



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0066633
(43) 공개일자 2013년06월20일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7032379</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년05월12일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년12월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036246</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/143426 국제공개일자 2011년11월17일</p> <p>(30) 우선권주장 61/333,867 2010년05월12일 미국(US) 61/470,585 2011년04월01일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 미국 매사추세츠주 02139-4242 캄브리지 웨이벌리 스트리트 130</p> <p>(72) 발명자 샤리에 장-다미앵 영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88 빈츠 헤일리 마리 미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 플레어 엔시니타스 드라이브 1406 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 장훈</p>
---	--

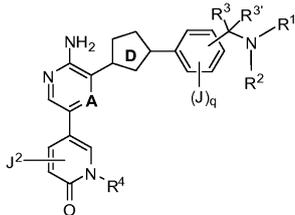
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **ATR 키나제의 억제제로서 유용한 화합물**

(57) 요약

본 발명은 ATR 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 피라진 및 피리딘 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물; 본 발명의 화합물을 사용하여 각종 질환, 장애 및 상태를 치료하는 방법; 본 발명의 화합물의 제조방법; 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체; 및 생물학적 및 병리학적인 현상에 있어서의 키나제의 연구, 이러한 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호전달 경로의 연구, 및 신규한 키나제 억제제의 비교 평가와 같은 시험관내 용도에서 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 화학식 i를 가지며, 여기서, 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

화학식 I



(72) 발명자

헐리 데니스 제임스

미국 캘리포니아주 92078 샌 마르코스 블랙 월넛 드라이브 1513

클리블랜드 토마스

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 #7 비전 드라이브 4431

조쉬 프라모드

미국 캘리포니아주 92129 샌디에이고 올드 웨스트 애비뉴 13023

패닝 레브 타일러 듀이

미국 캘리포니아주 92078 샌 마르코스 돌 웨이 115

핀더 조앤

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

오도넬 마이클

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

비라니 아니사 니자랄리

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

크네흐틸 로날트 마르셀뤼스 알폰쉬스

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

듀란트 스티븐 존

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

영 스티븐 클린턴

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

스토르크 피에르-앙리

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

케이 데이비드

영국 윌트셔 에스엔5 9디알 퍼튼 처치 패스 4

리퍼 필립 마이클

영국 옥스퍼드셔 오엑스144알와이 애빙던 밀턴 파크 유니트 88

그로트 매튜 폴

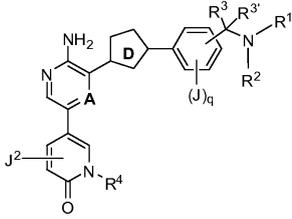
미국 뉴욕주 10027 뉴욕 에이퍼티. #61 웨스트 12 0쓰 스트리트 423

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

A는 C 또는 N이고;

환 D는 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이고;

J는 -C₁₋₃알킬, -O(C₁₋₃알킬), 할로 또는 CN이고;

q는 0 또는 1이고;

R¹은 H, C₁₋₆지방족, 페닐 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 C₁₋₆지방족은 하나의 OH 및 2개 이하의 F로 임의로 치환되며;

R²는 H 또는 C₁₋₃알킬이거나;

R¹ 및 R²는, 이들이 부착된 상기 질소 원자와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 임의로 형성하고;

R³은 H 또는 C₁₋₃알킬이고, 여기서, 상기 알킬은 3개 이하의 F로 임의로 치환되며;

R^{3'}는 H 또는 C₁₋₃알킬이거나;

R³ 및 R^{3'}는, 이들이 부착된 상기 탄소 원자와 함께, 3원 내지 4원 모노사이클릭 포화 카보사이클릭 환을 형성하고;

R⁴는 Q, -(C₁₋₂알킬)-Q 또는 C₁₋₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁₋₁₀지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR', S 또는 CO로 임의로 대체되고; 상기 C₁₋₂알킬의 하나의 메틸렌 단위는 C(=O)로 임의로 대체될 수 있으며;

R⁴는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C₁₋₃지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁₋₃지방족은 1개 이하의 CN 및 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;

Q는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 환이고; Q는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C₁₋₃지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁₋₃지방족은 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;

R'는 H 또는 C₁₋₄알킬이고;

R은 H 또는 C₁₋₄알킬이거나;

R 및 R'는, 이들이 부착된 상기 질소와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로

원자를 갖는 3원 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 임의로 형성하고;

J^2 는 H, C_{1-6} 지방족, 할로, 페닐 또는 CN이고, 여기서, 상기 C_{1-6} 지방족은 1 내지 2개의 할로, OH, CN 또는 OR로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 H, C_{1-6} 지방족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 C_{1-6} 지방족이 하나의 OH 및 2개 이하의 F로 임의로 치환되며; $R^{3'}$ 가 H이고;

R^4 가 Q, $-(C_{1-2}알킬)-Q$ 또는 C_{1-10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_{1-10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위가 O, NR' , S 또는 CO로 임의로 대체되며;

Q가 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 환이고; Q가 1 내지 3개의 할로, CN, NRR' , OR 또는 C_{1-3} 지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C_{1-3} 지방족이 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;

J^2 가 H인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, A가 N인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 H인, 화합물.

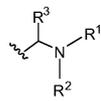
청구항 5

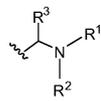
제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 D가 이속사졸릴인, 화합물.

청구항 6

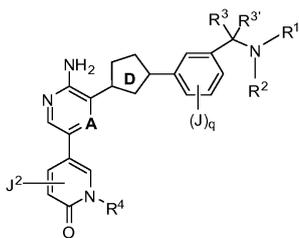
제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 D가 옥사디아졸릴인, 화합물.

청구항 7

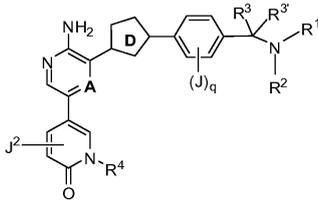


제5항 또는 제6항에 있어서, 가 하기 화학식 Ia 및 Ib에 나타낸 바와 같이 페닐 환의 메타 또는 파라 위치에 결합되는, 화합물.

