멸로 이어지며, 이는 종양 항원이 숙주 항원 제시 경로 내로 공급되도록 하는 공급원일 수 있다.

[0656] 또 다른 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 항신생물성 항체와 함께 사용될 수 있다. 예로서 및 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 항암 항체 또는 독소에 접합된 항암 항체를 사용한 치료는 암 세포 사멸 (예를 들어, 종양 세포)로 이어질 수 있으며, 이는 CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 의해 매개되는 면역 반응을 강화시킬 것이다. 예시적인 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암 종양)의 치료는 항암 항체를 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체와 조합하여, 공동으로 또는 순차적으로 또는 그의 조합으로 포함할 수 있으며, 이는 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 강화시킬 수 있다. 숙주 면역 반응성을 활성화시키는 데 사용될 수 있는 다른 항체는 추가로 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염과 조합하여 사용될 수 있다.

[0657] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 항-CD73 요법, 예컨대 항-CD73 항체와 조합될 수 있다.

[0658] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 항-CD39 요법, 예컨대 항-CD39 항체와 조합될 수 있다.

[0659] 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 또 다른 G 단백질 수용체 길항제, 예컨대 아데노신 A₁ 및/또는 A₃ 길항제와 조합하여 투여된다.

[0660] 투약 및 투여 방법

[0661] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 화합물의 용량은 특정한 화합물 또는 그의 염, 투여 방법, 및 특정한 질환, 예컨대 치료되는 암의 유형 및 병기에 의해 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 염의 양은 치료 유효량이다.

[0662] 화합물의 유효량은 한 측면에서 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 용량일 수 있다. 본 발명의 화합물의 유효량 또

는 유효 용량은 상용 인자, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 작용제의 약동학, 치료될 질환의 중증도 및 경과, 대상체의 건강 상황, 상태, 및 체중을 고려하여, 상용 방법, 예컨대 모델링, 용량 증량, 또는 임상 시험에 의해 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 1일 약 0.7 mg 내지 7 g, 또는 1일 약 7 mg 내지 350 mg, 또는 1일 약 350 mg 내지 1.75 g, 또는 1일 약 1.75 내지 7 g 정도의 범위이다.

[0663] 본원에 제공된 방법 중 임의의 것은 한 측면에서 개체에게 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0664] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 개체에게 유효 투여 요법에 따라 바람직한 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 (이는 일부 변형에서 개체의 삶의 지속기간 동안일 수 있음) 투여될 수 있다. 하나의 변형에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄 상에서 투여된다. 화합물은 개체에게 소정 시간 기간에 걸쳐 계속적으로 (예를 들어, 적어도 1일 1회) 투여될 수 있다. 투여 빈도는 또한 1일 1회 미만, 예를 들어, 매주 약 1회 투여될 수 있다. 투여 빈도는 1일 1회 초과, 예를 들어, 1일 2회 또는 3회일 수 있다. 투여 빈도는 또한 '휴약기'를 포함하여 간헐적일 수 있다 (예를 들어, 7일 동안 1일 1회 투여한 후 7일 동안 투여 없음, 이를 임의의 14일 시간 기간, 예컨대 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월 또는 그 초과 동안 반복함). 투여 빈도 중 임의의 것은 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것을 본원에 기재된 투여량 중 임의의 것과 함께 사용할 수 있다.

[0665] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염은 개체에게 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하, 경구 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 낮은 용량으로 빈번하게 투여되거나 ('메트로놈 요법'으로 알려짐), 또는 화합물을 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약물과 조합하여 사용하는 유지 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 메트로놈 요법 또는 유지 요법은 주기적인 본원에 제공된 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 메트로놈 요법 또는 유지 요법은 본원에 제공된 화합물의 중앙내 투여를 포함할 수 있다.

[0666] 한 측면에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 유효량의 화합물 또는 그의 염을 비경구로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 근육내, 또는 피하이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 경구이다. 또 다른 실시양태에서, 투여 경로는 경피이다.

[0667] 본 발명은 또한 암의 발병 및/또는 발생을 치료, 예방, 및/또는 지연시키는 데 또는 본원에 기재된 다른 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물 (제약 조성물 포함)을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 단위 투여 형태로 존재하는 제약 제제를 포함한다.

[0668] 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 적합한 포장 내에 본 개시내용의 화합물 또는 그의 염, 조성물 및 본원에 기재된 단위 투여량을 포함하는 제조 물품이 또한 제공된다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 자, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0669] 키트

[0670] 본 개시내용은 1종 이상의 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는, 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 키트는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 하나의 변형에서, 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한다. 키트는 본원에 기재된 용도 중 어느 하나 이상에 사용될 수 있고, 따라서, 암의 치료에 대한 지침서를 함유할 수 있다.

[0671] 키트는 일반적으로 적합한 포장을 포함한다. 키트는 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과 성분인 존재하는 경우)은 개별 용기 내에 포장될 수 있거나, 또는 일부 성분은 교차-반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우에 1개의 용기 내에 조합될 수 있다.

[0672] 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 초과 중 임의의 것과 같은 연장된 기간 동안 개체의 유효 치료를 제공하기 위해, 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및/또는 본원에 상술된 질환 (예를 들어, 고혈압)에 유용한 제2 제약 활성 화합물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용에 대한 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0673] 본 발명의 방법의 성분(들)의 사용과 관련하여, 지침서를 함유하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)가 또한 허용되지만, 키트는 일련의 지침서, 일반적으로 서면 지침서를 임의로 포함할 수 있다.

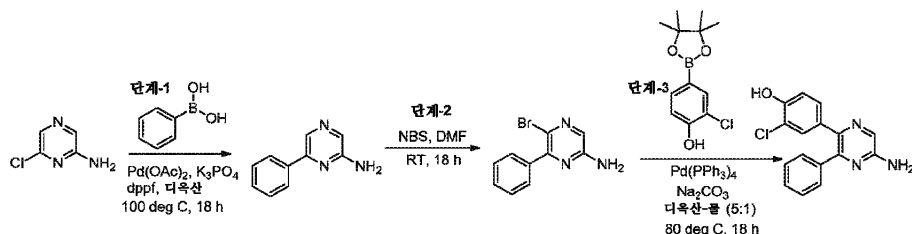
키트에 포함된 지침서는 일반적으로 성분 및 그의 개체에의 투여에 관한 정보를 포함한다.

[0674] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 이해될 수 있으며, 이는 예시로서 제공된 것이고 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0675] 실시예

[0676] 합성 실시예

[0677] 실시예 S1. 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-클로로페놀의 합성 (화합물 No. 1.1)



[0678]

[0679] 단계-1 6-페닐피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (30 mL) 중 6-클로로피라진-2-아민 (1.00 g, 7.75 mmol, 1 당량)의 용액에 페닐보론산 (1.42 g, 11.62 mmol, 1.5 당량), K₃PO₄ (3.286 g, 15.50 mmol, 2 당량), Pd(OAc)₂ (0.086 g, 0.38 mmol, 0.05 당량), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (0.214 g, 0.38 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트-층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 CH₃OH-CH₂Cl₂ 시스템을 사용하는 실리카 겔 상 콤비플래쉬에 의해 정제하여 6-페닐피라진-2-아민 1.10 g (63%)을 수득하였다.

[0680] LC/MS: 172 [M+1]⁺.

[0681] 단계-2: 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민의 합성: DMF (3 mL) 중 6-페닐피라진-2-아민 (0.150 g, 0.877 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (0.156 g, 0.877 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (5 x 20 mL)에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 용리액으로서 EtOAc-헥산 시스템을 사용하는 실리카 겔 상 콤비플래쉬에 의해 정제하여 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 100 mg (46%)을 수득하였다.

[0682] LC/MS: 251 [M+1]⁺.

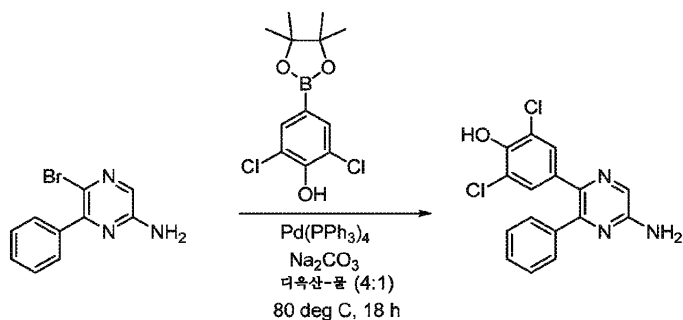
[0683] 단계-3: 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-클로로페놀의 합성: 1,4-디옥산-물 (6 mL, 5:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀¹ (121 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (84 mg, 0.8 mmol, 2당량), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-클로로페놀 20 mg (17%)을 수득하였다.

[0684] LC/MS: 298 [M+1]⁺.

[0685] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.45 (s, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.58 (s, 2H).

[0686] 참고문헌: W02014/209034 A1.

[0687] 실시예 S2. 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2,6-디클로로페놀의 합성 (화합물 No. 1.2)



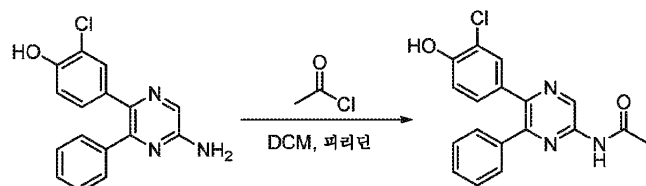
[0688]

[0689] 1,4-디옥산-물 (10 mL, 4:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.40 mmol, 1 당량)의 용액에 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (174 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Cs_2CO_3 (391 mg, 1.20 mmol, 3.0 당량), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 착물 (32 mg, 0.04 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2,6-디클로로페놀 15 mg (11%)을 수득하였다.

[0690] LCMS: 332 $[\text{M}+1]^+$.

[0691] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.28 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.90 (s, 1H).

[0692] 실시예 S3. N-(5-(3-클로로-4-히드록시페닐)-6-페닐피라진-2-일)아세트아미드의 합성. (화합물 No. 1.3)

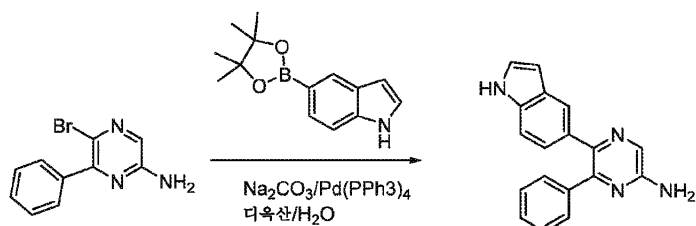


[0693]

[0694] CH_2Cl_2 (20 mL) 중 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-클로로페놀 (200 mg, 0.67 mmol, 1.0 당량)의 용액에 피리딘 (79 mg, 1.01 mmol, 1.5 당량) 및 아세틸 클로라이드 (78 mg, 1.01 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(5-(3-클로로-4-히드록시페닐)-6-페닐피라진-2-일)아세트아미드 10 mg (4%)을 수득하였다.

[0695] LCMS: 340 $[\text{M}+1]^+$.

[0696] 실시예 S4. 5-(1H-인돌-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.4)



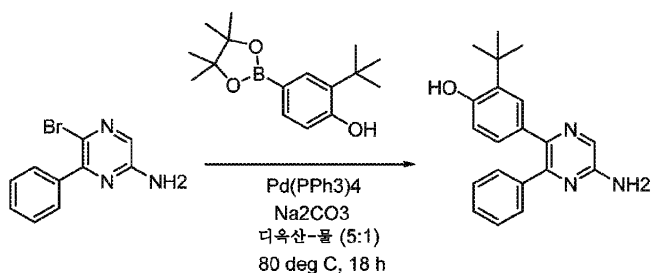
[0697]

[0698] 1,4-디옥산 (5 mL): 물 (1 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (77 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na_2CO_3 (84 mg, 0.8 mmol, 2당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-아미노-3-페닐피라진-2-일)-6-페닐-피라진-2-아민 (20mg, 17.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0699] LCMS: $287.1 (\text{M}+1)^+$.

[0700] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.00 s(1H), 7.98 s(1H), 7.62 s(1H), 7.59-7.18 m(7H), 6.95d(1H), 6.40 d(2H), 6.35 s(1H).

[0701] 실시예 S5. 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-tert-부틸페놀의 합성. (화합물 No. 1.6)



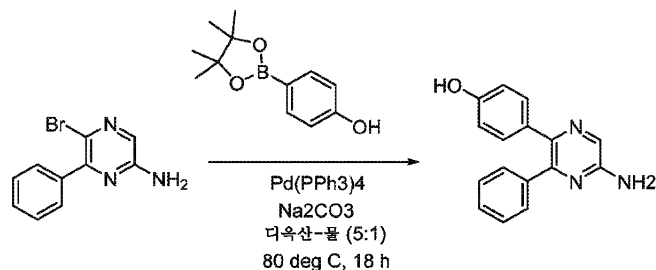
[0702]

[0703] 1,4-디옥산-물 (6 mL, 5:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 2-tert-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (132 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na_2CO_3 (84 mg, 0.8 mmol, 2당량), $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-tert-부틸-페놀 (20 mg, 15.7%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0704] LCMS: $320.2 [\text{M}+1]^+$.

[0705] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 1.03(s, 9H).

[0706] 실시예 S6. 4-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)페놀의 합성. (화합물 No. 1.7)



[0707]

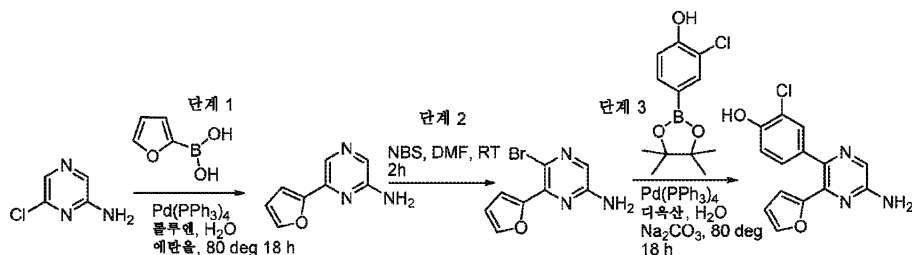
[0708] 1,4-디옥산-물 (6 mL, 5:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (105.6 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na_2CO_3 (84 mg, 0.8 mmol, 2당량), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로

탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 4-(5-아미노-3-페닐-피라진-2-일) 페놀 (35 mg, 33.33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0709] LCMS: 264.1 [M+1]⁺.

[0710] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.40 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.00 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.20 (s, 1H).

[0711] 실시예 S7. 4-(5-아미노-3-(푸란-2-일)피라진-2-일)-2-클로로페놀의 합성. (화합물 No. 1.8)



[0712]

[0713] 단계-1 6-(푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: 톨루엔 및 에탄올의 용액 (20 mL, 1:1) 중 6-클로로피라진-2-아민 (1.00 g, 7.75 mmol, 1 당량)의 용액에 푸란-2-일보론산 (0.955 g, 8.52 mmol, 1.1 당량), H₂O (10 mL) 중 Na₂CO₃ (1.479 g, 13.95 mmol, 1.8 당량), Pd(PPh₃)₄ (0.223 g, 0.193 mmol, 0.025 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상 콤비플래쉬에 의해 정제하여 6-(푸란-2-일)피라진-2-아민 1.00 g (80%)을 수득하였다.

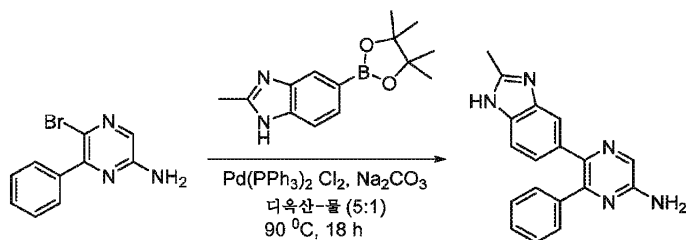
[0714] 단계-2 5-브로모-6-(푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (4 mL) 중 6-(푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.200 g, 1.24 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (0.222 g, 1.24 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (5 x 20 mL)에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상 콤비플래쉬에 의해 정제하여 5-브로모-6-(푸란-2-일)피라진-2-아민 70 mg (30%)을 수득하였다.

[0715] 단계-3 4-(5-아미노-3-(푸란-2-일)피라진-2-일)-2-클로로페놀의 합성: 1,4-디옥산 및 물의 용액 (7 mL, 6:1) 중 5-브로모-6-(푸란-2-일)피라진-2-아민 (70 mg, 0.29 mmol, 1 당량)의 용액에 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (89 mg, 0.35 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (62 mg, 0.585 mmol, 2 당량), Pd(PPh₃)₄ (8 mg, 0.007 mmol, 0.025 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SFC에 의해 정제하여 4-(5-아미노-3-(푸란-2-일)피라진-2-일)-2-클로로페놀 30 mg (36%)을 수득하였다.

[0716] LCMS: 288 [M+1]⁺

[0717] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.42 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 6.90(d, 1H), 7.00-7.02 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.60-6.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H).

[0718] 실시예 S8. 5-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 1.9)



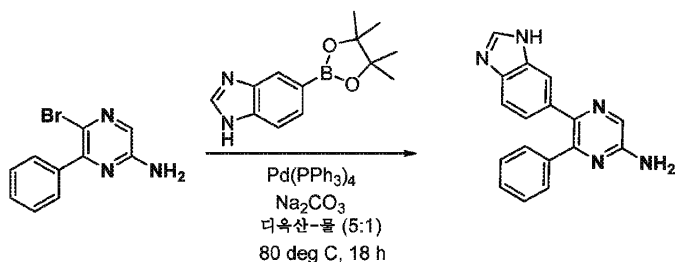
[0719]

[0720] 1,4-디옥산-물 (6 mL, 5:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (124mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (84 mg, 0.8 mmol, 2당량) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18 시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (20 mg, 16.6%)로서 수득하였다.

[0721] LCMS: 302.0 [M+1]⁺

[0722] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (d, J = 18.42 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30-7.25(m, 6H), 6.96 - 7.10 (m, 1H), 6.49 (d, J = 9.65 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H)

[0723] 실시예 S9. 5-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.10)



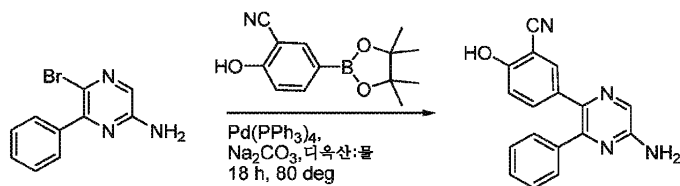
[0724]

[0725] 1,4-디옥산-물 (6 mL, 5:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 (124 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (84 mg, 0.8 mmol, 2당량), (PdCl₂(PPh₃)₂) (14 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 18 시간 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(3H-벤즈이미다졸-5-일)-6-페닐-피라진-2-아민 (20 mg, 18.18%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0726] LCMS: 288.1 [M+1]⁺.

[0727] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.40(s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.50 (s, 2H).

[0728] 실시예 S10. 5-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-히드록시벤조니트릴의 합성. 화합물 No. 1.11)



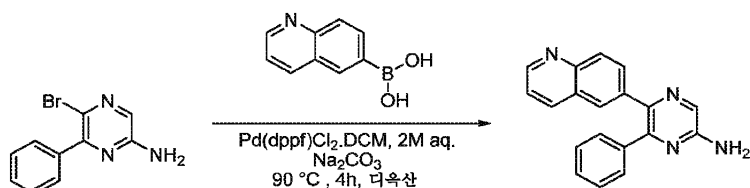
[0729]

[0730] 1,4-디옥산-물 (10 mL, 5:1) 중 4-벤질-5-브로모피리미딘-2-아민 (100 mg, 0.40 mmol, 1 당량)의 용액에 2-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (107 mg, 0.44 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (84 mg, 0.80 mmol, 2.0 당량), Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.01 mmol, 0.025 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 90 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상 콤비플래쉬에 의해 정제하여 5-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)-2-히드록시벤조니트릴 10 mg (11%)을 수득하였다.

[0731] LCMS: 289 [M+1]⁺.

[0732] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.80 (d, 1H), 7.32-7.50 (m, 7H), 8.20 (s, 1H).