화학식 Ia



화학식 Ib



청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R³이 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R³이 H인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 C₁₋₆지방족, 페닐 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R¹이 C₁₋₆지방족 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R¹이 C₁₋₄알킬 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R¹이 C₁₋₄알킬인, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R¹이 메틸, 이소프로필, 3급-부틸 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹의 C₁₋₆알킬이 1 내지 2개의 OH 또는 플루오로로 임의로 치환되는, 화합물.

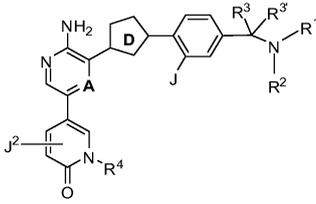
청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, q가 1인, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, J가 하기 화학식 Ic에 나타낸 바와 같이 페닐 환의 오르토 위치에 결합되는, 화합물.

화학식 Ic



청구항 19

제18항에 있어서, J가 플루오로, C₁₋₃알킬, O(C₁₋₃알킬) 또는 CN인, 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, C₁₋₃알킬이 메틸 또는 이소프로필인, 화합물.

청구항 21

제18항에 있어서, J가 플루오로, CH₃, OCH₃ 또는 CN인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, q가 0인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁴가 Q, -(C₁₋₂알킬)-Q 또는 C₁₋₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁₋₁₀지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위가 O, NR' 또는 CO로 임의로 대체되고; 상기 C₁₋₂알킬의 하나의 메틸렌 단위가 C(=O)로 임의로 대체될 수 있는, 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, Q가 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴; O 또는 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 3원 내지 6원 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, Q가 푸라닐, 티아조일, 이미다졸릴, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디노닐 또는 3원 내지 6원 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 26

제23항에 있어서, R⁴가 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆지환족), -(C₁₋₄알킬)-N(C₁₋₃알킬)₂, -(C₁₋₄알킬)-O(C₁₋₃알킬), C₃₋₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 알킬 그룹이 임의로 치환되는, 화합물.

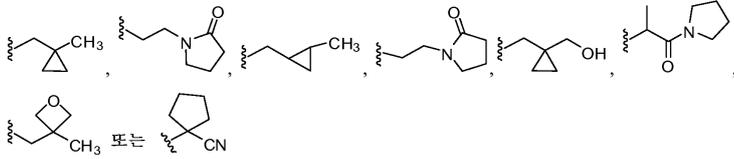
청구항 27

제26항에 있어서, R⁴가 C₁₋₆알킬, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆지환족), C₃₋₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, R⁴가 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, CH(CH₃)C≡CCH₃, CH(CH₃)COOH, CH₂CONH₂,

CH(CH₃)CONH₂, CH(CH₃)CONHCH₃, CH(CH₃)CONCH₂CH₃)₂, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸사이클로펜틸, CH(CH₃)(사이클로프로필), CH₂(사이클로프로필), CH₂CH₂(사이클로프로필), CH₂CH₂(사이클로펜틸), CH(CH₃)CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃, C(CH₃)₂CN, C(CH₂CH₃)₂CN, CH(CH₃)CN, CH₂CN, CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₂OH)₂, CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, CH₂(푸라닐), CH₂(티아졸릴), CH₂(이미다졸릴), CH₂CH₂CN, CH₂CH(OCH₃)CH₂CH₃, CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃,



인, 화합물.

청구항 29

제26항에 있어서, R⁴가 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, CH(CH₃)C≡CCH₃, CH(CH₃)COOH, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, CH(CH₃)(사이클로프로필), CH(CH₃)CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)CN, CH₂CN, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH(CH₃)CH₂OCH₃ 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서, R⁴가 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, CH(CH₃)C≡CCH₃, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, CH(CH₃)(사이클로프로필), CH(CH₃)CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)CN, CH₂CN 또는 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, J²가 H, CN, F, Cl, Br, CH=CH₂, 메틸, 에틸, 이소프로필, CH₂OH, CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃, CH(CH₂CH₃)₂, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐 또는 페닐인, 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서,

A가 N이고;

J²가 H이고;

R¹이 메틸이고;

R²가 H이고;

R³이 H이고;

R⁴가 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃-C₆지환족), -(C₁₋₄알킬)-N(C₁₋₃알킬)₂, -(C₁₋₄알킬)-O(C₁₋₃알킬), C₃-C₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 알킬 그룹이 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, R⁴가 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃-C₆지환족), C₃-C₆지환족 또는 테트라하이드