[0733] 실시예 S11. 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 No.1.12)



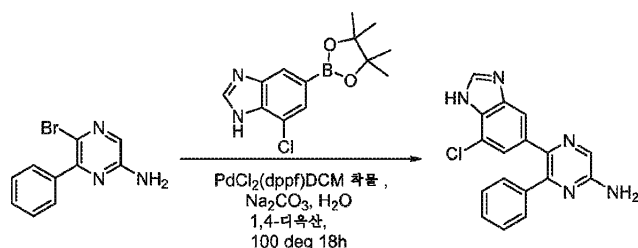
[0734]

[0735] 디옥산 (3 mL) 중 퀴놀린-6-일보론산 (0.100g, 0.57 mmol, 1.2 당량) 및 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.120 g, 0.48 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 2M 수성 Na₂CO₃ (0.101 g, 0.96 mmol, 2.0 당량, 0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.020 g, 5 mol %)을 첨가하고, N₂를 다시 5분 동안 더 퍼징하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (2 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 희백색 고체 (0.030 g, 21%)로서 수득하였다.

[0736] LCMS: 299 (M+1)⁺.

[0737] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.42 - 7.60 (m, 2H), 7.20 - 7.41 (m, 4H), 6.73 (s, 2H).

[0738] 실시예 S12. 5-(7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.13)



[0739]

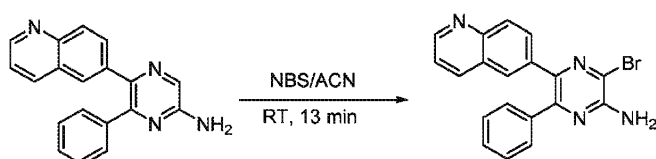
[0740] 1,4-디옥산 (8 mL): 물 (2 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (120 mg, 0.48 mmol, 1 당량)의 용액에 7-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (146 mg, 0.52 mmol, 1.2 당량),

Na₂CO₃ (101 mg, 0.96 mmol, 2 당량), PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (19 mg, 0.024 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민 15 mg (8%)을 수득하였다.

[0741] LCMS: 322 [M+1]⁺.

[0742] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.60-6.80 (bs, 2H) 7.22-7.38 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.68 (bs, 1H).

[0743] 실시예 S13. 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.14)



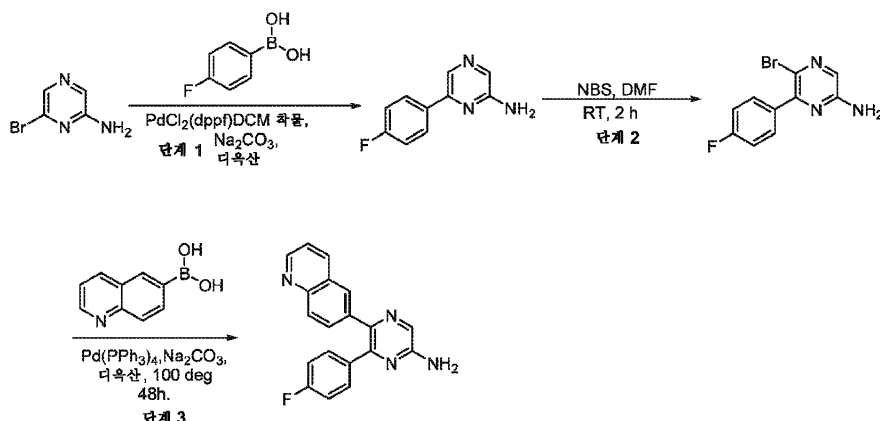
[0744]

[0745] 실온에서 아세토니트릴 (12 mL) 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (20 mg, 0.068 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (12 mg, 0.068 mmol, 1 당량)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였고, 이는 13분 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 10 mg (40%) 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민을 수득하였다.

[0746] LCMS: 377 [M+1]⁺.

[0747] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 (brs, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).

[0748] 실시예 S14. 6-(4-플루오로페닐)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.15)



[0749]

[0750] 단계 1: 6-(4-플루오로페닐)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (20 mL) 중 6-브로모피라진-2-아민 (1.00 g, 5.780 mmol, 1 당량)의 용액에 4-플루오로페닐보론산 (1.213 g, 8.67 mmol, 1.5 당량), Na₂CO₃ (1.225 g, 11.56 mmol, 2 당량) 및 PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (0.235 g, 0.289 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정

제하여 6-(4-플루오로페닐)피라진-2-아민 550 mg (50%)을 수득하였다.

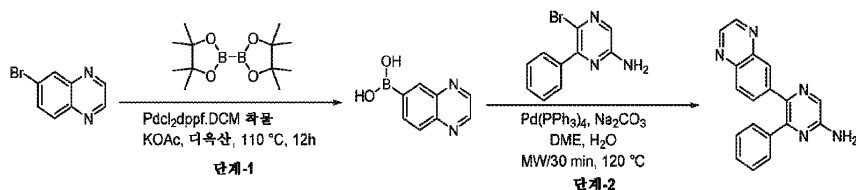
[0751] 단계 2: 5-브로모-6-(4-플루오로페닐)피라진-2-아민의 합성: DMF의 혼합물 (5 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)피라진-2-아민 (0.530 g, 2.80 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모수신이미드 (0.549 g, 3.08 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)에 의해 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (5 x 50 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-6-(4-플루오로페닐)피라진-2-아민 250 mg (32%)을 수득하였다.

[0752] 단계 3: 6-(4-플루오로페닐)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (8 mL): 물 (2 mL) 중 5-브로모-6-(4-플루오로페닐)피라진-2-아민 (100 mg, 0.37 mmol, 1 당량)의 용액에 퀴놀린-6-일보론산 (77 mg, 0.44 mmol, 1.2 당량), Na_2CO_3 (79 mg, 0.74 mmol, 2당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 초입계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 45 mg (38%)을 수득하였다.

[0753] LCMS: 317 $[\text{M}+1]^+$.

[0754] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.58 (bs, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.60 (q, 1H), 8.02-8.20 (m, 4H), 8.40-8.50 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.98 (bs, 1H).

[0755] 실시예 S15. 6-페닐-5-퀴녹살린-6-일-피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.16)



[0756]

[0757] 단계 1: 퀴녹살린-6-일보론산의 합성: 1,4-디옥산 (10 mL) 중 6-브로모퀴녹살린 (500 mg, 2.39 mmol, 1 당량)의 용액에 5-(4,4,5,5-비스(피나콜레이토)디보론 (729 mg, 2.87 mmol, 1.2 당량), KOAc (469 mg, 4.78 mmol, 2 당량), 및 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ 착물 (195 mg, 0.23 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 탈산소화시키고, 80°C에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 정상 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 퀴녹살린-6-일보론산 (350 mg, 85%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

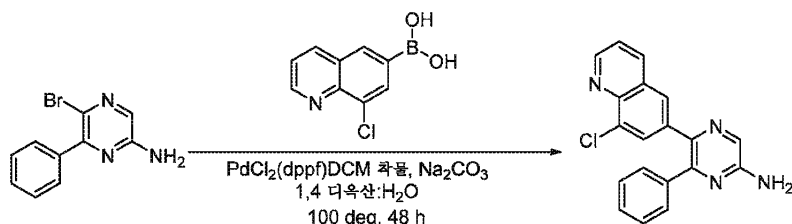
[0758] LCMS: 175 $[\text{M}+1]^+$

[0759] 단계 2: 6-페닐-5-퀴녹살린-6-일-피라진-2-아민의 합성: DME-물 (2 mL) 중 5-브로모-6-페닐-피라진-2-아민 (100 mg, 0.40 mmol, 1 당량)의 용액에 퀴녹살린-6-일 보론산 (69.6 mg, 0.40 mmol, 1 당량), Na_2CO_3 (106 mg, 1.0 mmol, 2.5 당량), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.86 mg, 0.01 mmol, 0.03 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 탈산소화시키고, 120°C에서 30분 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반되도록 하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였고, 이는 30분 후에 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-페닐-5-퀴녹살린-6-일-피라진-2-아민 (10 mg, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0760] LCMS: 300 $[\text{M}+1]^+$.

[0761] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.80 (s, 2H).

[0762] 실시예 S16. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.17)



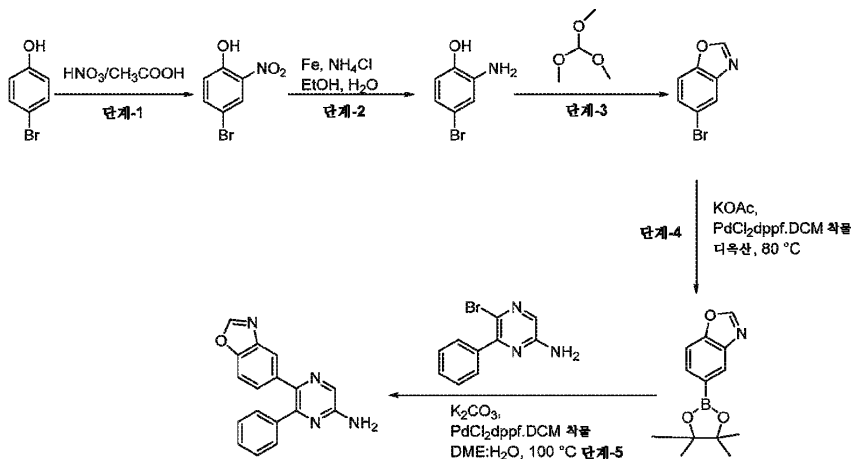
[0763]

[0764] 1,4 디옥산 (5 mL): 물 (1 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 8-클로로퀴놀린-6-일보론산 (99 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na_2CO_3 (84 mg, 0.8 mmol, 2 당량), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (16 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-페닐피라진-2-아민 10 mg을 수득하였다.

[0765] LCMS: 333 $[\text{M}+1]^+$.

[0766] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30-7.40 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.98 (d, 1H).

[0767] 실시예 S17. 5-(벤조[d]옥사졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.18)



[0768]

[0769] 단계 1: 4-브로모-2-니트로페놀의 합성: 아세트산 (10 mL) 중 6-브로모페놀 (5 g, 28.90 mmol, 1 당량)의 용액에 질산 (1 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음에 부어 고체 침전물을 생성하였으며, 이를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 4-브로모-2-니트로페놀 (6 g, 95.23%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0770] LCMS: 175 $[\text{M}+1]^+$

[0771] 단계 2: 2-아미노-4-브로모페놀의 합성: 에탄올:물 (50 mL, 9:1) 중 4-브로모-2-니트로페놀 (3 g, 13.76 mmol, 1 당량)의 용액에 염화암모늄 (2.1 g, 41.28 mmol, 3 당량) 및 철 분말 (2.3g, 41.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 용매를 제거하고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하

에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-아미노-4-브로모페놀 (2 g, 80%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0772] LCMS: 188, 190 [M+1]⁺

[0773] 단계 3: 5-브로모벤조[d]옥사졸의 합성: 메틸오르토포르메이트 (10 mL) 중 2-아미노-4-브로모페놀 (1.5, 7.90 mmol, 1 당량)의 용액을 150℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 용매를 제거하고; 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모벤조[d]옥사졸 (1.2 g, 80.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0774] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 1H).

[0775] 단계 4: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]옥사졸의 합성: DMF (10 mL) 중 5-브로모벤조[d]옥사졸 (1.2 g, 6.06 mmol, 1 당량)의 용액에 5-(4,4,5,5-비스(피나콜레이토)디보론 (1.68 g, 1.66 mmol, 1.1 당량), KOAc (1.7 g, 18.09 mmol, 3당량), 및 PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (247 mg, 0.23 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% 헥산-EtOAc)에 의해 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]옥사졸 (0.900 g, 60%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

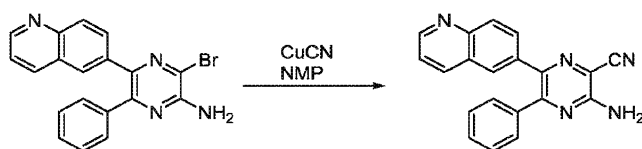
[0776] LCMS: 245, 247 [M+1]⁺

[0777] 단계 5: 5-(벤조[d]옥사졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성: 디옥산-물 (5:1 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (100 mg, 0.40 mmol, 1 당량)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]옥사졸 (122 mg, 0.48 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (84.8 mg, 0.80 mmol, 2.0 당량), 및 PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (16.32 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 탈산소화시키고, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(벤조[d]옥사졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민 (10 mg, 9.00%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0778] LCMS: 289.1 (M+1).

[0779] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70(s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 6.60 (s, 2H).

[0780] 실시예 S18A. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성. (화합물 No. 1.19)



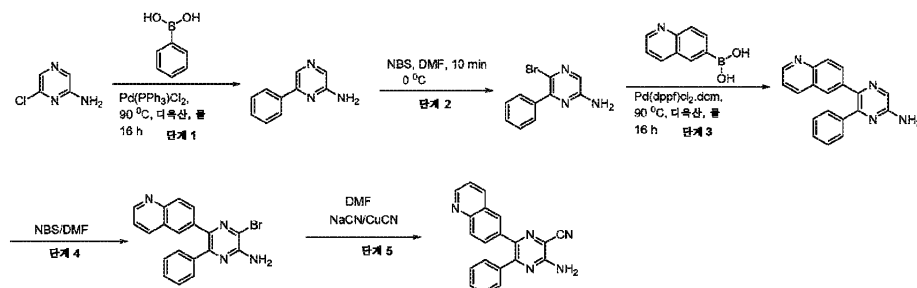
[0781]

[0782] NMP (1.5 mL) 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.220 g, 0.58 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 시안화 제1구리 (0.155 g, 1.74 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 170℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.020 g, 10%)로서 수득하였다.

[0783] LCMS: 324 (M+1)⁺.

[0784] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.83 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.19, 8.77 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.38, 8.33 Hz, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 2H).

[0785] 실시예 S18B. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 대안적 합성. (화합물 No. 1.19)



[0786]

[0787] 단계 1: 6-페닐피라진-2-아민의 합성: 디옥산:물 (400 mL;100mL) 중 6-클로로피라진-2-아민 (50g, 0.3861mol)의 교반 용액에 벤젠보론산 (56.4 g, 0.46 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 퍼징한 다음, Na₂CO₃ (70.6g, 0.57 mol) 및 Pd(PPh₃)Cl₂ (13.5g, 0.01930 mol)를 채웠다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 증류시켰다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (3:7)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (55 g, 83%)을 수득하였다.

[0788] LCMS: 172 [M+1]⁺.

[0789] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (s, 1H), 7.83 - 7.99 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 3H), 4.82 (br. s., 2H)

[0790] 단계 2: 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민의 합성: DMF 중 6-페닐피라진-2-아민 (48g, 0.2803mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 NBS (49.9 g, 0.28 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (1:4)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (38 g, 55%)을 수득하였다.

[0791] LCMS: 252 [M+2]⁺.

[0792] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 6.75 (br. s., 2H)

[0793] 단계 3: 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 디옥산:물 (320 mL; 80mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (38g, 0.1519mol)의 교반 용액에 퀴놀린-6-일보론산 (46.4g, 0.18 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 퍼징한 다음, Na₂CO₃ (32.2g, 0.3038mol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (6.19 g, 0.007 mol)를 채웠다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 증류시켰다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 염기성 알루미늄 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (3:7)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (31 g, 68%)을 수득하였다.

[0794] LCMS: 299 [M+1]⁺.

[0795] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.41 - 7.64 (m, 2H), 7.16 - 7.40 (m, 5H), 6.73 (s, 2H)

[0796] 단계 4: 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: DMF 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일) 피라진-2-아민 (21g, 0.07 mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 NBS (12.5g, 0.07 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 염기성 알루미늄나 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (3:7)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (18 g, 69%)을 수득하였다.

[0797] LCMS: 377 [M+1]⁺.

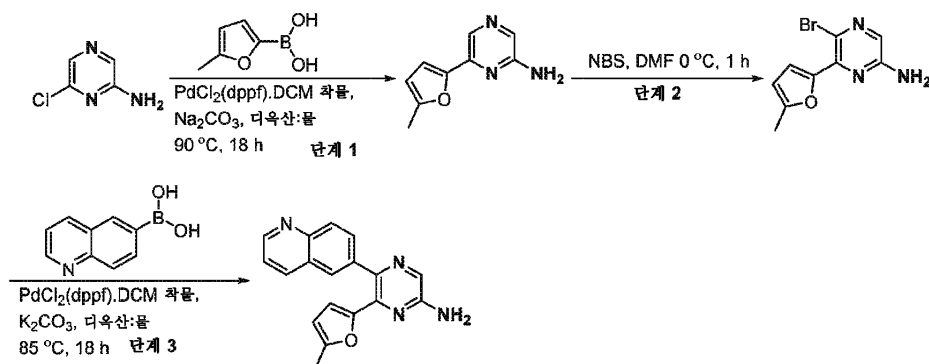
[0798] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.88 (br. s., 1H), 8.11-7.96 (m, 3H), 7.60-7.26(m, 7H), 5.23 (br. s., 2H).

[0799] 단계 5: 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: 건조 DMF (150 mL) 중 NaCN (1.56g, 0.03 mol) 및 CuCN (5.7g, 0.06 mol)의 교반 용액에 120℃에서 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (12.0 g, 0.03 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 145℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 증류시켰다. 조 생성물을 빙수에 부어 고체를 침전시켰다. 반응 혼합물 pH를 수성 암모니아를 사용하여 조정하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 염기성 알루미늄나를 사용하는 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (1:1)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (3.8 g, 34%)을 수득하였다.

[0800] LCMS: 354 [M+1]⁺.

[0801] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 3H), 7.27 - 7.34 (m, 2H)

[0802] 실시예 S19. 6-(5-메틸푸란-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.20)



[0803]

[0804] 단계 1: 6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (20 mL) 중 6-클로로피라진-2-아민 (1.00 g, 7.75 mmol, 1 당량)의 용액에 5-메틸푸란-2-일보론산 (1.074 g, 8.52 mmol, 1.1 당량), Na₂CO₃ (1.23 g, 11.62 mmol, 1.5 당량), 및 PdCl₂(dppf) · DCM 착물 (0.316 g, 0.38 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.600 g, 43%)을 수득하였다.

[0805] LCMS: 176 [M+1]⁺

[0806] 단계 2: 5-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (5 mL) 중 6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (300 mg, 1.69 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NBS (301 mg, 1.69 mmol, 1 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (5 x 20 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 22%)을 수득하였다.

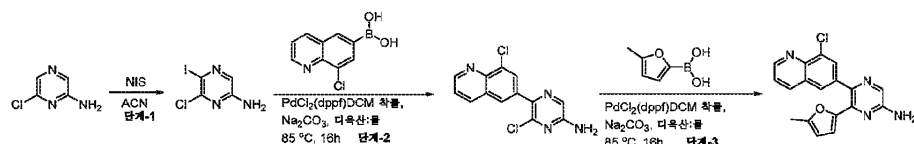
[0807] LCMS: 254 [M+1]⁺

[0808] 단계 3: 6-(5-메틸푸란-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (8 mL): 물 (1 mL) 중 5-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (100 mg, 0.39 mmol, 1 당량)의 용액에 퀴놀린-6-일보론산 (74 mg, 0.43 mmol, 1.2 당량), K₂CO₃ (81 mg, 0.59 mmol, 1.5 당량), 및 PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (16 mg, 0.019 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 NMR 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(5-메틸푸란-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.020 g, 16.80%)을 수득하였다.

[0809] LCMS: 303 [M+1]⁺

[0810] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (s, 3H), 6.12 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.70 (bs, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.90 (d, 1H).

[0811] 실시예 S20. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.21)



[0812]

[0813] 단계-1: 6-클로로-5-아이오도피라진-2-아민의 합성: 아세트니트릴 (20 mL) 중 2-아미노-6-클로로피라진 (2.0 g, 1.0 당량, 15.50 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NIS (3.46 g, 1.0 당량, 15.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 하에 증발시키고, 고체를 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (1.7 g, 42%)을 수득하였다.

[0814] LCMS: 256 [M+1]⁺

[0815] 단계-2: 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 6-클로로-5-아이오도 피라진-2-아민 (0.500 g, 1.95 mmol, 1.0 당량) 및 (8-클로로퀴놀린-6-일)보론산 (0.487 g, 2.3 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 탄산나트륨 (0.307g, 2.9 mmol, 1.5 당량) 및 물 1 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.084 g, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.140 g, 25%)을 수득하였다.

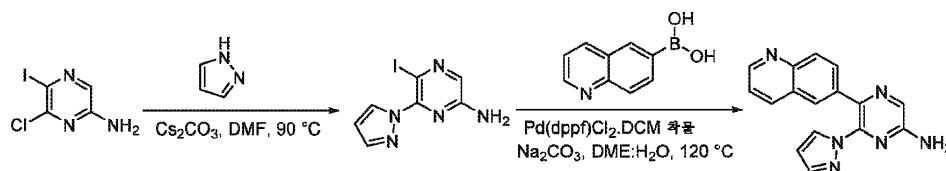
[0816] LCMS: 291 [M+1]⁺

[0817] 단계-3: 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 0.34 mmol, 1.0 당량) 및 (5-메틸푸란-2-일)보론산 (0.051 g, 0.41 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 탄산나트륨 (0.054 g, 0.54 mmol, 1.5 당량) 및 물 1 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.014 g, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.025 g, 14%)을 수득하였다.

[0818] LCMS: 337 [M+1]⁺.

[0819] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.45 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.65 (br. s., 1H), 6.80 (br. s., 2H), 6.38 (br. s., 1H), 6.14 (br. s., 1H), 2.08 (s, 3H).

[0820] 실시예 S21. 6-(1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.22)



[0821]

[0822] 단계 1: 5-아이오도-6-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (8 mL) 중 6-클로로-5-아이오도피라진-2-아민 (300 mg, 1.2 mmol, 1 당량)의 용액에 피라졸 (159 mg, 2.3 mmol, 2.0 당량) 및 Cs₂CO₃ (1.148 g, 3.5 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (120 mg, 35%)을 수득하였다.

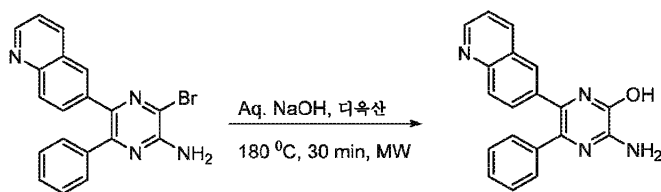
[0823] LCMS: 288 [M+1]⁺

[0824] 단계 2: 6-(1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: DME (4.0 mL) 중 5-아이오도-6-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 0.34 mmol, 1 당량)의 용액에 보론산 (0.071 g, 0.41 mmol, 1.2 당량), Na₂CO₃ (0.047 g, 0.45 mmol, 1.3 당량) 및 PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (0.014 g, 0.017 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (13 mg, 13%)을 수득하였다.

[0825] LCMS 289 [M+1]⁺.

[0826] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47 (br. s., 1H).

[0827] 실시예 S22. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-올의 합성 (화합물 No. 1.241)



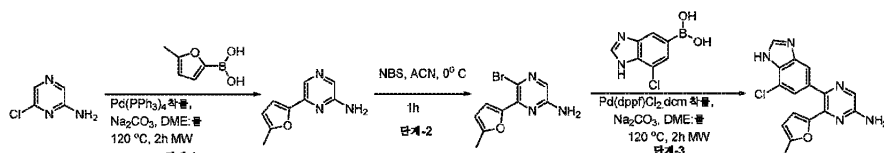
[0828]

[0829] 디옥산 (1 mL) 중 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.050 g, 0.13 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 10% 수성 NaOH 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 180℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 고체를 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색빛 녹색 고체 (0.018 g, 45%)로서 수득하였다.

[0830] LCMS: 315 (M+1)⁺.

[0831] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (br. s., 1H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.82 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 6.99 - 7.28 (m, 5H), 6.84 (br. s., 2H).

[0832] 실시예 S23. 5-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.45)



[0833]

[0834] 단계-1: 6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: 6-클로로피라진-2-아민 (1.0 g, 7.7 mmol, 1.0 당량) 및 (5-메틸푸란-2-일)보르산 (1.2 g, 9.3 mmol, 1.2 당량)을 DME:물 (10.0 mL, 8:2) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소를 사용하여 탈산소화시키고, 이어서 Pd(PPh₃)₄ 착물 (0.045 g, 0.04 mmol, 0.05 당량) 및 탄산나트륨 (1.6 g, 15.4 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 150℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.350 g, 24%)을 수득하였다.

[0835] LCMS: 176 [M+1]⁺

[0836] 단계-2: 5-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: ACN (3.0 mL) 중 6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.7 g, 3.9 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (0.7 g, 3.9 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 냉수를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.140 g, 14%)을 수득하였다.

[0837] LCMS: 254 [M+1]⁺

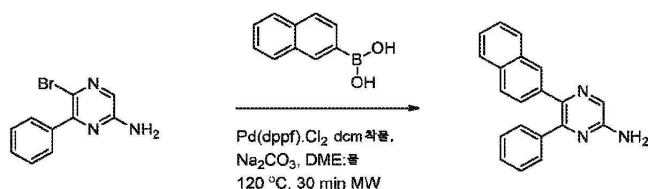
[0838] 단계-3: 5-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: 5-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.140 g, 0.27 mmol, 1.0 당량) 및 (7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)보르산 (0.140 g, 0.35 mmol, 1.3 당량)을 DME:물 (10.0 mL, 8:2) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소를 사용하여 탈산소화시키고, 이어서 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.022 g, 5 mol%) 및 탄산나트륨 (0.088 g, 0.41 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 120℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사를 사용하여 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하

고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (4.9 mg, 6%)을 수득하였다.

[0839] LCMS: 326 $[\text{M}+1]^+$.

[0840] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.19 (br. s., 1 H), 6.64 (br. s., 2 H), 6.07 (br. s., 2 H), 1.91 - 2.20 (m, 3 H).

[0841] 실시예 S24. 5-(나프탈렌-2-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.185)



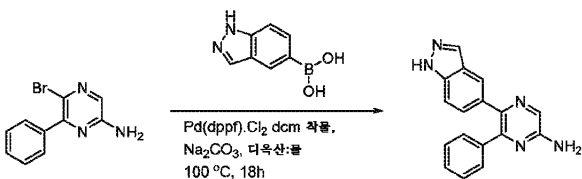
[0842]

[0843] DME:물 (5.0 mL, 4:1) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.100 g, 0.39 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 나프탈렌-2-일보론산 (0.089g, 0.51mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체를 사용하여 탈산소화시키고, Pd(dppf)Cl_2 DCM 착물 (0.016 g, 0.05 당량 0.019 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 120°C 에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.05 g, 43.10%)을 수득하였다.

[0844] LCMS: 298 $[\text{M}+1]^+$.

[0845] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.66 (s, 2 H) 7.17 - 7.33 (m, 4 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.64 - 7.79 (m, 2 H) 7.82 (br. s., 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H).

[0846] 실시예 S25. 5-(1H-인다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.270)



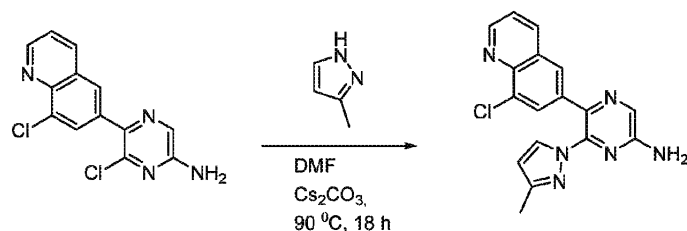
[0847]

[0848] 디옥산 (4 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.1 g, 0.4 mmol, 1.0 당량) 및 (1H-인다졸-5-일)보론산 (0.127 g, 0.44 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.085g, 0.8 mmol, 2.0 당량) 및 1 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.016 g, 5 mol %)을 첨가하고, N_2 를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.02g, 17%)로서 수득하였다.

[0849] LCMS: 288 $[\text{M}+1]^+$.

[0850] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (br. s., 1H), 7.96 (d, $J = 5.26$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 3H), 7.10 - 7.28 (m, 4H), 6.54 (br. s., 2H).

[0851] 실시예 S26. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.271)



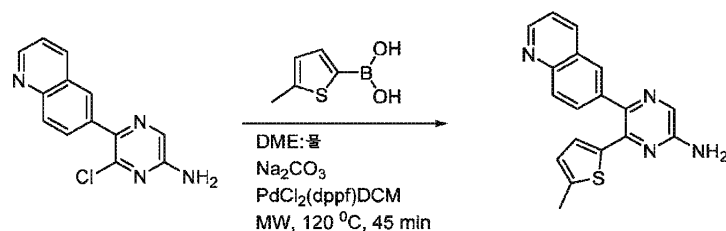
[0852]

[0853] DMF (2 mL) 중 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (120 mg, 0.41 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 3-메틸-1H-피라졸 (169 mg, 2.06 mmol, 5 당량) 및 Cs₂CO₃ (671 mg, 2.06 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (16 mg, 11%)을 수득하였다.

[0854] LCMS: 337 [M+1]⁺.

[0855] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.08 (s, 3 H) 6.31 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 7.20 (s, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.81 (dd, J=8.11, 4.17 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.10 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.90 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 9.01 (d, J=3.07 Hz, 1 H)

[0856] 실시예 S27. 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.210)



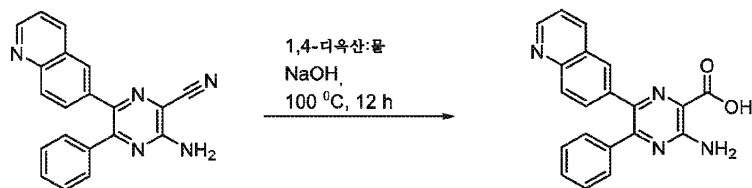
[0857]

[0858] 디옥산 (6 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (120 mg, 0.46 mmol, 1.0 당량) 및 5-메틸-2-티오펜보론산 (79 mg, 0.56 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (173 mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (18 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 45분 동안 마이크로웨이브를 사용하여 조사하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 셀라이트의 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 물 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (14 mg, 9%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0859] LCMS: 319 [M+1]⁺.

[0860] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (br. s., 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 7.99 (d, J=8.33 Hz, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 6.67 (br. s., 2 H), 6.52 (br. s., 1 H), 6.40 (br. s., 1 H), 2.40 (br.s., 3H)

[0861] 실시예 S28. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르복실산의 합성 (화합물 No. 1.238)



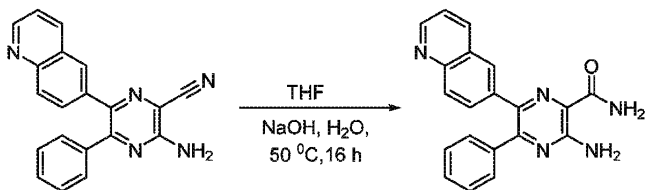
[0862]

[0863] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.30 mmol, 1 당량) 및 수성 NaOH (61 mg, 5 mL 물 중에 용해됨)의 교반 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 물 (15 mL)로 희석하고, 3N HCl 용액 (10 mL)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mLx2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (8 mg, 7.5%)을 수득하였다.

[0864] LCMS: 343 [M+1]⁺.

[0865] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 - 7.31 (m, 4 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.53 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.22 (d, J=7.45 Hz, 1H) 8.83 (br. s., 1 H).

[0866] 실시예 S29. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르복스아미드의 합성 (화합물 No. 1.272)



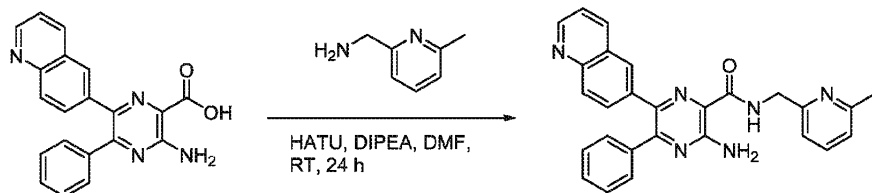
[0867]

[0868] THF (5 mL) 중 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.307 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 NaOH의 수용액 (5 mL, 10%)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 물 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르복스아미드 (19 mg, 18%)를 수득하였다.

[0869] LCMS: 342 [M+1]⁺.

[0870] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 - 7.46 (m, 5 H) 7.50 (dd, J=8.11, 4.17 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.77, 1.75 Hz, 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.81 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.16 - 8.26 (m, 2 H) 8.86 (d, J=2.63 Hz, 1 H).

[0871] 실시예 S30. 3-아미노-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르복스아미드의 합성 (화합물 No. 1.273)



[0872]

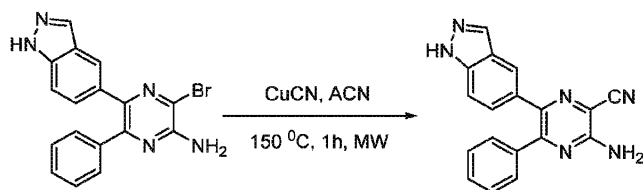
[0873] DMF (2 mL) 중 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르복실산 (0.110 g, 0.32 mmol, 1 당량) 및 (6-메

틸피리딘-2-일)메탄아민의 교반 용액에 HATU (0.182 g, 0.48 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.124g, 0.96 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50mLx2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 3-아미노-N-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르복사미드 (10 mg, 7%)를 수득하였다.

[0874] LCMS: 447 [M+1]⁺.

[0875] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (br. s., 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.21 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 9.21 Hz, 2H), 7.59 - 7.79 (m, 4H), 7.51 (br. s., 2H), 7.24 - 7.47 (m, 6H), 7.08 - 7.20 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.70 Hz, 3H).

[0876] 실시예 S31. 3-아미노-6-(1H-인다졸-5-일)-5-페닐피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.274)



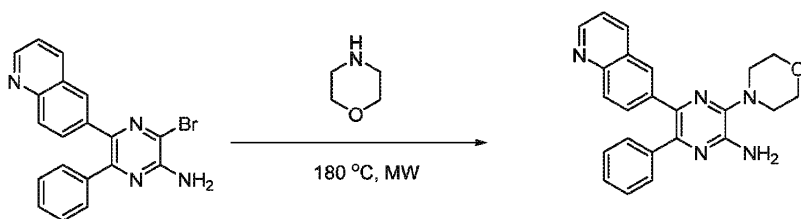
[0877]

[0878] ACN (5 mL) 중 3-브로모-5-(1H-인다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민 (0.080 g, 0.21 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 시안화제1구리 (0.058 g, 0.65 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 수성 암모니아 (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.010 g, 15%)로서 수득하였다.

[0879] LCMS: 313 [M+1]⁺.

[0880] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (br. s., 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 - 7.45 (m, 8H), 7.17 (d, J = 8.77 Hz, 1H).

[0881] 실시예 S32. 3-모르폴리노-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.275)



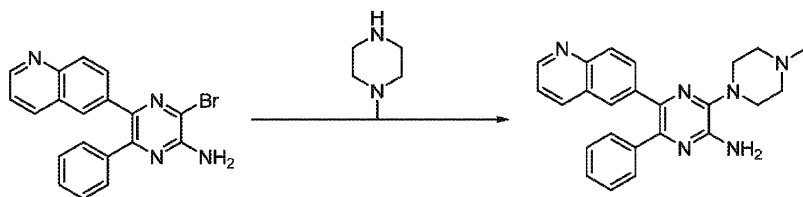
[0882]

[0883] 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 0.26 mmol, 1.0 당량) 및 모르폴린 (0.226 g, 2.6 mmol, 10.0 당량)의 혼합물을 180°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사를 사용하여 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.055 g, 56%)로서 수득하였다.

[0884] LCMS: 384 [M+1]⁺.

[0885] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.29 (m, 3H), 6.35 (br. s., 2H), 3.82 (br. s., 4H), 3.12 - 3.25 (m, 4H).

[0886] 실시예 S33. 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.276)



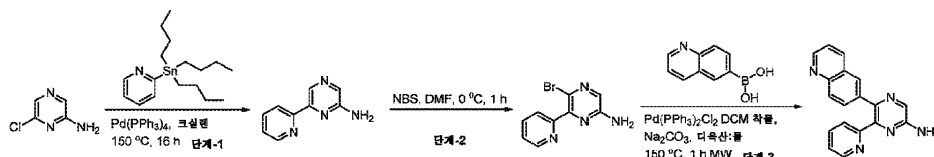
[0887]

[0888] 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.150 g, 0.39 mmol, 1.0 당량) 및 1-메틸피페라진 (0.390 g, 3.9 mmol, 10.0 당량)의 혼합물을 180℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 조사를 사용하여 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.060 g, 39%)로서 수득하였다.

[0889] LCMS: 397 [M+1]⁺.

[0890] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 3.95, 7.89 Hz, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (br. s., 3H), 6.23 (br. s., 2H), 3.24 (br. s., 3H), 2.57 - 2.69 (m, 4H), 2.31 (br. s., 4H).

[0891] 실시예 S34. 6-[3-(피리딘-2-일)피라진-2-일]퀴놀론의 합성 (화합물 No.1.25)



[0892]

[0893] 단계-1: 6-(피리딘-2-일)피라진-2-아민의 합성: 크실렌 (20.0 mL) 중 6-클로로피라진-2-아민 (0.500 g, 3.85 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 2-(트리부틸스탄닐)피리딘 시약 (1.42g, 3.85 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 기체를 사용하여 탈산소화시키고, Pd(PPh₃)₄ (0.223 g, 0.05 당량 0.192 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 N₂로 퍼징하고, 밀봉 튜브에서 150℃에서 16시간 동안 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 수성 NaOH를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.400 g, 60%)을 수득하였다.

[0894] LCMS: 173 [M+1]⁺

[0895] 단계-2: 5-브로모-6-(피리딘-2-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (5.0 mL) 중 6-(피리딘-2-일)피라진-2-아민 (0.400 g, 2.32 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (0.413 g, 2.32 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 냉수를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.100 g, 17%)을 수득하였다.

[0896] LCMS: 250 [M+1]⁺

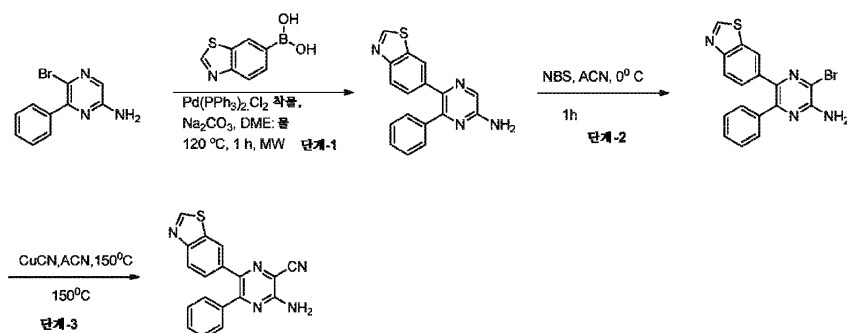
[0897] 단계-3: 6-(피리딘-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 5-브로모-6-(피리딘-2-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 0.398 mmol, 1.0 당량) 및 퀴놀린-6-일보론산 (0.103 g, 0.59 mmol, 1.5 당량)의 교반 용액에 탄산나트륨 (0.105 g, 0.95 mmol, 2.5 당량) 및 물 1 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체를 사용하여 탈산소화시키고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.016 g, 0.019 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 120℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열되도록 하였다. 반응의

진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.010 g, 9%)을 수득하였다.

[0898] LCMS: 300 [M+1]⁺.

[0899] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 2.63 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 4.38 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H) 8.20 (d, J = 7.89 Hz, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.77 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.45 Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 2 H), 7.22 - 7.36 (m, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H).

[0900] 실시예 S35. 3-아미노-6-(벤조[d]티아졸-6-일)-5-페닐피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.192)



[0901]

[0902] 단계-1: 5-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성: DME (8.0 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.500 g, 2.0 mmol, 1.0 당량) 및 벤조[d]티아졸-6-일보론산 (0.467g, 2.6 mmol, 1.3 당량)의 교반 용액에 탄산나트륨 (0.532 g, 4.99 mmol, 2.5 당량) 및 물 2 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체를 사용하여 탈산소화시켰다. 이어서, Pd(PPh₃)₂.Cl₂ 착물 (0.081 g, 0.05 당량 0.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 120℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.140 g, 23.02%)을 수득하였다.