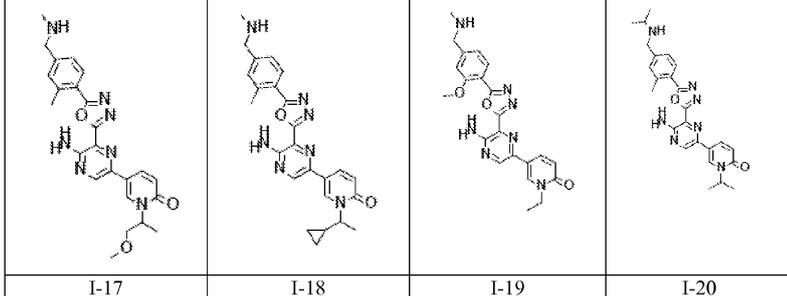
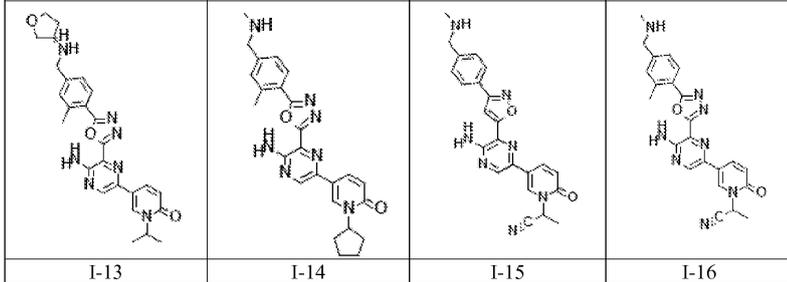
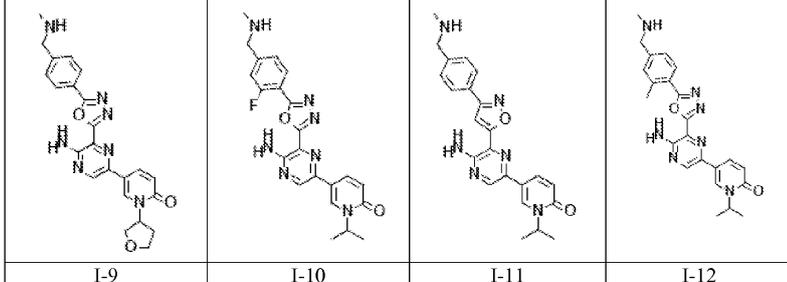
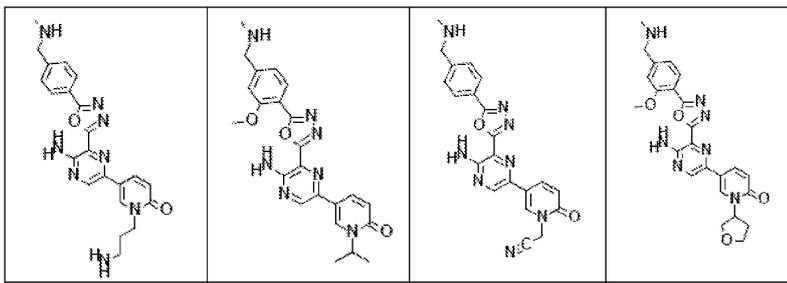
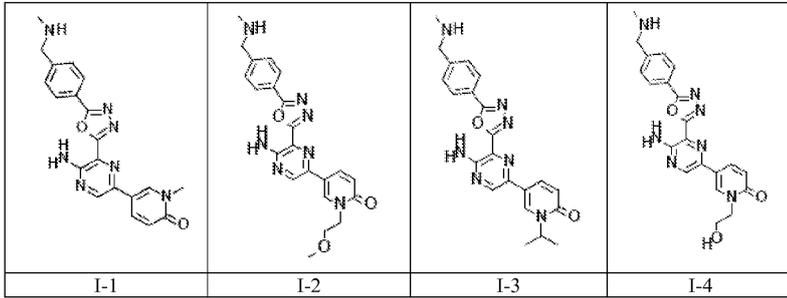
로푸라닐인, 화합물.

청구항 34

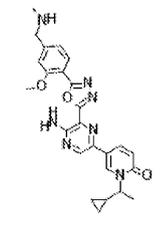
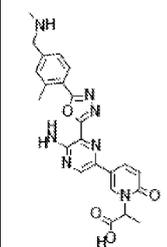
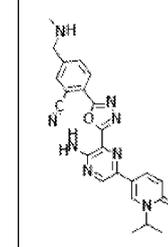
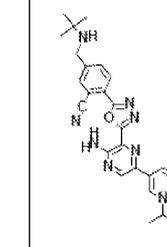
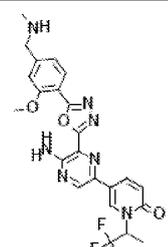
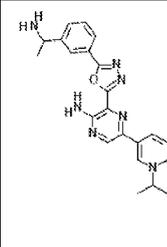
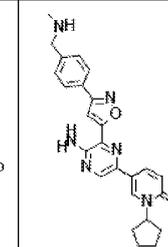
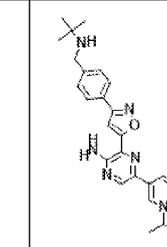
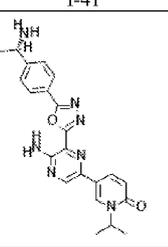
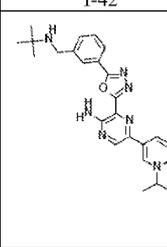
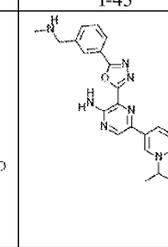
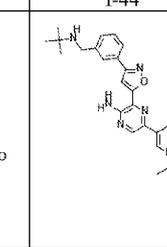
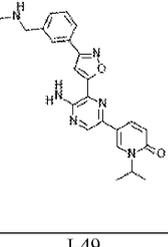
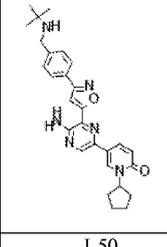
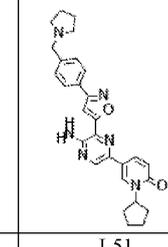
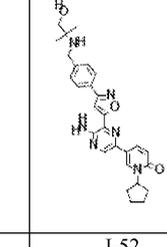
제33항에 있어서, 상기 알킬 그룹이 CH₃, OH, OCH₃, NH₂, CN 또는 테트라하이드로푸라닐로 임의로 치환되는, 화합물.

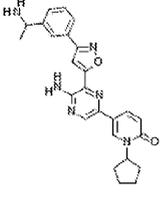
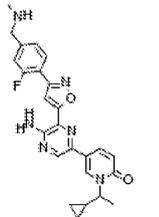
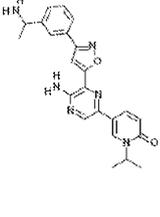
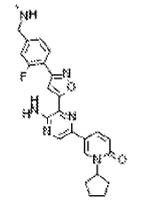
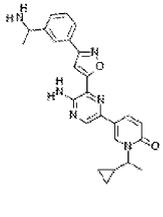
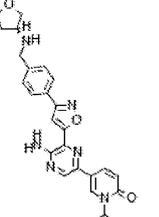
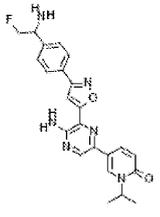
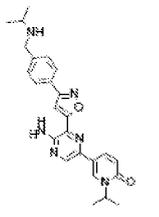
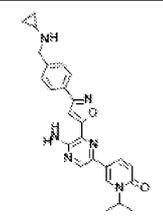
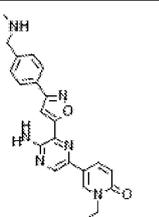
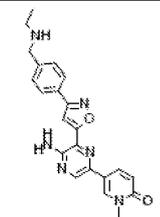
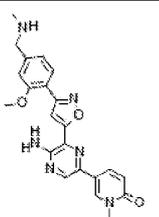
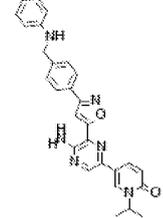
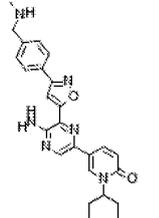
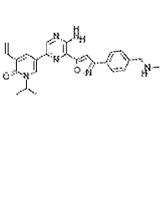
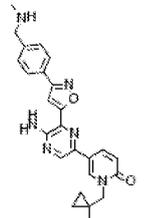
청구항 35