[0903] LCMS: 305 [M+1]⁺

[0904] 단계-2: 5-(1,3-벤조티아졸-6-일)-3-브로모-6-페닐피라진-2-아민의 합성: ACN (2.0 mL) 중 5-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-페닐피라진-2-아민 (0.140 g, 0.36 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (0.065g, 0.36 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 냉수를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.140 g, 79.54%)을 수득하였다.

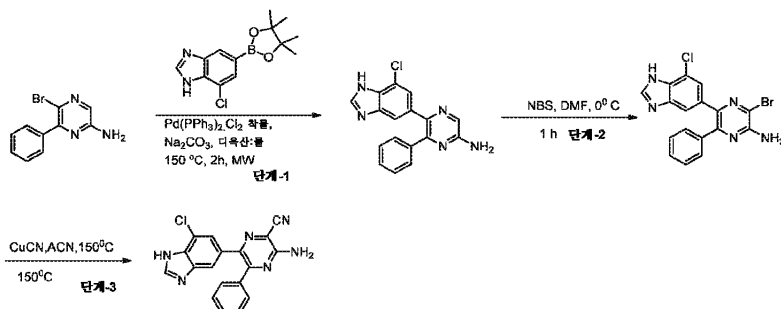
[0905] LCMS: 383 [M+1]⁺

[0906] 단계-3: 3-아미노-6-(벤조[d]티아졸-6-일)-5-페닐피라진-2-카르보니트릴의 합성: ACN (2 mL) 중 5-(1,3-벤조티아졸-6-일)-3-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.140 g, 0.36 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 CuCN (0.100 g, 1.09 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 150℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이어서 이를 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.015 g, 12%)을 수득하였다.

[0907] LCMS: 330[M+1]⁺.

[0908] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1 H), 8.09 – 8.19 (m, 1 H), 7.92 (d, $J=8.33$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.35 – 7.43 (m, 3 H), 7.11 – 7.35 (m, 3 H).

[0909] 실시예 S36. 3-아미노-6-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5-페닐피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.277)



[0910]

[0911] 단계-1: 5-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (6.0 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.500 g, 1.99 mmol, 1.0 당량) 및 7-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.72 g, 2.59 mmol, 1.3 당량)의 교반 용액에 탄산나트륨 (0.529 g, 4.99 mmol, 2.5 당량) 및 물 1.5 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 를 사용하여 탈산소화시키고, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.081 g, 0.099 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 N_2 로 퍼징하고, 150°C 에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사를 사용하여 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.160 g, 24.88%)을 수득하였다.

[0912] LCMS: $322 [\text{M}+1]^+$

[0913] 단계-2: 3-브로모-5-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성: DMF (3.0 mL) 중 5-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민 (0.160 g, 0.497 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0°C 에서 N-브로모숙신이미드 (0.088g, 0.49 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 냉수로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 생성물 (0.150 g, 75%)을 수득하였다.

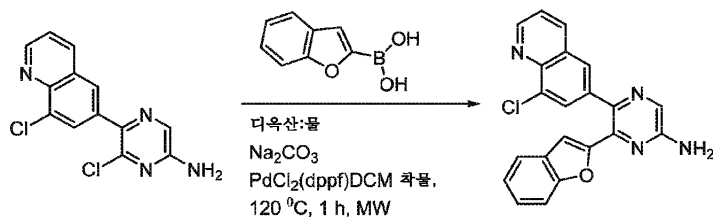
[0914] LCMS: $400 [\text{M}+1]^+$

[0915] 단계-3: 3-아미노-6-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-5-페닐피라진-2-카르보니트릴의 합성: ACN (3.0 mL) 중 3-브로모-5-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민 (0.150 g, 0.374 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 CuCN (0.100g, 1.12 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 150°C 에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.003 g, 2%)을 수득하였다.

[0916] LCMS: $347 [\text{M}+1]^+$.

[0917] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1 H), 7.49 (br. s., 2 H), 7.29 – 7.43 (m, 5 H), 7.16–7.20 (s, 1H), 6.66 (br. s., 2 H).

[0918] 실시예 S37. 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.278)



[0919]

[0920] 다육산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (150 mg, 0.52 mmol, 1.0 당량) 및 벤조푸란-3-일보론산 (125 mg, 0.64 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (109 mg, 1.03 mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (21 mg, 5 mol%)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (35 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (25 mg, 13%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[0921] LCMS: 373 [M+1]⁺.

[0922] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (dd, J = 1.53, 4.17 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.96 - 8.05 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.53, 4.60 Hz, 2H), 7.46 - 7.60 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 1.53, 8.55 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H)

[0923] 실시예 S38. 3-아미노-6-(벤조[d]옥사졸-6-일)-5-페닐피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.193)



[0924]

[0925] 단계 1. 5-(벤조[d]옥사졸-6-일)-3-브로모-6-페닐피라진-2-아민의 합성: 0°C에서 ACN (2 mL) 중 6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (200 mg, 0.69 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (123 mg, 0.69 mmol, 1 당량)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이후, 반응 혼합물을 빙수에 부어 고체 침전물을 수득하였으며, 이를 진공 하에 여과하고, 과량의 물로 세척하였다. 고체를 진공 건조시켜 목적 생성물을 희백색 고체 (0.200g, 79%)로서 수득하였다.

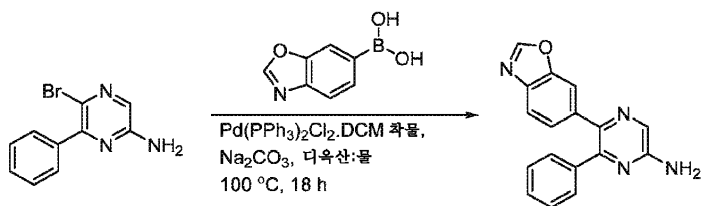
[0926]

단계 2. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: ACN (3 mL) 중 5-(벤조[d]옥사졸-6-일)-3-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.100 g, 0.27 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 시안화제1구리 (0.073 g, 0.88 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실 온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 희백색 고체 (0.010 g, 12%)로서 수득하였다.

[0927] LCMS: 314 [M+1]⁺.

[0928] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.22 - 7.41 (m, 6H).

[0929] 실시예 S39. 5-(벤조[d]옥사졸-6-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.35)



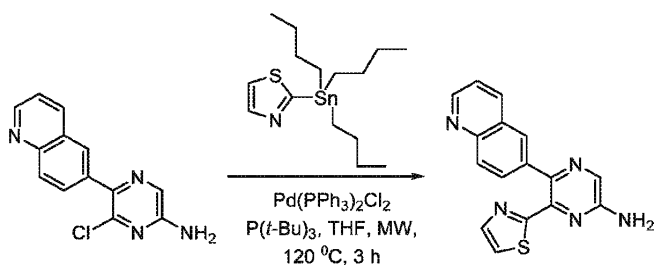
[0930]

[0931] 디옥산 (8 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.500 g, 2.0 mmol, 1.0 당량) 및 벤조[d]옥사졸-6-일보론산 (0.429 g, 2.5 mmol, 1.3 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.317 g, 3 mmol, 1.5 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.08 g, 5 mol %)을 첨가하고, N_2 를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.250 g, 43%)로서 수득하였다.

[0932] LCMS: 289 $[\text{M}+1]^+$.

[0933] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 6H), 6.68 (s, 2H).

[0934] 실시예 S40. 5-(퀴놀린-6-일)-6-(1,3-티아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.279)



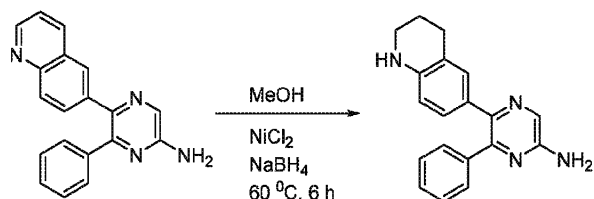
[0935]

[0936] THF (5 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (150 mg, 0.58 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 2-(트리부틸스탄닐)티아졸 (436 mg, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2 (3.5 mg, 5 mol %) 및 $\text{p}(t\text{-Bu})_3$ (23 mg, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 120°C 에서 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 NaOH 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 물 (15 mL)로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (8 mg, 4%)을 수득하였다.

[0937] LCMS: 305 $[\text{M}+1]^+$.

[0938] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, $J = 3.07$ Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.33 (d, $J = 7.02$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.33$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8.33$, 4.38 Hz, 1 H), 6.95 (s, 2 H).

[0939] 실시예 S41. 6-페닐-5-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.186)



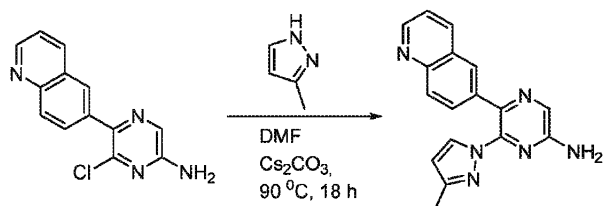
[0940]

[0941] 메탄올 (10 mL) 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (100 mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 NiCl_2 (22 mg, 0.16 mmol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 NaBH_4 (90 mg, 2.64 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 셀라이트의 층을 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (18 mg, 18%)을 수득하였다.

[0942] LCMS: 302 $[\text{M}+1]^+$.

[0943] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1 H), 7.20 - 7.40 (m, 4 H), 6.86 (s, 1 H), 6.60 (d, $J = 8.33$ Hz, 1 H), 6.32 (s, 2 H), 6.18 (d, $J = 8.33$ Hz, 1 H), 5.66 (br. s., 1 H), 3.14 (br. m., 2 H), 2.58 (br. m., 2 H), 1.74 (br. m., 2 H)

[0944] 실시예 S42. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.280)



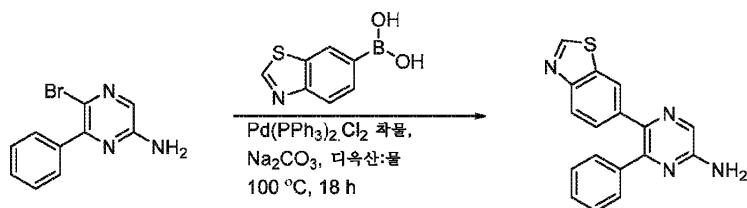
[0945]

[0946] DMF (2 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (300 mg, 1.16 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 3-메틸-1H-피라졸 (478 mg, 5.83 mmol, 5 당량) 및 Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.83 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (100 mg, 33%)을 수득하였다.

[0947] LCMS: 303 $[\text{M}+1]^+$.

[0948] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, $J = 3.95$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.93 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 4.38, 8.33$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.21$ Hz, 1H), 7.06 (br. s., 2H), 6.26 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).

[0949] 실시예 S43. 5-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.36)



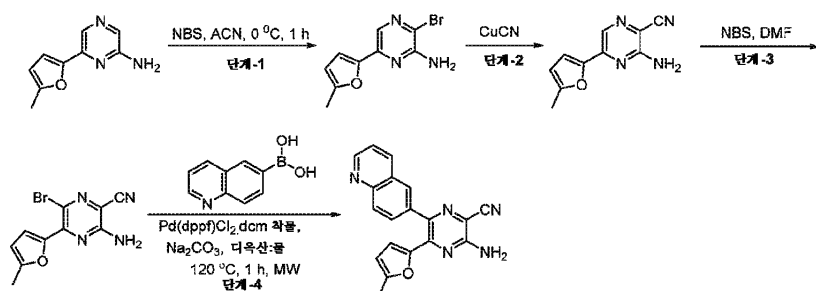
[0950]

[0951] 디옥산 (4 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.125 g, 0.5 mmol, 1.0 당량) 및 8-클로로-6 벤조[d]티아졸-6-일보론산 (0.116 g, 0.65 mmol, 1.3 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.106 g, 1 mmol, 2.0 당량) 및 물 1 mL를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.02 g, 5 mol %)을 첨가하고, N_2 를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (2 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.02 g, 13%)로서 수득하였다.

[0952] LCMS: 305 $[\text{M}+1]^+$.

[0953] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 6H), 6.68 (s, 2H).

[0954] 실시예 S44. 3-아미노-5-(5-메틸푸란-2-일)-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.281)



[0955]

[0956] 단계-1: 3-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민의 합성: ACN (3.0 mL) 중 6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.7 g, 3.9 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0°C에서 N-브로모숙신이미드 (0.7 g, 3.9 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 냉수를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.140 g, 14%)을 수득하였다.

[0957] LCMS: 254 $[\text{M}+1]^+$

[0958] 단계-2: 3-아미노-5-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: ACN (10.0 mL) 중 3-브로모-6-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-아민 (0.508 g, 2.0 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 CuCN (0.528 g, 5.9 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 150°C 에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물 (0.400 g, 99%)을 수득하였다.

[0959] LCMS: 201 $[\text{M}+1]^+$

[0960] 단계-3: 3-아미노-6-브로모-5-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: DMF (5.0 mL) 중 3-아미노-5-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-카르보니트릴 (0.40 g, 2.00 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 N-브로모숙신이미드 (0.373 g, 2.09 mmol, 1.0 당량)를 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 냉수를 첨가하여 켄칭하고, 수득한 침전물을 여과하고, 진공 건조시켜 목적 생성물 (0.38 g, 68%)을 수득하였다.

[0961] LCMS: 279 $[\text{M}+1]^+$

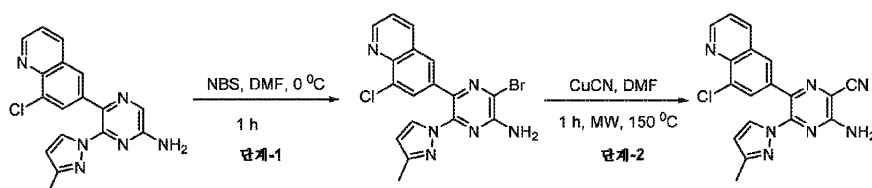
[0962] 단계 4: 3-아미노-5-(5-메틸푸란-2-일)-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: 디옥산 (4 mL) 중 3-아미노-6-브로모-5-(5-메틸푸란-2-일)피라진-2-카르보니트릴 (0.100 g, 0.35 mmol, 1.0 당량) 및 퀴놀린-6-일보론산 (0.080g, 0.46 mmol, 1.3 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.056 g, 0.53 mmol, 1.5 당량) 및 1 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.02g, 5 mol %)을

첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (2 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.042g, 37%)로서 수득하였다.

[0963] LCMS: 328[M+1]⁺.

[0964] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J = 3.81 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 8.00 - 8.13 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.21 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 2.15 (s, 3H).

[0965] 실시예 S45. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.292)



[0966]

[0967] 단계 1. 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성: 실온에서 DMF (5 mL) 중 6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (220 mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (123 mg, 0.72 mmol, 1 당량)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 빙수에 부어 고체 침전물을 수득하였으며, 이를 진공 하에 여과하고, 과량의 물로 세척하였다. 고체를 진공 건조시켜 목적 생성물을 회백색 고체 (0.200g, 67%)로서 수득하였다.

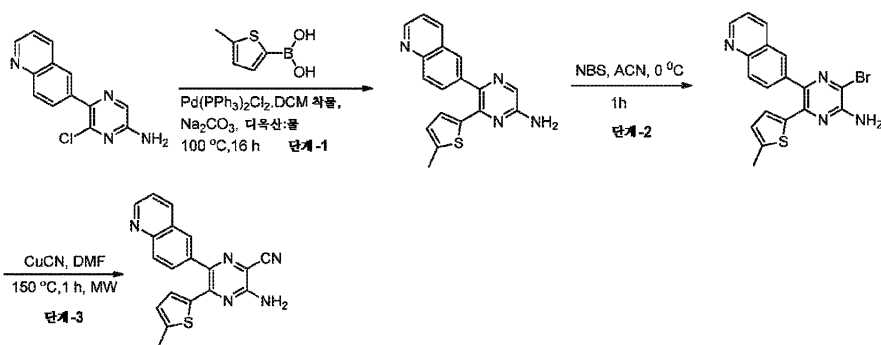
[0968] LCMS: 415 [M+1]⁺.

[0969] 단계 2. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: DMF (3 mL) 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.220 g, 0.26 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 시안화제1구리 (0.155 g, 0.78 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.020 g, 23%)로서 수득하였다.

[0970] LCMS: 362 [M+1]⁺.

[0971] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.47 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (br. s., 2H), 7.65 (dd, J = 3.95, 7.89 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 1.99 (s, 3H).

[0972] 실시예 S46. 3-아미노-5-(5-메틸티오펜-2-일)-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.282)



[0973]

[0974]

단계-1 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0 당량) 및 (5-메틸티오펜-2-일)보론산 (0.842 g, 5.7 mmol, 1.5 당량)을 디옥산:물 (8.0 mL, 3:1) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소를 사용하여 탈산소화시키고, 이어서 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.02g, 5 mol %) 및 탄산나트륨 (0.816 g, 7.7 mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.480 g, 40%)을 수득하였다.

[0975]

LCMS: 319 [M+1]⁺.

[0976]

단계-2: 3-브로모-6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (3.0 mL) 중 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.180 g, 0.56 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (0.100 g, 0.56 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, 냉수를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.140 g, 63%)을 수득하였다.

[0977]

LCMS: 397 [M+1]⁺.

[0978]

단계-3: 3-아미노-5-(5-메틸티오펜-2-일)-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: DMF (3.0 mL) 중 3-브로모-6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.140 g, 0.35 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 CuCN (0.095g, 1.1 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 150℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 수성 암모니아를 첨가하여 pH를 7-8로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.012 g, 10%)을 수득하였다.

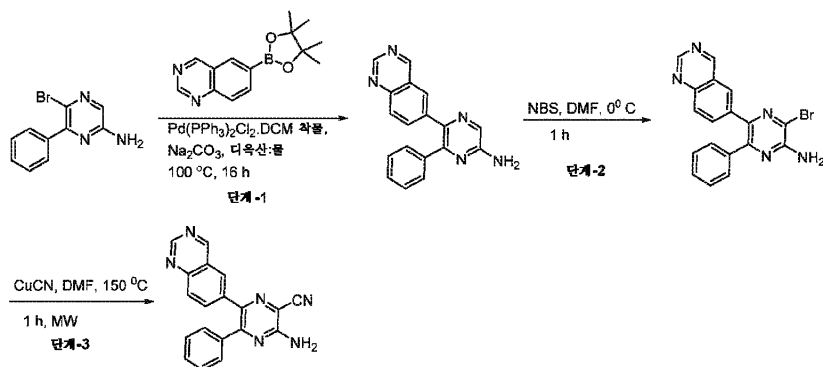
[0979]

LCMS: 344 [M+1]⁺.

[0980]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.45, 8.27 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 6.60 (d, J = 3.81 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.81 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

[0981] 실시예 S47. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.283)



[0982]

[0983] 단계-1: 6-페닐-5-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 1,4-디옥산 (4.0 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.400 g, 1.59 mmol, 1.0 당량) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린 (0.491 g, 1.91 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 탄산나트륨 (0.423 g, 3.9 mmol, 2.5 당량) 및 1 mL 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체를 사용하여 탈산소화시키고, Pd(PPh₃)₂Cl₂·DCM 착물 (0.065 g, 5 mol%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 퍼징하고, 100°C에서 16시간 동안 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.205 g, 41%)을 수득하였다.

[0984] LCMS: 300 [M+1]⁺.

[0985] 단계-2: 3-브로모-6-페닐-5-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (3.0 mL) 중 6-페닐-5-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-아민 (0.200 g, 0.67 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0°C에서 N-브로모숙신이미드 (0.118 g, 0.67 mmol, 1.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, 수득한 침전물을 진공 하에 여과하고, 과량의 물로 세척하고, 진공 건조시켜 목적 생성물 (0.200 g, 79%)을 수득하였다.

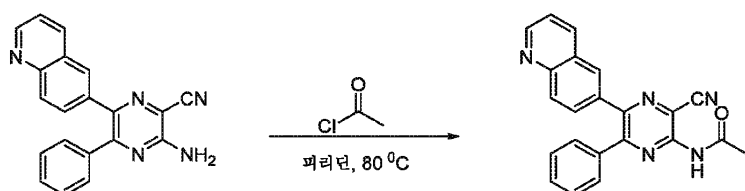
[0986] LCMS: 378 [M+1]⁺.

[0987] 단계-3: 3-아미노-5-페닐-6-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: DMF (3.0 mL) 중 3-브로모-6-페닐-5-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-아민 (0.200 g, 0.52 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 CuCN (0.142g, 1.58 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 150°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 수성 암모니아를 첨가하여 pH를 7-8로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.014 g, 9%)을 수득하였다.

[0988] LCMS: 325 [M+1]⁺.

[0989] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.27 - 7.44 (m, 5H).

[0990] 실시예 S48. N-(3-시아노-6-페닐-5-(퀴나졸린-6-일)피라진-2-일)아세트아미드의 합성 (화합물 No. 1.284)



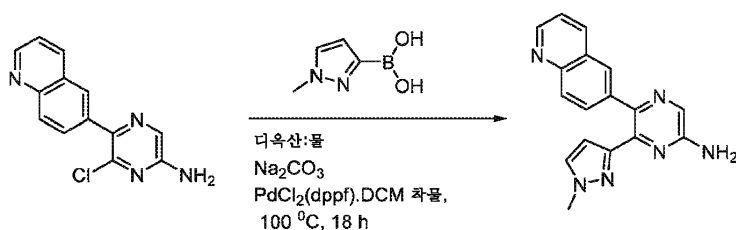
[0991]

[0992] 피리딘 (4 mL) 중 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.31 mmol)의 교반 용액에 N₂ 하에 0℃에서 아세틸 클로라이드 (0.06 mL, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (18 mg, 16%)을 수득하였다.

[0993] LCMS: 366 [M+1]⁺.

[0994] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.94 (d, J = 3.81 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 4.45, 8.27 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.36 Hz, 2H), 7.31 - 7.47 (m, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0995] 실시예 S49. 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.285)



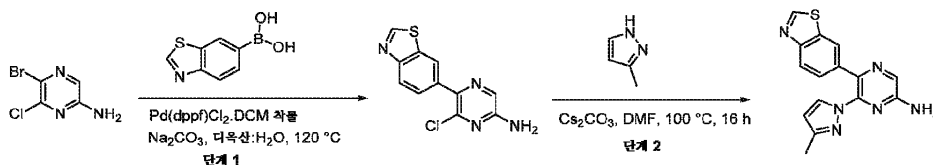
[0996]

[0997] 다옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (150 mg, 0.58 mmol, 1.0 당량) 및 (1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산 (81mg, 0.64 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (122 mg, 1.16 mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (24 mg, 5 mol%)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (35 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (14 mg, 9%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0998] LCMS: 303 [M+1]⁺.

[0999] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 4.39, 8.33 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.12 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

[1000] 실시예 S50. 5-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.286)



[1001]

[1002] 단계 1: 5-아이오도-6-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성: 다옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 5-브로모-6-클로로피라진-2-아민 (0.600 g, 2.8 mmol, 1 당량) 및 벤조[d]티아졸-6-일보론산 (0.412 g, 2.3 mmol, 0.8 당량)의 용액에 Na₂CO₃ (0.549 g, 5.18 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N₂ 및 PdCl₂(dppf)·DCM 착물 (0.117 g, 5 mol%)로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기를 사용하여 탈산소화시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물

(0.210 g, 28%)을 수득하였다.

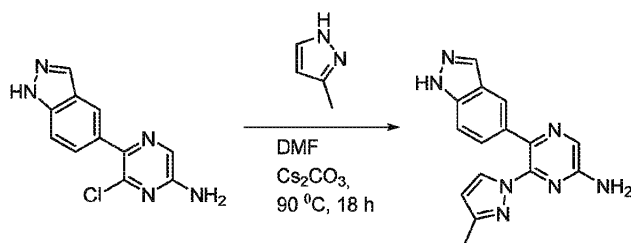
[1003] LCMS: 263 [M+1]⁺.

[1004] 단계 2: 5-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (3 mL) 중 5-브로모-6-클로로피라진-2-아민 (200 mg, 0.98 mmol, 1 당량)의 용액에 3-메틸 피라졸 (312 mg, 3.8 mmol, 5.0 당량) 및 Cs₂CO₃ (1.24 g, 3.8 mmol, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (16 mg, 54%)을 수득하였다.

[1005] LCMS: 309 [M+1]⁺.

[1006] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 1.75, 8.77 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.23 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).

[1007] 실시예 S51. 5-(1H-인다졸-5-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.287)



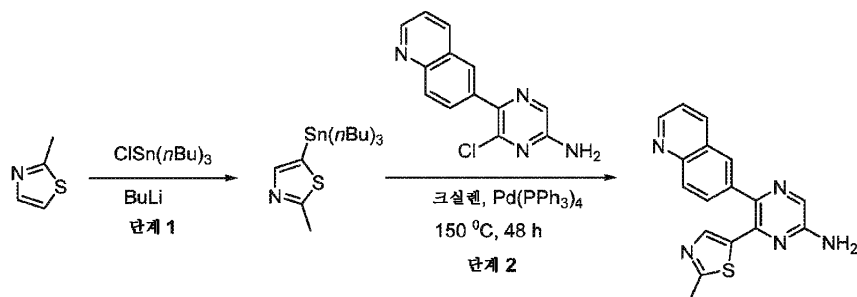
[1008]

[1009] DMF (2 mL) 중 6-클로로-5-(1H-인다졸-5-일)피라진-2-아민 (85 mg, 0.35 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 3-메틸-1H-피라졸 (143 mg, 1.75 mmol, 5 당량) 및 Cs₂CO₃ (570 mg, 1.75 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료 시, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (35 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (5 mg, 35%)을 수득하였다.

[1010] LCMS: 292 [M+1]⁺.

[1011] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (br. s., 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.18 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

[1012] 실시예 S52. 6-(2-메틸티아졸-5-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.288)



[1013]

[1014] 단계 1: 2-메틸-5-(트리부틸스탄닐)티아졸의 합성: THF (25 mL) 중 2-메틸티아졸 (1g, 0.01 mol, 1 당량)의 교반 용액에 N₂ 하에 -78℃에서 n-부틸 리튬(1.6 M, 6.9 ml, 0.011 mol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 트리 부틸 염화주석 (3.2 mL, 0.012 mol, 1.2 당량)을 채운 다음, 반응

혼합물을 -78°C 에서 1시간 및 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 수성 NaHCO_3 으로 희석하고, 디에틸 에테르 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (2.1 g, 54%)로서 수득하였다.

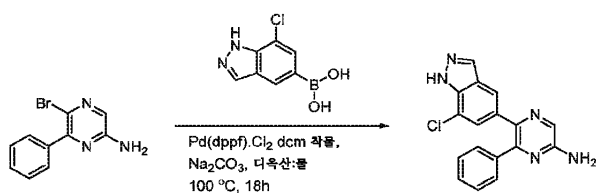
[1015] LCMS: 390 $[\text{M}+1]^+$.

[1016] 단계 2: 6-(2-메틸티아졸-5-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 크실렌 (5 mL) 및 DMF (1 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.200 g, 0.78 mmol, 1.0 당량) 및 2-메틸-5-(트리부틸스탈닐)티아졸 (0.911 g, 2.34 mmol, 3 당량)의 교반 용액에 N_2 하에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.090g, 10 mol %)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C 에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물을 채우고, 에틸 아세테이트 (2 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (20 mg, 8%)을 수득하였다.

[1017] LCMS: 320 $[\text{M}+1]^+$.

[1018] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, $J = 3.51$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 4.17, 8.55$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

[1019] 실시예 S53. 5-(1H-인다졸-5-일)-6-페닐피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.289)



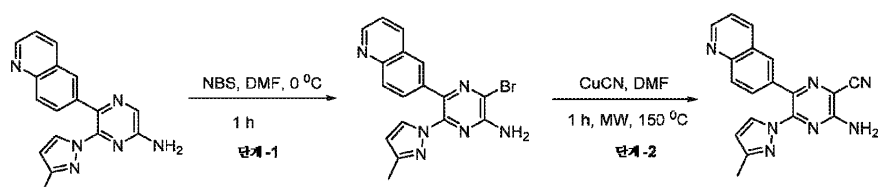
[1020]

[1021] 디옥산 (4 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.120 g, 0.48 mmol, 1.0 당량) 및 (7-클로로-1H-인다졸-5-일)보론산 (0.104 g, 0.53 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.102 g, 0.96 mmol, 2.0 당량) 및 1 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 촉물 (0.020 g, 5 mol %)을 첨가하고, N_2 를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.008 g, 5%)로서 수득하였다.

[1022] LCMS: 322 $[\text{M}+1]^+$.

[1023] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.54 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.30 (d, $J = 9.65$ Hz, 6H), 6.63 (br. s., 2H).

[1024] 실시예 S54. 3-아미노-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.290)



[1025]

[1026] 단계 1. 3-브로모-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 실온에서 DMF (5 mL) 중 6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (220 mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (123 mg, 0.72 mmol, 1 당량)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 빙수에 부어 고체 침전물을 수득하였으며, 이를 진공 하에 여과하고, 과량의 물로 세척하였다. 고체를 진공 건조시켜 목적 생성물을 회백색 고체 (0.200g, 73%)로서 수득하였다.

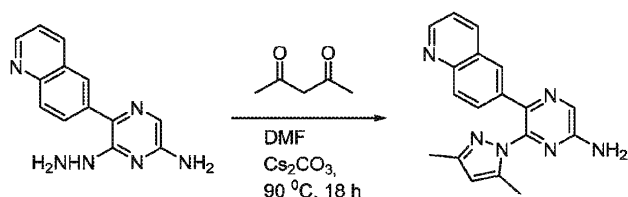
[1027] LCMS: 381 [M+1]⁺.

[1028] 단계 2. 3-아미노-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보닐의 합성: DMF (3 mL) 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.220 g, 0.26 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 시안화제1구리 (0.155 g, 0.78 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.020 g, 23%)로서 수득하였다.

[1029] LCMS: 328 [M+1]⁺.

[1030] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.53 (dd, J = 3.95, 8.33 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H).

[1031] 실시예 S55. 6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.291)



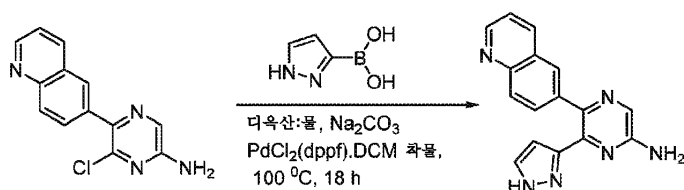
[1032]

[1033] 6-히드라지닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.120 g, 0.48 mmol, 1.0 당량), 아세틸아세톤 (0.071 g, 0.71 mmol, 1.5 당량), 에탄올 (4 mL) 및 진한 황산 (0.02 mL)의 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 포화 수성 탄산수소나트륨을 첨가하여 켄칭하였다. 유기 층을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (35 mg, 23%)을 수득하였다.

[1034] LCMS: 317 [M+1]⁺.

[1035] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (dd, J = 1.53, 4.17 Hz, 1H), 8.12 - 8.26 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 4.38, 8.33 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.97, 8.99 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

[1036] 실시예 S56. 6-(1H-피라졸-3-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.293)



[1037]

[1038] 디옥산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 당량) 및 (1H-피라졸-3-일)보론산 (81mg, 0.47 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (83 mg, 0.78 mmol, 2.0 당량)을

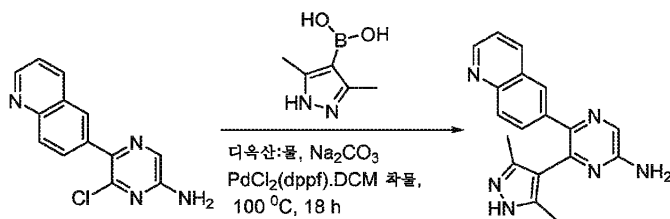
첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (16 mg, 5 mol%)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (35 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mLx2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (10 mg, 9%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1039] LCMS: 289 [M+1]⁺,

[1040] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.29 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.50 (br. s., 1H), 6.64 (br. s., 2H).

[1041] 실시예 S57. 6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.294)

[1042]



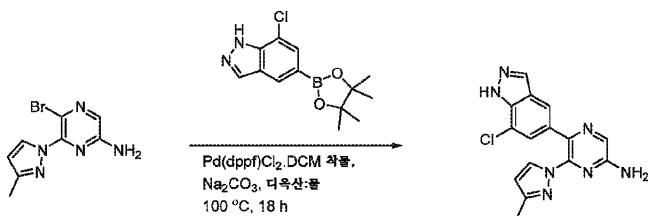
[1043] 다육산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 당량) 및 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)보론산 (104mg, 0.47 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (83 mg, 0.78 mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (16 mg, 5 mol%)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (35 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mLx2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (20 mg, 16%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1044] LCMS: 317 [M+1]⁺.

[1045] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 4.38, 7.89 Hz, 1H), 6.63 (br. s., 2H), 1.80 (s, 6H).

[1046] 실시예 S58. 5-(7-클로로-1H-인다졸-5-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.295)

[1047]



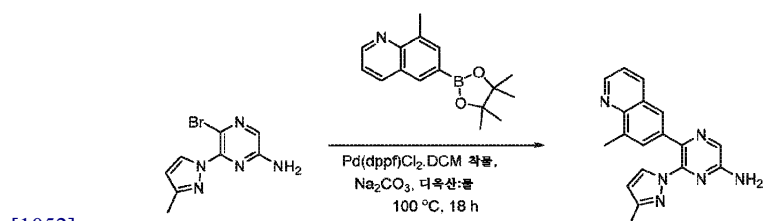
[1048] 다육산 (4 mL) 중 5-브로모-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.150 g, 0.60 mmol, 1.0 당량) 및 7-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (0.198g, 0.71 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.127g, 1.2 mmol, 2.0 당량) 및 1 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.024 g, 5 mol %)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트

(3 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.035g, 8%)로서 수득하였다.

[1049] LCMS: 326 [M+1]⁺.

[1050] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.54 (br. s., 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (br. s., 2H), 6.24 (br. s., 1H), 2.10 (s, 3H).

[1051] 실시예 S59. 6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-5-(8-메틸퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.296)

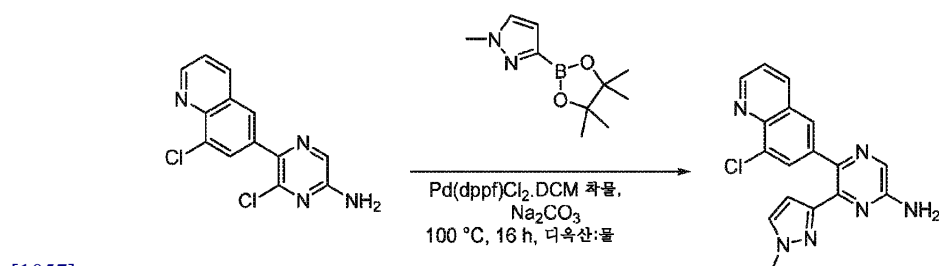


[1053] 디옥산 (4 mL) 중 5-브로모-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.150 g, 0.60 mmol, 1.0 당량) 및 8-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린 (0.175g, 0.65 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.127g, 1.2 mmol, 2.0 당량) 및 1 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.024 g, 5 mol %)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 35 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.035g, 19%)로서 수득하였다.

[1054] LCMS: 361 [M+1]⁺.

[1055] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 6.25 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[1056] 실시예 S60. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.297)



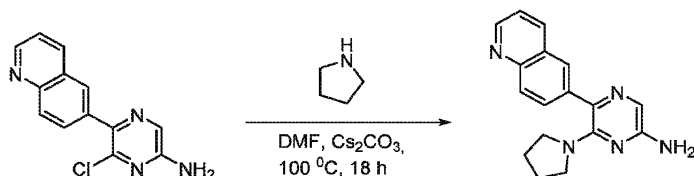
[1058] 디옥산 (10 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.460 g, 1.57 mmol, 1.0 당량) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.394 g, 1.89 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.334 g, 3.15 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.129 g, 10 mol %)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 고체 (0.005 g, 1%)로서 수득하였다.

[1059] LCMS: 337[M+1]⁺.

[1060] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.61 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.26 (br. s., 1H), 3.71 (s, 3H).

[1061] 실시예 S61. 6-(피롤리딘-1-일)-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.298)

[1062]



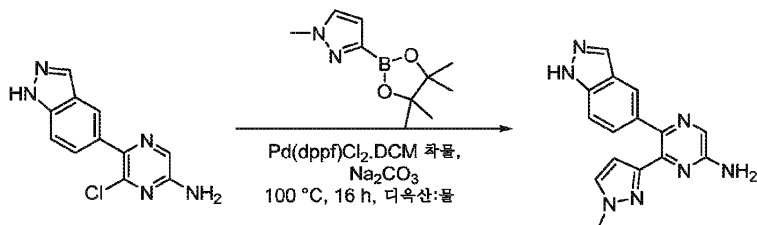
[1063] DMF (2 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (128 mg, 0.5 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 피롤리딘 (177 mg, 2.5 mmol, 5 당량) 및 Cs₂CO₃ (0.815 g, 2.5 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (100 mg, 33%)로서 수득하였다.

[1064] LCMS: 292 [M+1]⁺.

[1065] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (br. s., 1H), 8.42 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.83 - 8.04 (m, 3H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.18 (br. s., 2H), 3.09 (br. s., 4H), 1.72 (br. s., 4H).

[1066] 실시예 S62. 5-(1H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.299)

[1067]



[1068] 디옥산 (10 mL) 중 6-클로로-5-(1H-인다졸-5-일)피라진-2-아민 (0.150 g, 0.61 mmol, 1.0 당량) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.152 g, 0.73 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.129 g, 1.22 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.025 g, 5 mol %)을 첨가하고, N₂를 다시 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.010 g, 6%)로서 수득하였다.

[1069] LCMS: 292.2 [M+1]⁺.

[1070] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.89 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).

[1071] 실시예 S63. 5-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.300)

[1072]

[1073] 디옥산 (10 mL) 중 5-브로모-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 0.39 mmol, 1.0 당량) 및 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (0.121 g, 0.47 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.083 g, 0.78 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.016 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 추가로 5분 동안 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.012 g, 10%)로서 수득하였다.

[1074] LCMS: 306.2 [M+1]⁺.

[1075] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (br. s., 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.83 (br. s., 2H), 6.17 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[1076] 실시예 S64. 1-(6-아미노-3-(퀴놀린-6-일)피라진-2-일)피롤리딘-2-온의 합성 (화합물 No. 1.301)

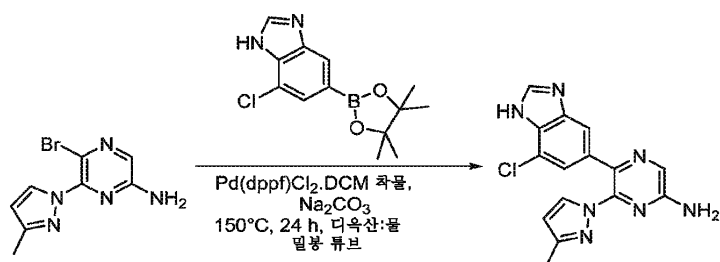
[1077]

[1078] DMF (2 mL) 중 6-클로로-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (128 mg, 0.5 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 피롤리딘-2-온 (64 mg, 0.75 mmol, 1.5 당량), CuI (19 mg, 0.1 mmol, 0.2 당량) 및 DMEDA (17 mg, 0.2 mmol, 0.4 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂를 사용하여 탈산소화시키고, 120℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열되도록 하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (50 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mLx3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (15 mg, 10%)로서 수득하였다.

[1079] LCMS: 306 [M+1]⁺.

[1080] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 6.79 (br. s., 2H), 3.92 (d, J = 6.58 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 6.58 Hz, 2H), 2.04 - 2.14 (m, 2H).

[1081] 실시예 S65. 5-(7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.302)



[1082]

[1083]

디옥산 (20 mL) 중 5-브로모-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.5 g, 1.96 mmol, 1.0 당량) 및 7-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.657 g, 2.36 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.415 g, 3.92 mmol, 2.0 당량) 및 4 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.080 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 추가로 5분 동안 퍼징하고, 밀봉된 튜브에서 150°C에서 24시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.026 g, 4.05%)로서 수득하였다.