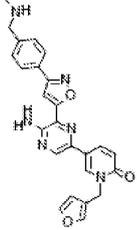
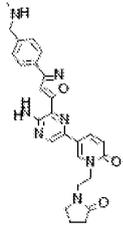
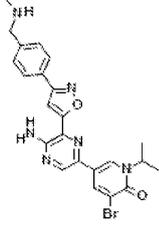
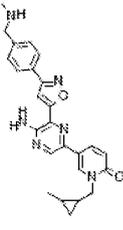
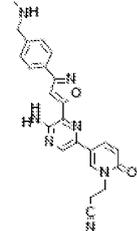
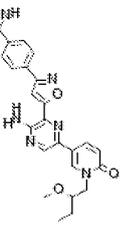
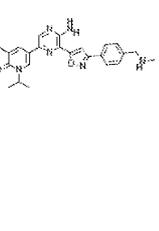
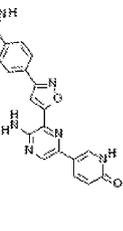
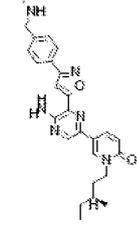
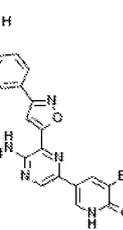
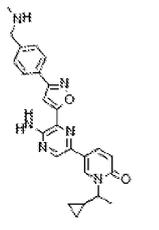
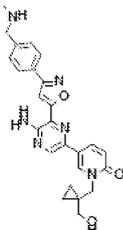
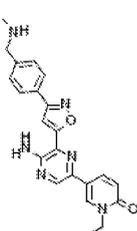
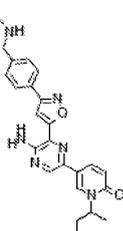
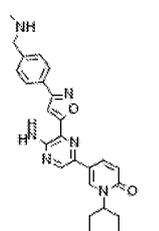
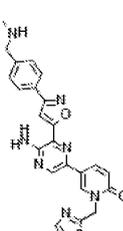
제1항에 있어서, 다음으로부터 선택되는, 화합물:

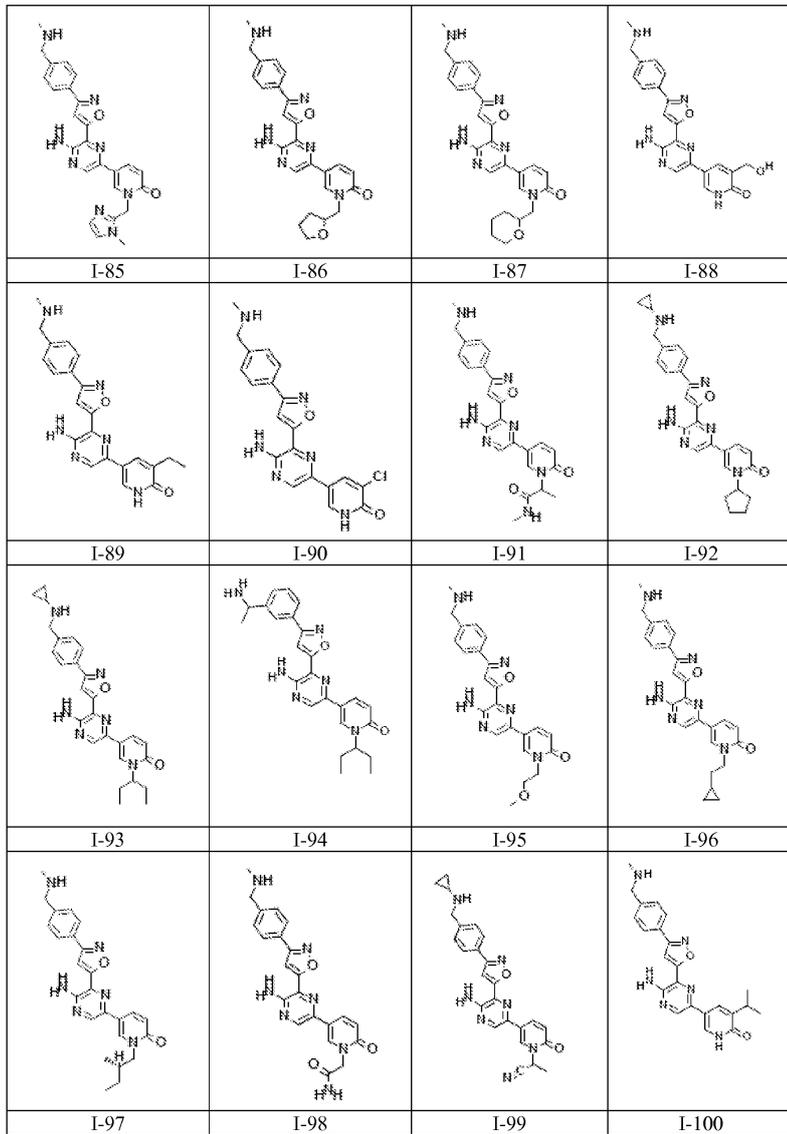


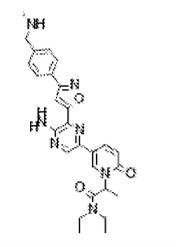
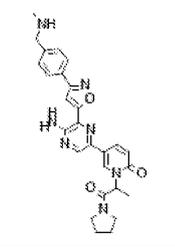
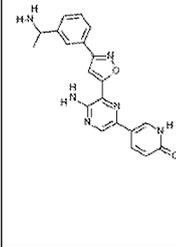
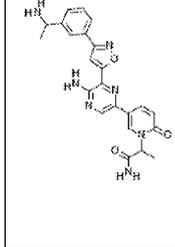
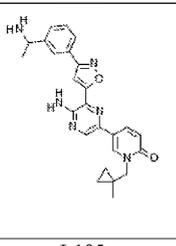
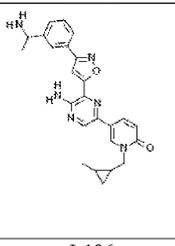
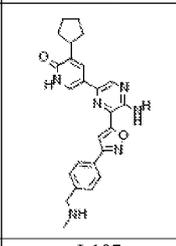
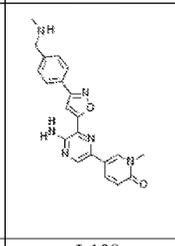
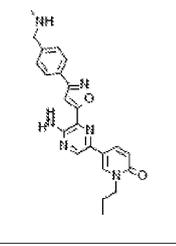
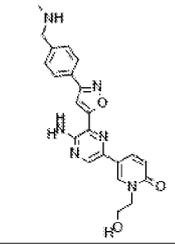
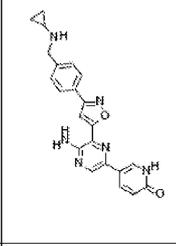
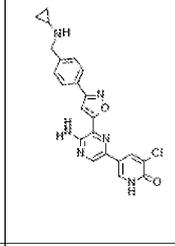
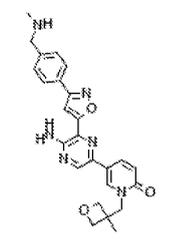
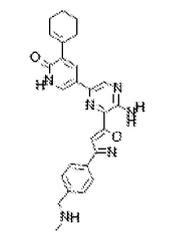
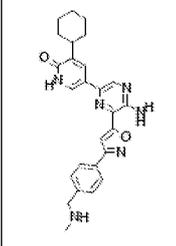
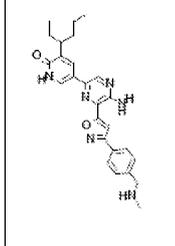
I-21	I-22	I-23	I-24
I-25	I-26	I-27	I-28
I-29	I-30	I-31	I-32
I-33	I-34	I-35	I-36

			
I-37	I-38	I-39	I-40
			
I-41	I-42	I-43	I-44
			
I-45	I-46	I-47	I-48
			
I-49	I-50	I-51	I-52

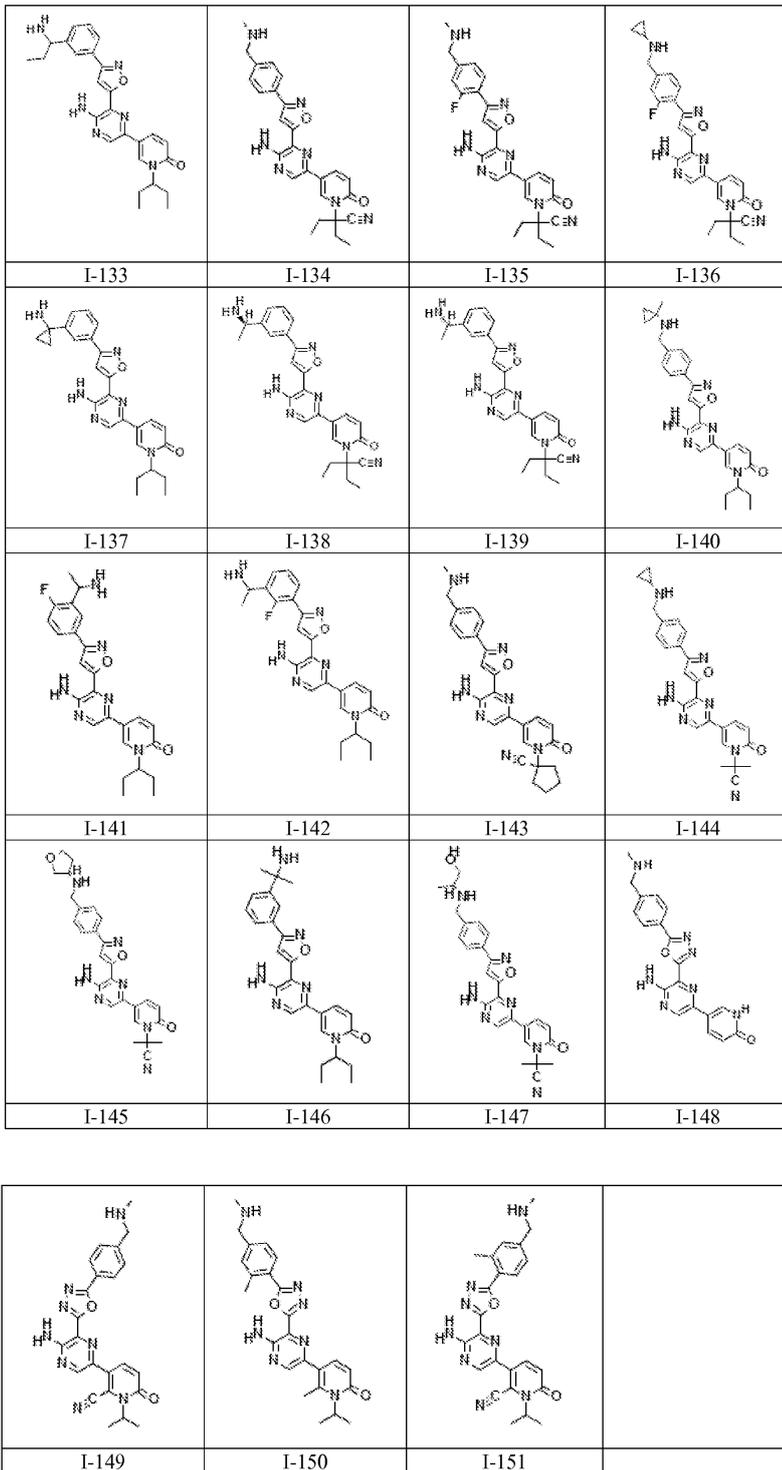
			
I-53	I-54	I-55	I-56
			
I-57	I-58	I-59	I-60
			
I-61	I-62	I-63	I-64
			
I-65	I-66	I-67	I-68

			
I-69	I-70	I-71	I-72
			
I-73	I-74	I-75	I-76
			
I-77	I-78	I-79	I-80
			
I-81	I-82	I-83	I-84



			
I-101	I-102	I-103	I-104
			
I-105	I-106	I-107	I-108
			
I-109	I-110	I-111	I-112
			
I-113	I-114	I-115	I-116

I-117	I-118	I-119	I-120
I-121	I-122	I-123	I-124
I-125	I-126	I-127	I-128
I-129	I-130	I-131	I-132



청구항 36

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체를 투여함을 포함하여, 환자에게 암을 치료하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, DNA-손상 인자(DNA-damaging agent)로부터 선택된 추가의 치료제를 상기 환자에게 투여함을

추가로 포함하고; 여기서, 상기 추가의 치료제가 치료되는 질환에 적합하고; 상기 추가의 치료제가 단일 투여형으로서의 상기 화합물과 함께 투여되거나, 다중 투여형의 일부로서 상기 화합물과는 별도로 투여되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 DNA-손상 인자가 화학요법 또는 방사선 치료로부터 선택되는, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 DNA-손상 인자가 이온화 방사선, 방사능유사 네오키르지노스타틴, 백금착체 항암제 (platinating agent), 토포 I 억제제, 토포 II 억제제, 항대사물질, 알킬화제, 알킬 설포네이트 또는 항생제로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 DNA-손상 인자가 이온화 방사선, 백금착체 항암제, 토포 I 억제제, 토포 II 억제제 또는 항생제로부터 선택되는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 백금착체 항암제가 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, 프로린다 및 아로플라틴으로부터 선택되고; 상기 토포 I 억제제가 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 벨로테칸으로부터 선택되고; 상기 토포 II 억제제가 에토포시드, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포시드로부터 선택되고; 상기 항대사물질이 아미노프테린, 메토티렉세이트, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토피린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카르모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 겐시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아로부터 선택되고; 상기 알킬화제가 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 카르보쿠온, 티오TEPA, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카르바진, 다카르바진, 데모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 폴리카마이신으로부터 선택되는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 백금착체 항암제가 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴 또는 사트라플라틴으로부터 선택되고; 상기 토포 I 억제제가 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸으로부터 선택되고; 상기 토포 II 억제제가 에토포시드로부터 선택되고; 상기 항대사물질이 메토티렉세이트, 페메트렉세드, 티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 시타라빈, 겐시타빈, 6-머캅토피린 또는 5-플루오로우라실로부터 선택되고; 상기 알킬화제가 질소 머스타드, 니트로소우레아, 트리아젠, 알킬 설포네이트, 프로카르바진 또는 아지리딘으로부터 선택되고; 상기 항생제가 하이드록시우레아, 안트라사이클린, 안트라센디온 또는 스트렙토마이세스 계열로부터 선택되는, 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 DNA-손상 인자가 백금착체 항암제 또는 이온화 방사선인, 방법.

청구항 45

제37항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 하기 암들로부터 선택되는 고행 종양인 방법: 경구: 구강, 입술, 혀, 입, 인두; 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지성 암종(편평 세포 또는 표피양, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도(편평 세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)), 작은 창자 또는 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 큰 창자 또는 대장(선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장직장; 직장, 비뇨생식관: 신장(선암종, 빌름스 종양(Wilm's

tumor)[신아세포종], 림프종), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 음모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선종성 종양, 지방종); 간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종, 담도; 뼈: 뼈 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유조직구종, 연골육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(망상 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골유점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종[송과체종], 다형 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 경부(자궁경부 암종, 종양 전(pre-tumor) 자궁경부 형성이상), 난소(난소 암종[장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양(granulosa-thecal cell tumor), 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 난소생식세포종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도 육종(배아형 횡문근육종), 난관(암종), 유방; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 형성이상 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선, 갑상선: 유두 갑상선 암종, 모낭 갑상선 암종, 미분화 갑상선 암, 갑상선 수질 암종, 다발 내분비선종양 타입 2A, 다발 내분비선종양 타입 2B, 가족성 갑상선 수질 암, 크롬친화세포종, 부신경절종; 및 부신: 신경모세포종.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 암이 폐암, 두경부암, 췌장암, 위암 및 뇌암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, 암 세포에서 세포사를 촉진시키는 방법.

청구항 48

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, DNA 손상으로부터의 세포 복구를 방해하는 방법.

청구항 49

생물학적 샘플에서 ATR을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물을 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 세포인, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, DNA 손상 인자에 세포를 감작시키는 방법.

청구항 52

제37항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 ATM 신호전달 캐스케이드(ATM signaling cascade)에 결함을 갖는 암 세포인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 결함이 ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 또는 H2AX 중의 하나 이상의 변경된 발현 또는 활성인, 방법.

청구항 54

제37항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 DNA 손상 종양유전자를 발현하는 암 세포인, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 암 세포가 K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, 사이클린 E, 사이클린 A 및 Rb 중의 하나 이상의 변경된 발현 또는 활성을 갖는, 방법.

청구항 56

방사선감작제 또는 화학감작제로서의 제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 57

암을 치료하기 위한 단일 제제(단일요법)로서의 제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 58

DNA-손상 반응(DDR) 결함을 지닌 암을 갖는 환자를 치료하기 위한, 제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 결함이 ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 또는 H2AX의 돌연변이 또는 결손인, 용도.