[1084]

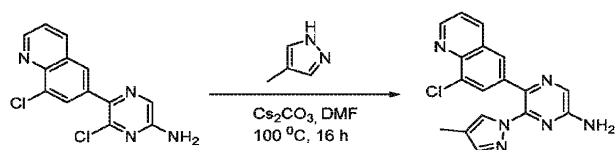
LCMS: 326.2 [M+1]⁺.

[1085]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.93 (br. s., 3H), 6.23 (s, 1H), 2.12 (s, 3H).

[1086]

실시예 S66. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.303)



[1087]

[1088]

DMF (5 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (120 mg, 0.41 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 4-메틸-1H-피라졸 (84 mg, 1.03 mmol, 2.5 당량) 및 Cs₂CO₃ (335 mg, 1.03 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료시, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 연황색 고체 (60 mg, 43%)로서 수득하였다.

[1089]

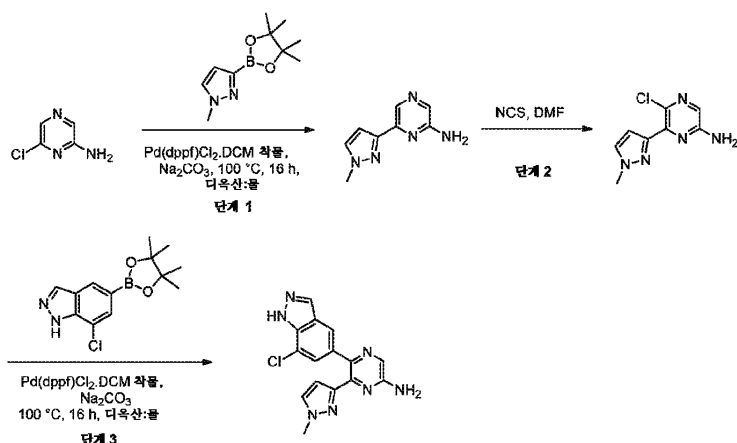
LCMS: 337.2 [M+1]⁺.

[1090]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.65 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 2.08 (s, 3H).

[1091]

실시예 S67. 5-(7-클로로-1H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.304)



[1092]

[1093]

단계 1: 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성: 디옥산 (40 mL) 중 6-클로로피라진-2-아민 (1 g, 7.72 mmol, 1.0 당량) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.76 g, 8.49 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (1.63 g, 15.4 mmol, 2.0 당량) 및 물 8 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 약 5분 동안 퍼징하고, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.315 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 재-퍼징하고, 100°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 갈색 고체 (0.380 g, 28%)로서 수득하였다.

[1094]

LCMS: 176 $[\text{M}+1]^+$.

[1095]

단계 2: 5-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성: DMF (10 mL) 중 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.380 g, 2.16 mmol, 1 당량)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (0.289 g, 2.16 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (5 x 30 mL)에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 고체 (165 mg, 36%)로서 수득하였다.

[1096]

LCMS: 210 $[\text{M}+1]^+$.

[1097]

단계 3: 5-(7-클로로-1H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성: 디옥산 (10 mL) 중 5-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.125 g, 0.59 mmol, 1.0 당량) 및 7-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (0.182 g, 0.65 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.126 g, 1.192 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 약 5분 동안 퍼징하고, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.024 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 재-퍼징하고, 100°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.039 g, 20%)로서 수득하였다.

[1098]

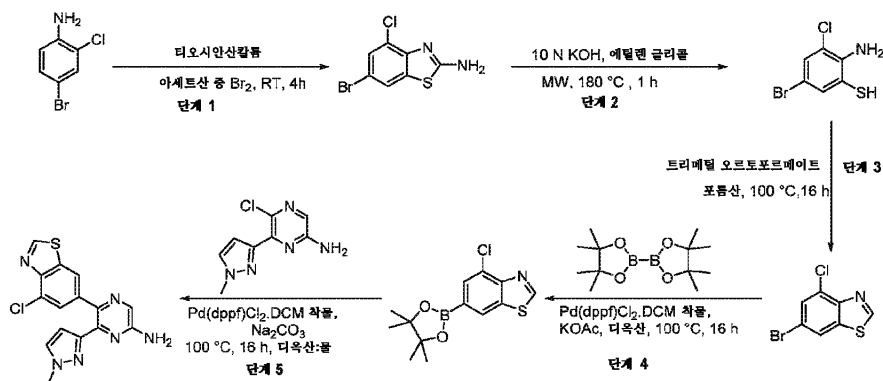
LCMS: 326 $[\text{M}+1]^+$.

[1099]

^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.53 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.06 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

[1100]

실시예 S68. 5-(4-클로로벤조[d]티아졸-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.305)



[1101]

[1102]

단계 1: 6-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸-2-아민의 합성: 아세트산 (25ml) 중 4-브로모-2-클로로아닐린 (2.5g, 12.11 mmol, 1 당량)의 용액에 실온에서 티오시아나산칼륨 (4.7g, 48.4 mmol, 4.0 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물에 아세트산 (5 ml) 중 브로민 (1.25 ml, 24.22 mmol, 2 당량)의 용액을 15분 동안 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 수성 수산화나트륨 용액으로 중화시키고, 생성물을 고체로서 침전시키고, 여과하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 추가로 펜탄 및 디에틸 에테르 세척을 사용하여 목적 화합물을 연황색 고체 (2g, 62.6%)로서 수득하였다.

[1103]

LCMS: 263 [M+1]⁺.

[1104]

단계 2: 2-아미노-5-브로모-3-클로로벤젠티올의 합성: 에틸렌 글리콜 (3 ml) 중 6-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸-2-아민 (0.5 g, 1.89 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 10 N KOH 용액 (3.77 ml, 37.9 mmol, 20.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 180°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액을 사용하여 중화시키고, 생성물을 고체로서 침전시켰으며, 이를 여과하여 잔류물을 수득하였다. 수득한 잔류물을 메탄올 중에 추가로 용해시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 황색 점성 화합물 (350 mg, 77.4%)로서 수득하였다.

[1105]

LCMS: 238 [M+1]⁺

[1106]

단계 3: 6-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸의 합성: 포름산 (5 ml) 중 2-아미노-5-브로모-3-클로로벤젠티올 (0.250 g, 1.048 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 트리메틸 오르토포르메이트 (0.346 ml, 3.14 mmol, 3.0 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 10% 수산화나트륨 용액을 사용하여 중화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x150 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.110 g, 42.3%)로서 수득하였다.

[1107]

LCMS: 247 [M+1]⁺

[1108]

단계 4: 4-클로로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸: 디옥산 10 mL 중 6-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸 (0.130g, 0.523mmol, 1 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.199g, 0.784mmol, 1.5 당량)의 교반 용액에 아세트산칼륨 (0.154g, 1.56 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.021 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 재-퍼징하고, 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 수득한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1109]

LCMS: 296 [M+1]⁺

[1110]

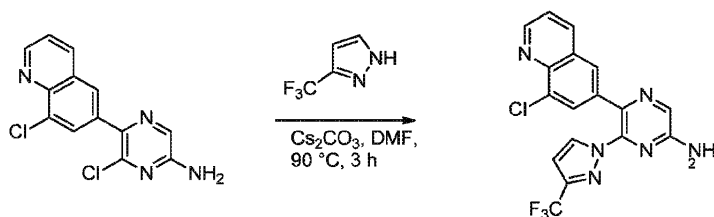
단계 5 5-(4-클로로벤조[d]티아졸-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성: 디옥산 (10 mL) 중 5-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.120 g, 0.572 mmol, 1.0 당량) 및 4-클로로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸 (0.186 g, 0.629 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.121 g, 1.14 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고,

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.0233 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 다시 추가로 5분 동안 재-퍼징하고, 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 연황색 고체 (0.020 g, 10%)로서 수득하였다.

[1111] LCMS: 343 $[\text{M}+1]^+$.

[1112] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.47 (s, 1H), 6.70 (br. s., 2H), 6.21 (br. s., 1H), 3.71 (s, 3H).

[1113] 실시예 S69. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No1.306)



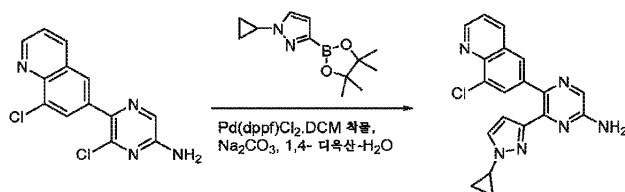
[1114]

[1115] DMF (1mL) 중 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (0.154 g, 1.13 mmol, 2.2 당량)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (0.504 g, 1.55 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.150, 0.52 mmol에, 1.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (100 mg, 50%)로서 수득하였다.

[1116] LCMS: 391 $[\text{M}+1]^+$.

[1117] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (dd, J = 1.53, 4.17 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.75, 8.33 Hz, 1H), 8.15 - 8.21 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.63 Hz, 1H).

[1118] 실시예 S70. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.307)



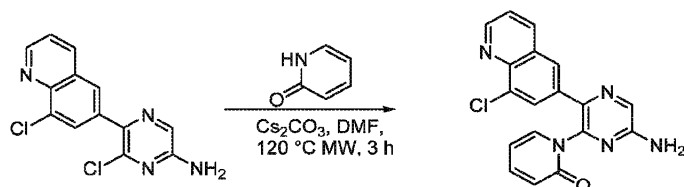
[1119]

[1120] 1,4-디옥산:물 (2:1, 1.5 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.025 g, 0.086 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 1-시클로프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.030 g, 0.129 mmol, 1.5 당량), 탄산나트륨 (0.027 g, 0.258 mmol, 3.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 20분 동안 탈기시켰다. 이어서, $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.006 g, 0.0086 mmol, 0.1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (5 mg, 16%)로서 수득하였다.

[1121] LCMS: 363 $[M+1]^+$.

[1122] ^1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.92 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 6.32 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 0.78 - 0.93 (m, 4H).

[1123] 실시예 S71. 1-(6-아미노-3-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-일)피리딘-2(1H)-온의 합성 (화합물 No. 1.308)



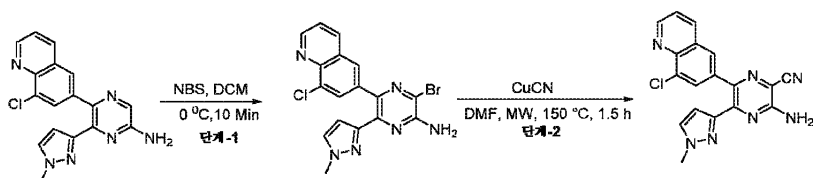
[1124]

[1125] DMF (1 mL) 중 피리딘-2(1H)-온 (0.122 g, 1.3 mmol, 2.2 당량)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (0.672 g, 2.06 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.150, 0.517 mmol에, 1.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 MW 조사 하에 120℃에서 3시간 동안 조사하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (17 mg, 9%)로서 수득하였다.

[1126] LCMS: 350 $[M+1]^+$.

[1127] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (dd, J = 1.53, 4.17 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.75, 8.33 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 4.39, 8.33 Hz, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H).

[1128] 실시예 S72. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.309)



[1129]

[1130] 단계-1: 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성: DCM (20 mL) 중 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.350 g, 1.04 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (0.194 g, 1.09 mmol, 1.05 당량)를 조금씩 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 회갈색 고체(0.400 g, 83%)로서 수득하였다.

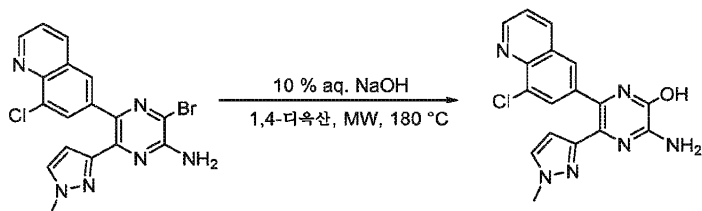
[1131] LCMS: 415 $[M+1]^+$.

[1132] 단계-2: 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: DMF (4 mL) 중 에틸 4-(2-(2-메톡시에틸)히드라지닐)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (0.200 g, 0.48 mmol, 1 당량)에 실온에서 시안화구리 (0.129 g, 1.44 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 MW 조사 하에 150℃에서 90분 동안 조사하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 빙냉수 (15 mL)를 혼합물에 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 부호너 깔때기 상에서 여과하여 조 잔류물을 수득하였다. 수득한 조 물질을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.005 g, 2.8%)로서 수득하였다.

[1133] LCMS: 362 $[M+H]^+$.

[1134] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br. s., 1H), 8.39 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.63 (d, J = 4.38 Hz, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 3H).

[1135] 실시예 S73. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-올의 합성 (화합물 No. 1.310)



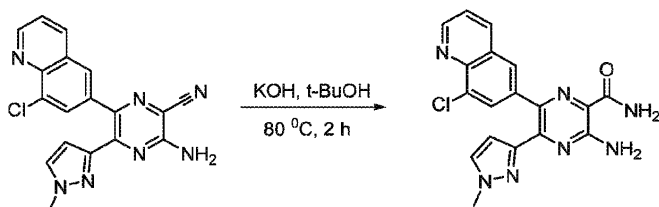
[1136]

[1137] 1,4-디옥산 (1.2 mL) 중 에틸 4-(2-(2-메톡시에틸)히드라지닐)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (0.070 g, 0.17 mmol, 1 당량)에 10% 수성 NaOH 용액 (1.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 MW 조사 하에 180°C에서 40분 동안 조사하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물에 빙냉수 (15 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 부호너 깔때기로 여과하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.010 g, 17%)로서 수득하였다.

[1138] LCMS: 353 $[M+H]^+$.

[1139] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 4.38, 8.33 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.91 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

[1140] 실시예 S74. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-카르복스아미드의 합성 (화합물 No. 1.311)



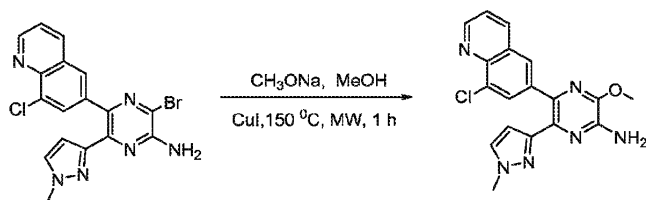
[1141]

[1142] t-BuOH (6 mL) 중 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-카르보니트릴 (0.120 g, 0.33 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 수산화칼륨 (0.055 g, 0.99 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물에 빙냉수 (15 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 부호너 깔때기로 여과하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-카르복스아미드 (0.004 g, 3%)를 회황색 고체로서 수득하였다.

[1143] LCMS: 380 $[M+H]^+$,

[1144] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 6.32 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H).

[1145] 실시예 S75. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-3-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.312)



[1146]

[1147]

메탄올 (4 mL) 중 에틸 4-(2-(2-메톡시에틸)히드라지닐)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (0.15 g, 0.361 mmol, 1 당량)에 연속적으로 소듐 메톡사이드 (0.097 g, 1.80 mmol, 5 당량) 및 CuI (0.034 g, 0.18 mmol, 0.5 당량)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 MW 조사 하에 150℃에서 60분 동안 조사하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득한 잔류물에 빙냉수 (15 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 부호너 깔때기로 여과하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 크로마토 그래피에 의해 정제하여 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-3-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.009 g, 6.81%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1148]

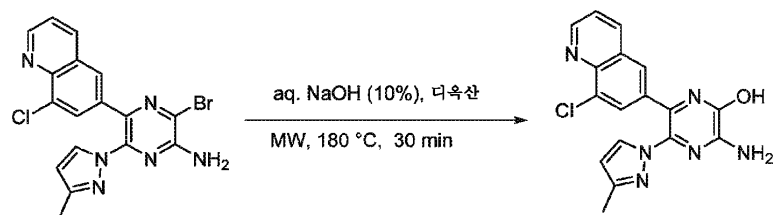
LCMS: 367 [M+H]⁺,

[1149]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br. s., 1H), 8.32 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 6.10 (br. s., 1H), 4.13 (s, 3H), 3.84 (br. s., 3H).

[1150]

실시예 S76. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-올의 합성 (화합물 No. 1.313)



[1151]

[1152]

디옥산 (1 mL) 중 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.05 g, 0.12 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 수성 NaOH 용액 (1 mL, 2.5 mmol, 20.0 당량)을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 180℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 고체 잔류물로서 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 희백색 고체 (0.005 g, 12%)로서 수득하였다.

[1153]

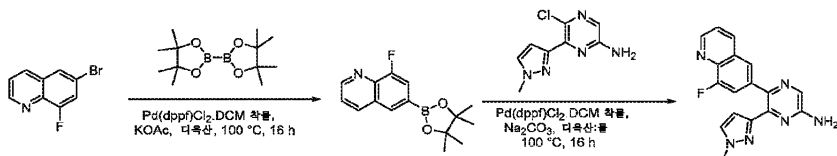
LCMS: 353 [M+1]⁺,

[1154]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (br. s., 1H), 8.97 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.62 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (br. s., 2H), 6.09 (s, 1H), 2.12 (s, 3H)

[1155]

실시예 S77. 5-(8-플루오로퀴놀린-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.314)



[1156]

[1157]

단계 1: 8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린의 합성: 디옥산 10 mL 중 6-브로모-8-플루오로퀴놀린 (0.2g, 0.88mmol, 1 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.336g, 1.327 mmol, 1.5 당량)의 교반 용액에 아세트산칼륨 (0.260g, 2.65 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.036 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 재-퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고,

셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

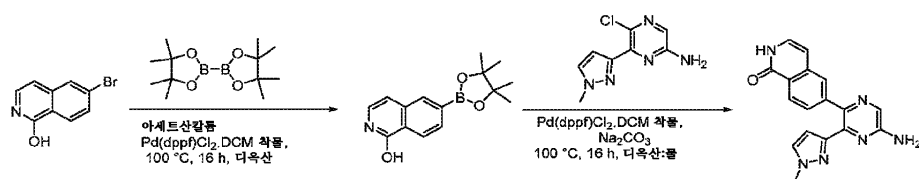
[1158] LCMS: 274 [M+1]⁺

[1159] 단계 2: 5-(8-플루오로퀴놀린-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성: 디옥산 (10 mL) 중 5-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.120 g, 0.572 mmol, 1.0 당량) 및 8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린 (0.187 g, 0.686 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.121 g, 1.144 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.023 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 추가로 5분 동안 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.003 g, 1%)로서 수득하였다.

[1160] LCMS: 321 [M+1]⁺.

[1161] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (dd, J = 1.53, 4.17 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 4.17, 8.55 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.53, 12.50 Hz, 1H), 6.76 (br. s., 2H), 6.22 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

[1162] 실시예 S78. 6-(5-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-일)이소퀴놀린-1-올의 합성 (화합물 No. 1.315)



[1163]

[1164] 단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-1-올의 합성: 디옥산 10 mL 중 6-브로모이소퀴놀린-1-올 (0.2g, 0.89mmol, 1 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.339g, 1.33 mmol, 1.5 당량)의 교반 용액에 아세트산칼륨 (0.26g, 2.67 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.036 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 재-퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 수득한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1165] LCMS: 272 [M+1]⁺,

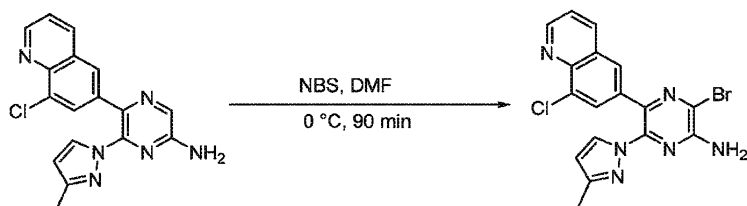
[1166] 단계 2: 6-(5-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-일)이소퀴놀린-1-올의 합성: 디옥산 (10 mL) 중 5-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.120 g, 0.572 mmol, 1.0 당량) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-1-올 (0.186 g, 0.686 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na₂CO₃ (0.121 g, 1.144 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 약 5분 동안 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.023 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 추가로 5분 동안 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.002 g, 1%)로서 수득하였다.

[1167] LCMS: 319 [M+1]⁺.

[1168] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (br. s., 1H), 7.99 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H),

7.60 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.65$ Hz, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 6.68 (br. s., 2H), 6.48 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

[1169] 실시예 S79. 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.316)



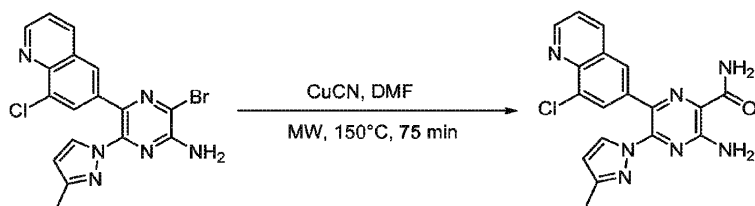
[1170]

[1171] DMF (15 mL) 중 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.38 g, 1.13 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (0.20 g, 1.13 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 열을 반응 혼합물에 부어 침전물을 수득하였으며, 이를 여과하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 추가 정제를 정상 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 수행하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.006 g, 1%)로서 수득하였다.

[1172] LCMS: 415 $[M+1]^+$.

[1173] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (dd, $J = 1.53, 4.17$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 7.02$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 4.39, 8.33$ Hz, 1H), 7.39 (br. s., 2H), 7.34 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).

[1174] 실시예 S80. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카르복사미드의 합성 (화합물 No. 1.317)



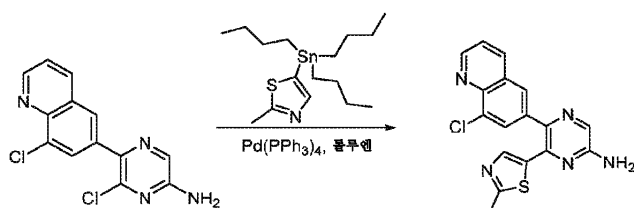
[1175]

[1176] DMF (7 mL) 중 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-아민 (0.42 g, 1.01 mmol, 1 당량)의 용액에 시안화구리 (0.27 g, 3.03 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 150℃에서 75분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (5 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.003 g, 1%)로서 수득하였다.

[1177] LCMS: 380 $[M+1]^+$.

[1178] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 2H), 8.07 (dd, $J = 2.19, 6.58$ Hz, 2H), 7.80 (br. s., 1H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).

[1179] 실시예 S81. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.318)



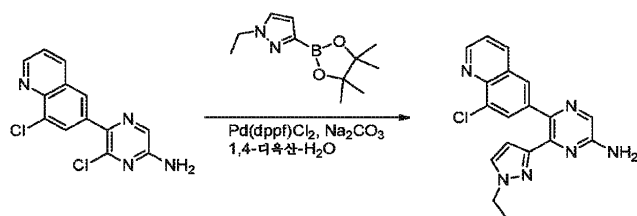
[1180]

[1181] 톨루엔 (5 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.450 g, 1.55 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 2-메틸-5-(트리부틸스탄닐)티아졸 (1.32 g, 3.41 mmol, 2.2 당량)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 20분 동안 탈기시켰다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (0.179 g, 0.55 mmol, 0.1 당량)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (20% KF / 실리카 혼합물)에 의해 화합물을 3% MeOH / DCM에서 용리시키면서 정제하여 목적 생성물 (~ 90% 순수) 0.350 g을 수득하였다. 수득한 생성물 70 mg을 추가로 SFC에 의해 정제하여 목적 생성물을 희백색 고체 (0.021 g, 25%)로서 수득하였다.

[1182] LCMS: 354 [M+H]⁺

[1183] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.99 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 3.95, 8.33 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.61 (s, 3H).

[1184] 실시예 S82. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성 (화합물 No. 1.319)



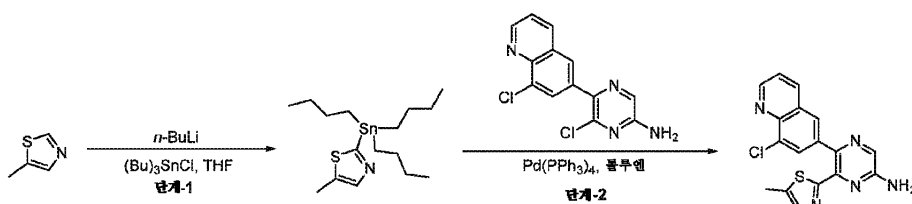
[1185]

[1186] 1,4-디옥산:물 (4:1, 5 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.05 g, 0.172 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 1-에틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.057 g, 0.258 mmol, 1.5 당량), 탄산나트륨 (0.055 g, 0.517 mmol, 3.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 20분 동안 탈기시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.013 g, 1.102 mmol, 0.017 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.005 g, 8%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1187] LCMS: 351 [M+1]⁺.

[1188] ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.91 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 2H), 6.30 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.02 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.45 Hz, 3H).

[1189] 실시예 S83. 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 1.395)



[1190]

[1191] 단계-1: 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성: THF (10 mL) 중 5-메틸티아졸 (1.0 g, 10.0 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 -78℃에서 n-BuLi (7.0 mL, 11.0 mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 트리-부틸 염화주석 (4.0 mL, 12.0 mmol, 및 1.2 당량)을

-78℃에서 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 ^1H NMR에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (100 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 5-메틸-2-(트리부틸스탄닐)티아졸 (1.5 g, 38%)을 점성 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

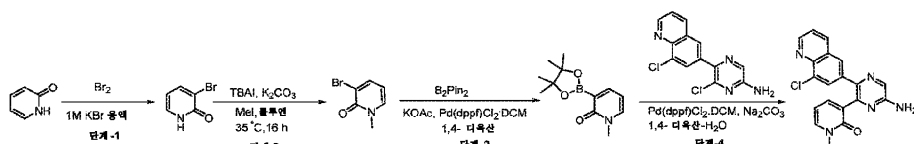
[1192] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.48 - 1.64 (m, 9H), 1.25 - 1.37 (m, 12H), 1.10 - 1.21 (m, 6H).

[1193] 단계-2: 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성: 톨루엔 (5 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.100 g, 0.34 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 5-메틸-2-(트리부틸스탄닐)티아졸 (0.300 g, 0.75 mmol, 2.2 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 20분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040 g, 0.034 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (150 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민 (8.5 mg, 7%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1194] LCMS: 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1195] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.93 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 4.17, 8.55 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

[1196] 실시예 S84. 3-(6-아미노-3-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성 (화합물 No. 1.329)



[1197]

[1198] 단계-1: 3-브로모피리딘-2(1H)-온의 합성: 1M 수성 KBr 용액 (10 mL) 중 피리딘-2(1H)-온 (1.0 g, 10 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 브로민 (0.840 g, 10 mmol, 1 당량), 1M 수성 KBr (20 mL)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (용리액- 10% MeOH / DCM)에 의해 정제하여 3-브로모피리딘-2(1H)-온 (0.700 g, 38%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1199] LCMS: 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1200] 단계-2: 3-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성: 톨루엔 (10 mL) 중 3-브로모피리딘-2(1H)-온 (0.700 g, 7.36 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 연속적으로 탄산칼륨 (2.5 g, 36.8 mmol, 2.5당량) 및 TBAI (0.272 g, 0.736 mmol, 0.05 당량)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 아이오다이드 (2.50 mL, 73.60 mmol, 5.5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피 (용리액- 5% MeOH / DCM)에 의해 정제하여 3-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (0.300 g, 39.68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1201] LCMS 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1202] 단계-3: 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온의 합성: 1,4-디옥산 (150 mL) 중 3-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (0.300 g, 1.59 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 비스(피나콜레이트)디보론 (0.670 g, 2.39 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨 (0.470 g, 4.78 mmol, 3.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 30분 동안 탈기시킨 다음, Pd(dppf)Cl₂·DCM 착물 (0.065 g, 0.079 mmol, 0.05당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 15분 동안 탈기시켰다. 이어서, 생성된 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (250 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액- 30% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.250 g, 66%)을 담갈색 점성 고체로서 수득하였다.

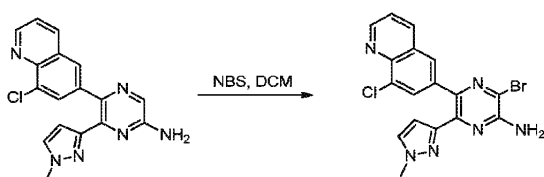
[1203] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 2.41, 6.80 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 6.58 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.28 - 1.35 (m, 12H).

[1204] 단계-4: 3-(6-아미노-3-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성: 1,4-디옥산-물 (4:1, 6 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.050 g, 0.17 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.060 g, 0.25 mmol, 1.1 당량), 탄산나트륨 (0.054 g, 0.51 mmol, 3.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 30분 동안 탈기시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.012 g, 0.017 mmol, 0.1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 15분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (25mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(6-아미노-3-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (6.6 mg, 10.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1205] LCMS: 364 [M+H]⁺.

[1206] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.58 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.58 Hz, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 6.44 (t, J = 6.80 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H).

[1207] 실시예 S85. 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민의 합성. (화합물 No. 1.324)



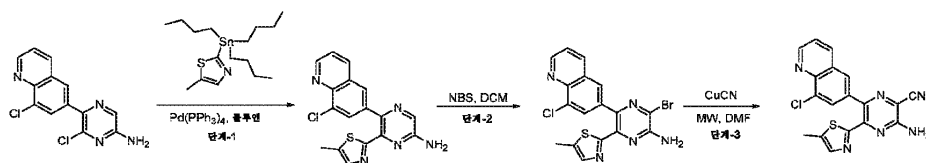
[1208]

[1209] DCM 20 mL 중 에틸 4-(2-(tert-부톡시카르보닐)-2-(2-메톡시에틸)히드라지닐)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (0.350 g, 1.041 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 연속적으로 N-브로모숙신아미드 (0.194 g, 1.093 mmol, 1.05 당량)를 조금씩 0℃에서 첨가하고, 동일한 온도에서 10분 동안 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 에틸 4-(2-(2-메톡시에틸)히드라지닐)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (0.400 g, 82.99%)를 회갈색 고체로서 수득하였다.

[1210] LCMS 415 [M+H]⁺.

[1211] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.92 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.38 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.24 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

[1212] 실시예 S86. 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성 (화합물 No. 1.402)



[1213]

[1214] 단계-1: 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-아민의 합성: 톨루엔 (5 mL) 중 6-클로로-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)피라진-2-아민 (0.450 g, 1.55 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 실온에서 5-메틸-2-(트리부틸스테인)티아졸 (1.32 g, 3.41 mmol, 2.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 20분 동안 탈기시켰다. 이 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (0.179 g, 0.55 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (20% KF / 실리카 혼합물) (용리액- 3% MeOH / DCM)에 의해 정제하여 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-아민 (0.350 g, 담갈색 고체, ~ 90% 순수)을 수득하였다.

[1215] LCMS 354 [M+H]⁺

[1216] 단계-2: 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성: DCM (20 mL) 중 5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-아민 (0.450 g, 1.274 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (0.239 g, 1.338 mmol, 1.05 당량)를 조금씩 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민 (0.430 g, 78.18%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

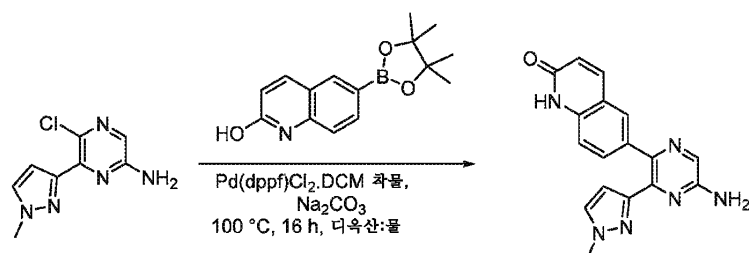
[1217] LCMS: 432 [M+H]⁺

[1218] 단계-3: 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: DMF (4 mL) 중 3-브로모-5-(8-클로로퀴놀린-6-일)-6-(5-메틸티아졸-2-일)피라진-2-아민 (0.150 g, 0.344 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 실온에서 시안화구리 (0.093 g, 1.040 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 MW 조사 하에 150℃에서 90분 동안 조사하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료된 후, 빙냉수 (15 mL)를 혼합물에 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 부호너 깔때기로 여과하여 조 잔류물을 수득하였다. 수득한 조 물질을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-아미노-6-(8-클로로퀴놀린-6-일)-5-(2-메틸티아졸-5-일)피라진-2-카르보니트릴 (11.5 mg, 8%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1219] LCMS: 379 [M+H]⁺.

[1220] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 2.60 (s, 2H).

[1221] 실시예 S87. 6-(5-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성. (화합물 No. 1.353)



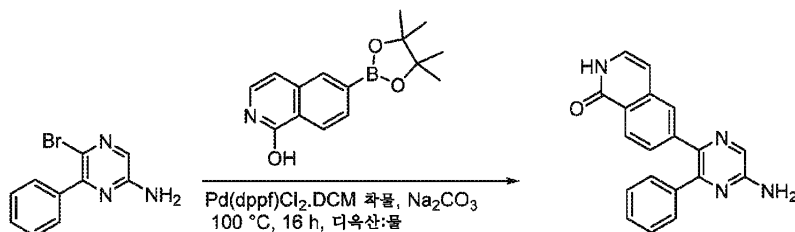
[1222]

[1223] 디옥산 (10 mL) 중 5-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피라진-2-아민 (0.120 g, 0.572 mmol, 1.0 당량) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-1-올 (0.186 g, 0.686 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.121 g, 1.14 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N_2 로 약 5분 동안 퍼징하고, $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.023 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 추가로 5분 동안 재-퍼징하고, 100°C 에서 16시간 동안 가열되도록 하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.015 g, 8.24%)로서 수득하였다.

[1224] LCMS: 319.2 $[\text{M}+1]^+$.

[1225] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (br. s., 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.65$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 9.65$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).

[1226] 실시예 S88. 6-(5-아미노-3-페닐피라진-2-일)이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성. (화합물 No. 1.327)



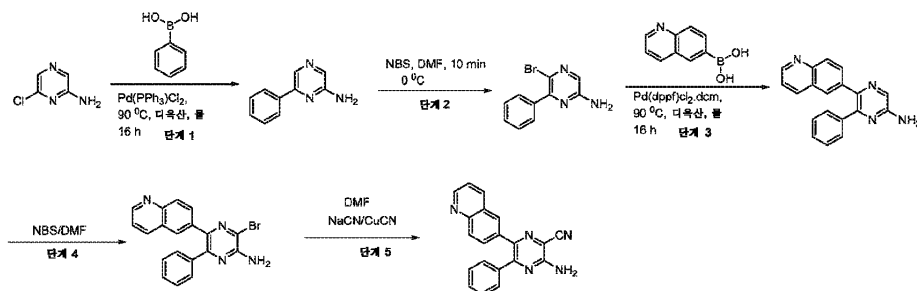
[1227]

[1228] 디옥산 (10 mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (0.120 g, 0.479 mmol, 1.0 당량) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-1-올 (0.156 g, 0.575 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (0.101 g, 0.958 mmol, 2.0 당량) 및 2 mL 물을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N_2 로 약 5분 동안 퍼징하고, $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 착물 (0.019 g, 5 mol %)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 추가로 5분 동안 재-퍼징하고, 100°C 에서 16시간 동안 가열되도록 하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.002 g, 1.33%)로서 수득하였다.

[1229] LCMS: 315.3 $[\text{M}+1]^+$.

[1230] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br.s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 9.21$ Hz, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H).

[1231] 실시예 S89. 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성. (화합물 No. 1.19)



[1232]

[1233] 단계 1: 6-페닐피라진-2-아민의 합성: 디옥산:물 (400 mL:100mL) 중 6-클로로피라진-2-아민 (50g, 0.3861mol)

의 교반 용액에 벤젠보론산 (56.4 g, 0.46 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 퍼징한 다음, Na_2CO_3 (70.6g, 0.57 mol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (13.5g, 0.01930 mol)를 채웠다. 반응 혼합물을 질소로 다시 퍼징하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 증류시켰다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (3:7)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (55 g, 83%)을 수득하였다.

[1234] LCMS: 172 $[\text{M}+1]^+$.

[1235] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (s, 1H), 7.83 - 7.99 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 3H), 4.82 (br. s., 2H)

[1236] 단계 2: 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민의 합성: DMF 중 6-페닐피라진-2-아민 (48g, 0.2803mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 NBS (49.9 g, 0.28 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (100-200 메쉬) 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (1:4)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (38 g, 55%)을 수득하였다.

[1237] LCMS: 252 $[\text{M}+2]^+$.

[1238] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 6.75 (br. s., 2H)

[1239] 단계 3: 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: 디옥산:물 (320 mL; 80mL) 중 5-브로모-6-페닐피라진-2-아민 (38g, 0.1519mol)의 교반 용액에 퀴놀린-6-일보론산 (46.4g, 0.18 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 퍼징한 다음, Na_2CO_3 (32.2g, 0.3038mol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6.19 g, 0.007 mol)를 채웠다. 반응 혼합물을 질소로 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 증류시켰다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 염기성 알루미늄 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (3:7)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (31 g, 68%)을 수득하였다.

[1240] LCMS: 299 $[\text{M}+1]^+$.

[1241] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.41 - 7.64 (m, 2H), 7.16 - 7.40 (m, 5H), 6.73 (s, 2H)

[1242] 단계 4: 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민의 합성: DMF 중 6-페닐-5-(퀴놀린-6-일) 피라진-2-아민 (21g, 0.07 mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 NBS (12.5g, 0.07 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 염기성 알루미늄 상 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (3:7)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (18 g, 69%)을 수득하였다.

[1243] LCMS: 377 $[\text{M}+1]^+$.

[1244] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.88 (br. s., 1H), 8.11-7.96 (m, 3H), 7.60-7.26(m, 7H), 5.23 (br. s., 2H).

[1245] 단계 5: 3-아미노-5-페닐-6-(퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴의 합성: 건조 DMF (150 mL) 중 NaCN (1.56g, 0.03 mol) 및 CuCN (5.7g, 0.06 mol)의 교반 용액에 120℃에서 3-브로모-6-페닐-5-(퀴놀린-6-일)피라진-2-아민

(12.0 g, 0.03 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 145°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC & LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 증류시켰다. 조 생성물을 빙수에 부어 고체를 침전시켰다. 반응 혼합물 pH를 수성 암모니아를 사용하여 조정하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 염기성 알루미늄을 사용하는 칼럼 크로마토그래피 [용리액으로서 에틸 아세테이트: 헥산 (1:1)]에 의해 정제하여 목적 생성물 (3.8 g, 34%)을 수득하였다.

[1246] LCMS: 354 [M+1]⁺.

[1247] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 3H), 7.27 - 7.34 (m, 2H)

[1248] 생물학적 실시예

[1249] 실시예 B1. 방사성리간드 결합 경쟁 검정

[1250] 선택된 화합물의 아데노신 A_{2A}, A₁, A_{2B}, 및 A₃ 수용체에 대한 결합을 결합 경쟁 검정을 사용하여 시험하였다.

[1251] 방사성리간드 결합 경쟁 검정에 대한 일반적 프로토콜은 하기와 같았다. 경쟁 결합은 결합 완충제 (각각의 수용체에 대해 최적화된), 막 추출물 (각각의 수용체에 대해 최적화된 단백질의 양/웰), 방사성추적자 (각각의 수용체에 대해 최적화된 최종 농도), 및 시험 화합물을 함유하는 96 웰 플레이트 (마스터 블록(Master Block), 그 라이너(Greiner), 786201)의 웰에서 이중으로 수행하였다. 비특이적 결합을 200-배 과량의 콜드 경쟁자와의 공동-인큐베이션에 의해 결정하였다. 샘플을 25°C에서 60분 동안 0.1 mL의 최종 부피로 인큐베이션한 다음, 필터 플레이트 상에서 여과하였다. 필터를 빙냉 세척 완충제 (각각의 수용체에 대해 최적화된) 0.5 mL로 6회 세척하고, 마이크로신티 20 (팩커드(Packard)) 50 μL를 각각의 필터 상에 첨가하였다. 필터 플레이트를 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 15분 인큐베이션하고, 섬광을 탑카운트(TopCount)로 30초/필터 동안 카운팅하였다.