명세서

배경 기술

- [0001] ATR("ATM and Rad3 related") 키나제는 DNA 손상에 대한 세포 반응에 관여하는 단백질 키나제이다. ATR 키나제는 ATM("ataxia telangiectasia mutated") 키나제 및 통상적으로 DNA 손상 반응(DNA Damage Response; "DDR")이라고 하는 DNA 손상에 대한 세포 반응을 조절하는 다수의 기타 단백질과 함께 작용한다. DDR은 DNA 복구를 자극하고, 생존을 촉진시키며, 세포 주기 체크포인트를 활성화시킴으로써 세포 주기 진행을 지연시켜 복구를 위한 시간을 제공한다. DDR이 없다면, 세포는 DNA 손상에 훨씬 더 민감하며, DNA 복제와 같은 내인성 세포 과정에 의해 또는 암 치료법에서 통상적으로 사용되는 외인성 DNA 손상 인자(DNA-damaging agent)에 의해 야기되는 DNA 병변으로부터 쉽게 사멸한다.
- [0002] 건강한 세포는 DDR 키나제 ATR을 포함한 DNA 복구를 위한 상이한 단백질의 숙주에 의존할 수 있다. 일부 경우에, 이러한 단백질은 기능적으로 중복된 DNA 복구 과정을 활성화시킴으로써 서로를 보상할 수 있다. 이와 달리, 다수의 암 세포는 ATM 시그널링과 같은 이들의 DNA 복구 과정의 일부에서 결함을 가지므로, ATR을 포함하는 남아있는 무손상 DNA 복구 단백질에 대해 보다 큰 의존성을 나타낸다.
- [0003] 또한, 다수의 암 세포는 활성화된 종양유전자를 발현시키거나 주요 종양 억제 인자가 결여되어 있으며, 이것이 암 세포로 하여금 DNA 복제 단계에서 조절이상을 초래할 수 있도록 하여 DNA 손상을 야기한다. ATR은 붕괴된 DNA 복제에 대한 반응에서 DDR의 주요 성분으로서 관련되어 왔다. 그 결과, 이러한 암 세포는 건강한 세포보다 생존을 위해 ATR 활성화에 더욱 의존적이다. 따라서, ATR 억제제가 건강한 정상 세포에서보다 다수의 암 세포에서 세포 생존에 더 중요한 DNA 복구 메커니즘을 폐쇄시키기 때문에, 단독으로 사용되거나 DNA 손상 인자와 함께 사용되어 암 치료에 유용할 수 있다.
- [0004] 사실상, (예를 들면, 유전자 결실에 의한) ATR 기능의 붕괴가 DNA 손상 인자의 존재 및 부재하 둘다에서 암 세포 사멸을 촉진시키는 것으로 나타났다. 이것은 ATR 억제제가 단일 제제로서 및 방사선요법 또는 유전자독성 화학요법(genotoxic chemotherapy)에 대한 강력한 감작제로서 둘다 효과적일 수 있음을 시사한다.
- [0005] ATR 펩타이드는 문헌에 공지된 각종 방법을 사용하여 발현 및 분리될 수 있다[참조: Unsal-Kacmaz et al, PNAS 99: 10, pp6673-6678, May 14, 2002 참조; 또한 Kumagai et al. Cell 124, pp943-955, March 10, 2006; Unsal-Kacmaz et al. Molecular and Cellular Biology, Feb 2004, p1292-1300; 및 Hall-Jackson et al. Oncogene 1999, 18, 6707-6713 참조].
- [0006] 이러한 모든 이유로, 단일 제제로서 또는 방사선요법 또는 유전자독성 화학요법과의 병용요법으로서 암 치료용의 강력하고 선택적인 ATR 억제제를 개발하는 것이 요구된다.

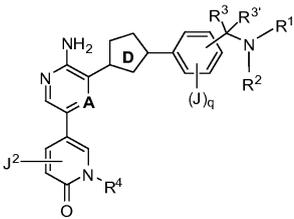
발명의 내용

[0007] 본 발명은 ATR 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 피라진 및 피리딘 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물; 본 발명의 화합물을 사용하여 각종 질환, 장애 및 상태를 치료하는 방법; 본 발명의 화합물의 제조방법; 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체; 및 생물학적 및 병리학적인 현상에 있어서의 키나제의 연구, 이러한 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호전달 경로의 연구, 및 신규한 키나제 억제제의 비교 평가와 같은 시험관내 용도에서 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 당해 화합물은 단일 제제로서 암을 치료하는 예기치 못한 능력을 갖는다. 당해 화합물은 또한 병용 요법에서 시스플라틴과 같은 다른 암 제제와 놀라운 상승작용을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명의 하나의 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

[0009] [화학식 I]



- [0010]
- [0011] 위의 화학식 I에서,
- [0012] A는 C 또는 N이고;
- [0013] 환 D는 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이고;
- [0014] J는 -C₁₋₃알킬, -O(C₁₋₃알킬), 할로 또는 CN이고;
- [0015] q는 0 또는 1이고;
- [0016] R¹은 H, C₁₋₆지방족, 페닐 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 C₁₋₆지방족은 하나의 OH 및 2개 이하의 F로 임의로 치환되며;
- [0017] R²는 H 또는 C₁₋₃알킬이거나;
- [0018] R¹ 및 R²는, 이들이 부착된 상기 질소 원자와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 임의로 형성하고;
- [0019] R³은 H 또는 C₁₋₃알킬이고, 여기서, 상기 알킬은 3개 이하의 F로 임의로 치환되며;
- [0020] R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃알킬이거나;
- [0021] R³ 및 R^{3'}는, 이들이 부착된 상기 탄소 원자와 함께, 3원 내지 4원 모노사이클릭 포화 카보사이클릭 환을 형성하고;
- [0022] R⁴는 Q, -(C₁₋₂알킬)-Q 또는 C₁₋₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁₋₁₀지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR', S 또는 CO로 임의로 대체되고; 상기 C₁₋₂알킬의 하나의 메틸렌 단위는 C(=O)로 임의로 대체될 수 있으며;
- [0023] R⁴는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C₁₋₃지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁₋₃지방족은 1개 이

하의 CN 및 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;

[0024] Q는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 환이고; Q는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C₁₋₃지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁₋₃지방족은 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;

[0025] R'는 H 또는 C₁₋₄알킬이고;

[0026] R은 H 또는 C₁₋₄알킬이거나;

[0027] R 및 R'는, 이들이 부착된 상기 질소와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 임의로 형성하고;

[0028] J²는 H, C₁₋₆지방족, 할로, 페닐 또는 CN이고, 여기서, 상기 C₁₋₆지방족은 1 내지 2개의 할로, OH, CN 또는 OR로 임의로 치환된다.

[0029] 몇몇 양태에서,

[0030] R¹은 H, C₁₋₆지방족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 C₁₋₆지방족은 하나의 OH 및 2개 이하의 F로 임의로 치환되며; R^{3'}는 H이고;

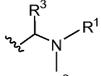
[0031] R⁴는 Q, -(C₁₋₂알킬)-Q 또는 C₁₋₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁₋₁₀지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR', S 또는 CO로 임의로 대체되며;

[0032] Q는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 환이고; Q는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C₁₋₃지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁₋₃지방족은 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;

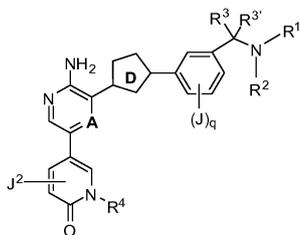
[0033] J²는 H이다.