[1252] A_{2A} 아데노신 수용체 방사성리간드 결합 검정을 위해, 일반적 프로토콜에 대해 하기 변형이 이루어졌다. 실온에서 2시간 동안 0.01% 브리즈(Brij) 중에 사전침지시킨 GF/C 필터 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 6005174)를 사용하였다. 필터를 빙냉 세척 완충제 (50 mM 트리스 pH 7.4) 0.5 mL로 6회 세척하고, 마이크로신티 20 (팩커드) 50 μL를 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 오비탈 진탕기 상에서 15분 동안 인큐베이션한 다음, 탑카운트™로 1분/웰 동안 카운팅하였다. 또 다른 방사성리간드 결합 검정을 사용하여 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 결합 친화도를 평가하였으며, 검정은 384 플레이트의 웰에서 이중으로 수행하였다. 검정 완충제는 DPBS 500 mM, MgCl₂ 0.1 mM, 및 1% DMSO를 함유하였다. 33.4 μg/mL의 인간 아데노신 A_{2A} 막 제제 (퍼킨 엘머, RBHA2AM400UA) 25.98 μL, 20 μg/mL의 ADA 28 μL, 및 3.33 mg/mL의 SPA 비드 932 μL를 혼합함으로써 막-비드 현탁액을 제조하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 15 nM의 방사성추적자 (³H-SCH 58261) 20 μL를 다양한 농도의 시험 물품을 함유하는 각 웰에 혼합하고, 플레이트를 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 막-비드 현탁액 30 μL를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 플레이트 혼합기 상에서 격렬히 혼합하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 마이크로베타² (퍼킨 엘머, 2450-0010) 상에서 판독하였다.

[1253] 아데노신 A₁ 방사성리간드 결합 경쟁 검정을 위해, 하기 시약이 사용된 것을 제외하고 유사한 절차를 사용하였다: CHO-K1-A1 세포 막; HEPES 25 mM pH 7.4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1mM, NaCl 100 mM, 사포닌 10 μg/mL를 포함하는 결합 완충제; HEPES 25 mM pH 7.4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1mM, NaCl 100 mM을 포함하는 세척 완충제; 0.5% PEI로 2시간 동안 처리된 유니필터 GF/B가 필터였고; ³H-DPCPX 1.6 nM이 추적자였다.

[1254] 유사하게, 하기 시약을 아데노신 A_{2B} 방사성리간드 결합 경쟁 검정에 사용하였다: HEK-293-A_{2B} 세포 막, 20 μg/웰, 25 μg/mL 아데노신 데아미나제와 실온에서 30분 사전인큐베이션됨; HEPES 10 mM pH 7.4, EDTA 1 mM, 0.5% BSA를 포함하는 결합 완충제; HEPES 10 mM pH 7.4, EDTA 1 mM을 포함하는 세척 완충제; 0.5% PEI로 2시간 동안 처리된 유니필터 GF/C; 및 추적자로서의 10 nM ³H-DPCPX.

[1255] 아데노신 A₃ 방사성리간드 결합 경쟁 검정을 위해, 하기 시약을 사용하였다:

[1256] CHO-K1-A3 세포 막, 1.5 µg/웰; HEPES 25 mM pH 7.4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1mM, 0.5% BSA를 포함하는 결합 완충제; HEPES 25 mM pH 7.4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1mM을 포함하는 세척 완충제; 0.5% BS로 2시간 동안 처리된 유니필터 GF/C; 및 추적자로서의 ¹²⁵I-AB-MECA 0.4 nM.

[1257] 결합 검정의 결과는 표 B1-1 및 B1-2에 제시되고, 주어진 농도에서의 퍼센트 잔류 결합으로서 제시된다. 잔류 결합의 퍼센트는 경쟁자의 부재 하의 결합의 양에 대해 정규화된 경쟁자의 존재 하의 화합물의 결합을 의미한다. 시험된 화합물은 시험된 아데노신 수용체에 대해 다양한 결합을 보여주었다. 예를 들어, 화합물 1은 아데노신 A_{2A} 수용체 (100 nM의 농도에서 30% 잔류 결합), A₁ 수용체 (300nM에서 -3% 잔류 결합) 및 A_{2B} (300nM에서 -9% 잔류 결합)에 강하게 결합하였으나, A₃ 수용체 (300 nM에서 96% 잔류 결합)에는 약하게 결합하였다.

[1258] 표 B1-1

화합물 No.	A _{2A} 방사성리간드 결합 경쟁 검정 % 잔류 결합 @ 3000/1000/300/10 0 nM	방사성리간 드 결합 경쟁 검정 % 잔류 결합 @ 300 nM (A ₁ /A _{2B} /A ₃)	A _{2A} 결합 IC ₅₀ (nM)
1.1	ND/12/ND/30	-3/-9/96	57
1.2	ND/ND/ND/ 62	ND	ND
1.3	ND/ND/ND/ 57	ND	ND
1.7	ND/ND/100/ND	ND	ND
1.8	ND/ND/39/ ND	ND	ND
1.10	39/64/70/77	ND	ND
1.11	ND/ND/126/ND	ND	ND
1.12	12/12/66/ND	ND	ND
1.13	18/17/69/83	ND	ND
1.14	12/29/48/76	ND	ND
1.15	104/ND/ND/ND	ND	ND
1.16	80/ND/ND/ ND	ND	ND
1.17	8/ND/ND/ND	ND	ND
1.18	100/ND/ND/ ND	ND	ND
1.19	4/ND/ND/ND	ND	ND
1.20	3/ND/ND/ND	ND	ND
1.21	5/ND/ND/ND	ND	ND
1.22	39/ND/ND/ND	ND	ND

[1259]

[1260] ND = 결정되지 않음

[1261] 표 B1-2

화합물 No.	A2a 결합 IC50 (nM)	A2a 결합 % inh @ 3000 nM	A2a 결합 % inh @ 1000/100/10/1 nM
1.241	ND	86	ND
1.45	ND	91	ND
1.185	ND	20	ND
1.270	ND	100	ND
1.271	2.1	ND	ND
1.210	ND	100	ND
1.238	ND	11	ND
1.272	ND	80	ND
1.273	ND	100	ND
1.274	ND	80	ND
1.275	ND	11	ND
1.276	ND	24	ND
1.25	ND	48	ND
1.192	ND	89	ND
1.277	ND	83	ND
1.278	ND	95	ND
1.193	ND	83	ND
1.35	ND	64	ND
1.279	ND	58	ND
1.186	ND	30	ND
1.280	ND	75	ND
1.36	ND	81	ND
1.281	ND	ND	80/88/78/ND
1.292	2.4	ND	ND/95/93/50

[1262]

1.282	ND	ND	79/82/74/ND
1.283	ND	ND	95/83/63/ND
1.284	ND	ND	83/76/32/ND
1.285	ND	ND	90/76/56/ND
1.286	ND	ND	86/96/87/40
1.287	ND	ND	80/90/77/42
1.288	55.5	ND	84/86/83/42
1.289	ND	ND	95/87/75/41
1.290	3.3	ND	89/89/85/57
1.291	ND	ND	ND/0/0/0
1.293	ND	ND	ND/ 31/32/28
1.295	5.5	ND	ND
1.297	17	ND	ND
1.304	9	ND	ND
1.308	>10000	ND	ND
1.309	1.6	ND	ND
1.315	101	ND	ND
1.318	9.4	ND	ND

[1263]

[1264]

ND = 결정되지 않음

[1265]

실시에 B2. cAMP 검정

[1266]

화합물의 기능적 활성을 cAMP의 존재를 검출하기 위한 2가지 검정 중 하나를 사용하여 시험하였다. G-단백질 커플링된 수용체 (예컨대 A_{2A})의 활성화는 ATP를 하류 신호전달 분자로서 사용되는 cAMP로 전환시키는 아데닐시클라제를 활성화시켰다. 따라서, GPCR (또는 구체적으로 A_{2A} 수용체) 길항제로서 작용하는 분자는 세포내 cAMP 농도의 감소를 유발한다.

[1267]

검정 둘 다는 인간 재조합 아데노신 A_{2A} 수용체를 발현하는 HEK-293 세포를 사용하였고, 이를 시험 전에 배지에서 항생제 없이 성장시켰다. 검정 1 (표 B2-1): 세포를 PBS-EDTA (5 mM EDTA)로 완만하게 플러싱함으로써 분리하고, 원심분리에 의해 회수하고, 검정 완충제 (KRH: 5 mM KCl, 1.25 mM MgSO₄, 124 mM NaCl, 25 mM HEPES, 13.3 mM 글루코스, 1.25 mM KH₂PO₄, 1.45 mM CaCl₂, 0.5 g/L BSA; 볼리프람으로 보충됨) 중에 현탁시켰다.

[1268]

세포 12 μL를 증가하는 농도의 시험 화합물 6 μL와 혼합한 다음, 10분 동안 인큐베이션하였다. 이후에 참조 효능제 6 μL를 과거 EC₈₀에 상응하는 최종 농도로 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 용해 완충제를 첨가하고 1시간 인큐베이션한 후, cAMP 농도를 HTRF® 키트로 제조업체 설명서에 따라 측정하였다.

[1269]

검정 2 (표 B2-2): 최종 농도의 100x의 시험 물질 100 nL를 검정 플레이트 (에코(Echo))로 옮겼다. 세포를 PBS 5 mL로 2회 세척하고, 세포 10 μL를 5 mL PBS와 혼합하였다. PBS를 흡인하고 1.5 mL 베르신을 첨가한 후, 세포를 37°C에서 2-5분 동안 인큐베이션하였다. 원심분리 후, 배지 4 mL를 첨가하고, 세포 밀도를 자극 완충제를 사용하여 5,000개 세포/웰로 조정하였다. 세포 10 μL를 검정 플레이트로 분취시키고, 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 5 μL 4x Eu-cAMP 추적자 용액 및 5 μL 4x 유라이트(Ulight)TM-항-cAMP 용액을 검정 플레이트에 첨가하고, 이어서 원심분리하고, 실온에서 60분 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전(EnVision) 상에서 판독하였다.

[1270]

표 B2-1 및 B2-2에 제시된 바와 같이, 본원에 개시된 다수의 화합물은 cAMP의 세포내 수준을 강하게 감소시켰다. 예를 들어, 화합물 1.1은 cAMP 수준을 비처리된 세포와 비교하여 97%만큼 감소시켰다.

[1271] 표 B2-1

화합물 No.	A2a cAMP (% inh @ 100 nM)	A2a cAMP IC ₅₀ (nM)
1.1	97	6
1.2	100	ND
1.3	100	ND
1.4	1.4	ND
1.6	47	ND
1.7	100	ND
1.8	100	ND
1.9	49	ND
1.10	100	ND
1.11	100	ND
1.12	94	ND
1.13	51	ND
1.14	100	ND
1.15	0	ND
1.16	0	ND
1.17	99	ND
1.18	14	ND
1.19	100	ND
1.20	81	ND
1.21	100	ND
1.22	24	ND

[1272]

[1273] ND = 결정되지 않음

[1274] 표 B2-2

화합물 No.	A2a cAMP IC50 (nM)	A2a cAMP % inh @ 100 nM
1.241	ND	80
1.45	ND	100
1.185	ND	9
1.270	ND	100
1.271	50	ND
1.210	ND	100
1.238	ND	7
1.272	ND	96
1.273	12	ND
1.274	ND	60
1.275	ND	0
1.276	ND	0
1.25	ND	6
1.192	ND	93
1.277	ND	44
1.278	303.8	ND
1.193	ND	87
1.35	ND	22
1.279	ND	9
1.186	ND	12
1.280	ND	51
1.36	ND	77
1.285	ND	34
1.286	ND	20

[1275]

1.287	ND	16
1.288	1054	ND
1.290	35.7	ND
1.294	>10000	ND
1.295	33	ND
1.296	130	ND
1.297	47.9	ND
1.298	>10000	ND
1.299	1250	ND
1.300	119.9	ND
1.301	>10000	ND
1.302	867	ND
1.303	573	ND
1.304	40	ND
1.305	96	ND
1.306	120	ND
1.307	8477	ND
1.308	>10000	ND
1.309	13.1	ND
1.310	127	ND
1.311	279.3	ND
1.312	251	ND
1.313	1550	ND
1.314	1536	ND
1.315	1397	ND
1.316	40.1	ND
1.317	279.5	ND
1.318	199.6	ND
1.319	1927	ND
1.395	562.8	ND

[1276]

1.329	>10000	ND
1.324	12.5	ND
1.402	260.1	ND
1.353	>10000	ND
1.327	172.6	ND

[1277]

[1278]

ND = 결정되지 않음

[1279]

실시에 B3 A_{2A} 수용체에 대한 GTP γ³⁵S 섬광 근접 검정

[1280]

섬광 근접 검정 (SPA)을 사용하여 후보 분자 화합물 1.1의 A_{2A} 수용체에 대한 결합의 동역학적 프로파일을 결정 하였다.

[1281]

길항제 시험을 위해, 재조합 인간 A_{2A} 수용체를 발현하는 HEK-293 세포로부터 막 추출물을 제조하고, GDP와 혼합 하고 (부피:부피), 20mM HEPES pH 7.4; 100mM NaCl, 10 μg/mL 사포닌, 5 mM MgCl₂를 포함하는 검정 완충제 중

에서 적어도 15분 동안 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 병행하여, $\text{GTP } \gamma [^{35}\text{S}]$ 를 반응을 시작하기 직전에 비드와 혼합하였다 (부피:부피). 하기 시약을 연속적으로 옵티플레이트 (퍼킨 엘머)의 웰에 첨가하였다: 시험 화합물 또는 참조 리간드 25 μL , 막: GDP 믹스 25 μL , 과거 EC_{80} 의 참조 효능제 25 μL 및 $\text{GTP } \gamma [^{35}\text{S}]$ (퍼킨엘머 NEG030X) 25 μL , 0.1 nM이 되도록 검정 완충제 중에 희석됨. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, IGEAL 20 μL 를 실온에서 30분 동안 첨가하였다. 이 인큐베이션 후, 검정 완충제 중에 희석된 비드 (PVT-향 토끼 (퍼킨엘머, RPNQ0016)) 20 μL 를 50mg/mL (0.5mg/10 μL) 및 항-G $\alpha\text{S/olf}$ 항체 20 μL 를 실온에서 3시간의 최종 인큐베이션 동안 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 2000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 퍼킨엘머 탐카운트 판독기로 1분/웰 동안 카운팅하였다.

[1282] 표 B3

화합물 No.	A _{2A} γGTP 검정 (% Inh Avg) @ 100 nM
1.1	82

[1283]

[1284] 실시예 B4 기능적 T 세포 검정

[1285] 인간 T 세포 활성화 검정: 신선한 인간 혈액을 동일한 부피의 PBS로 희석하고, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 함유하는 백혈구 연층을 제조하고, 2×10^6 개/mL의 밀도로 배양 배지에 재현탁시켰다. 2×10^5 개의 PBMC (100 μL 중)를 96-웰 편평 바닥 플레이트의 각 웰에 플레이팅하였다. 8x 최종 농도의 10배 연속 희석된 화합물 25 μL 를 지시된 웰에 첨가하고, 37°C/5% CO_2 에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 50 μL 중 1:6의 비드-대-세포 비로 T 세포 활성화/확장 키트 (밀테니 바이오텍(Miltenyi biotec) Cat# 130-091-441)에 포함된 비드를 모든 웰에 0.1%의 최종 DMSO 농도 및 200 μL 의 최종 부피로 첨가하였다. 24시간 및 48시간 인큐베이션 후의 상청액 60 μL 를 각각 TNF- α ELISA 레디-셋-고 키트 (이바이오사이언스(eBioscience), Cat# 88-7346-77) 및 IFN- γ ELISA 레디-셋-고 키트 (이바이오사이언스, Cat# 88-7316-77)를 사용하여 TNF- α 및 IFN- γ 농도 평가를 위해 수집하였다. 도 1 및 도 2는 본 발명의 화합물이 시험관내 활성화된 인간 T 세포에서 TNF- α 및 IFN- γ 분비의 NECA-매개 억제를 역전시켰다는 것을 보여준다.

[1286] 실시예 B5 cAMP 검정

[1287] 항-CD3 항체로 코팅된 96-웰 플레이트에서, CD8^+ T-세포 (1×10^5 개)를 단독으로, NECA 3 μM 과 함께, 또는 NECA 3 μM 의 존재 또는 부재 하에 관심 화합물 1 μM 의 존재 하에 배양시켰다. 세포를 37°C 및 5% CO_2 에서 30분 동안 인큐베이션하고, 반응을 200 μL , 0.1 M 염산을 첨가하여 정지시켰다. cAMP 수준을 ELISA 키트에 의해 결정하였다.

[1288] 실시예 B6 면역-종양학 마우스 모델의 항종양 활성

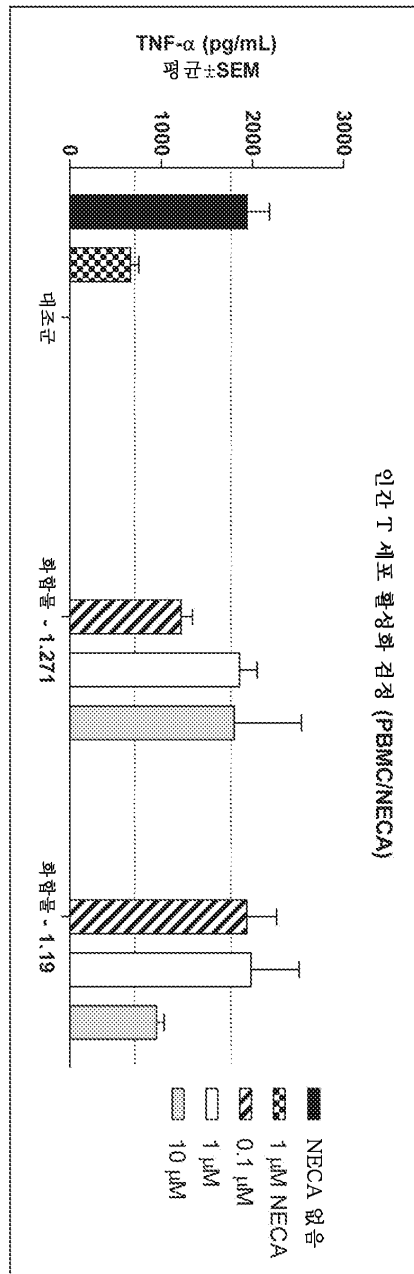
[1289] 시험 물품의 항종양 활성을 단독요법 또는 조합 요법으로서 선택적 마우스 모델 (예를 들어, 동계 모델, 이중이식 모델, 또는 PDX)에서 평가할 것이다. MC-38 동계 모델을 예로서 사용하여: 암컷 C57BL/6 마우스에게 종양 발생을 위해 MC-38 세포를 우측 측복부에 피하로 접종한다. 종양 접종 5일 후에, 40-85 mm^3 범위의 종양 크기를 갖는 마우스를 선택하고, 그의 종양 부위에 기초하여 군당 10마리의 마우스를 갖도록 층화 무작위화를 사용하여 하위군으로 할당한다. 마우스는 미리 규정된 처리를 받는데, 이는 비히클, 다양한 용량의 시험 물품 단독, 다양한 용량의 시험 물품 플러스 다른 항암 요법, 및 다른 항암 요법 대조군을 포함한다. 체중 및 종양 크기를 처리 동안 1주에 3회 측정한다. 종양 부피는 식: $V = 0.5 \times a \times b^2$ (여기서 a 및 b는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경임)를 사용하여 mm^3 으로 표현될 것이다. 종양 크기는 종양 성장 억제 (TGI) 및 T/C 값 둘 다의 계산에 사용된다. 개별 동물이 종결 종점에 도달한 경우 (예를 들어, $\text{TV} > 1000 \text{ mm}^3$ 을 가짐), 마우스를 안락사시킨다. 접종에서 종결까지의 시간을 그의 생존 시간으로 간주한다. 생존 곡선을 카플란-마이어 방법에 의해 플롯팅한다. 연구 말미에, 혈장 및 종양 샘플을 수집하여 바이오마커를 조사한다.

[1290]

상기 발명은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예로서 다소 상세하게 기재되었지만, 특정의 부차적 변화 및 변형이 상기 교시에 비추어 실시될 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 설명 및 예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

도면1



도면2