[0034] 몇몇 양태에서, A는 N이다. 또 다른 양태에서, R²는 H이다.

[0035] 몇몇 양태에서, 환 D는 이속사졸릴이다. 또 다른 양태에서, 환 D는 옥사디아졸릴이다.

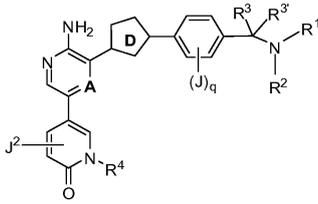
[0036] 또 다른 양태는 하기 화학식 Ia 및 Ib에 나타낸 바와 같이  이 페닐 환의 메타 또는 파라 위치에 결합되어 있는 화합물을 제공한다:

[0037] [화학식 Ia]



[0038]

[0039] [화학식 Ib]



[0040]

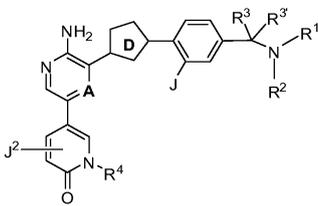
[0041] 몇몇 양태에서, R³은 H 또는 메틸이다. 또 다른 양태에서, R³은 H이다.

[0042] 몇몇 양태에서, R¹은 C₁₋₆지방족, 페닐 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 또 다른 양태에서, R¹은 C₁₋₆지방족 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 C₁₋₄알킬 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 몇몇 양태에서, R¹은 C₁₋₄알킬이다. 또 다른 양태에서, R¹은 메틸, 이소프로필, 3급-부틸 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0043] 또 다른 양태는 R¹의 C₁₋₆알킬이 1 내지 2개의 OH 또는 플루오로로 임의로 치환되는 화합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, q는 1이다.

[0044] 또 다른 양태는 하기 화학식 Ic에 나타낸 바와 같이 J가 페닐 환의 오르토 위치에 결합되어 있는 화합물을 제공한다:

[0045] [화학식 Ic]



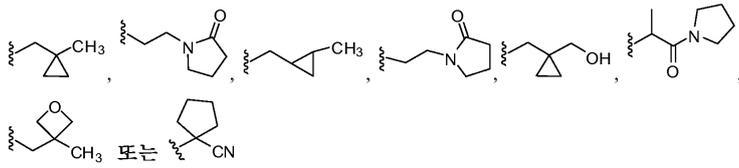
[0046]

[0047] 몇몇 양태에서, J는 플루오로, C₁₋₃알킬, O(C₁₋₃알킬) 또는 CN이다. 몇몇 양태에서, C₁₋₃알킬은 메틸 또는 이소프로필이다. 또 다른 양태에서, J는 플루오로, CH₃, OCH₃ 또는 CN이다.

[0048] 또 다른 측면은 q가 0인 화합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, R⁴는 Q, -(C₁₋₂알킬)-Q 또는 C₁₋₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁₋₁₀지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR' 또는 CO로 임의로 대체되고; 여기서, C₁₋₂알킬의 하나의 메틸렌 단위는 C(=O)로 임의로 대체될 수 있다. 몇몇 양태에서, Q는 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴; O 또는 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 3원 내지 6원 사이클로알킬이다. 또 다른 양태에서, Q는 푸라닐, 티아조일, 이미다졸릴, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디노닐 또는 3원 내지 6원 사이클로알킬이다.

[0049] 몇몇 양태에서, R⁴는 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆지환족), -(C₁₋₄알킬)-N(C₁₋₃알킬)₂, -(C₁₋₄알킬)-O(C₁₋₃알킬), C₃₋₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 임의로 치환된다. 또 다른 양태에서, R⁴는 C₁₋₆알킬, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆지환족), C₃₋₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 여전히 또 다른 양태에서, R⁴는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, CH(CH₃)C≡CCH₃, CH(CH₃)COOH, CH₂CONH₂, CH(CH₃)CONH₂, CH(CH₃)CONHCH₃, CH(CH₃)CONCH₂CH₃)₂, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸사이클로펜틸, CH(CH₃)(사이클로프로필), CH₂(사이클로프로필), CH₂CH₂(사이클로프로필), CH₂CH₂(사이클로펜틸), CH(CH₃)CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃, C(CH₃)₂CN, C(CH₂CH₃)₂CN, CH(CH₃)CN, CH₂CN, CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₂OH)₂, CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, 테트라하이드로푸라

닐, 테트라하이드로피라닐, CH_2 (푸라닐), CH_2 (티아졸릴), CH_2 (이미다졸릴), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,



[0051] 이다.

[0052] 또 다른 양태에 따르면, R^4 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (사이클로프로필), $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, CH_2CN , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0053] 여전히 또 다른 양태에 따르면, R^4 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (사이클로프로필), $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, CH_2CN 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0054] 몇몇 양태에서, J^2 는 H, CN, F, Cl, Br, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 메틸, 에틸, 이소프로필, CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐 또는 페닐이다.

[0055] 또 다른 양태에 따르면,

[0056] A는 N이고;

[0057] J^2 는 H이고;

[0058] R^1 은 메틸이고;

[0059] R^2 는 H이고;

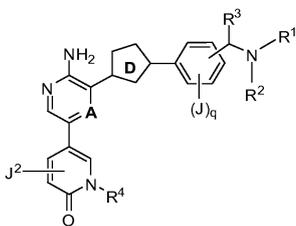
[0060] R^3 은 H이고;

[0061] R^4 는 C_{1-10} 지방족, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{지환족})$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})_2$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})$, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{지환족}$ 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 임의로 치환된다.

[0062] 몇몇 양태에서, R^4 는 C_{1-10} 지방족, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{지환족})$, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{지환족}$ 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 또 다른 양태에서, 상기 알킬 그룹은 CH_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , CN 또는 테트라하이드로푸라닐로 임의로 치환된다.

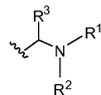
[0063] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

[0064] [화학식 I]



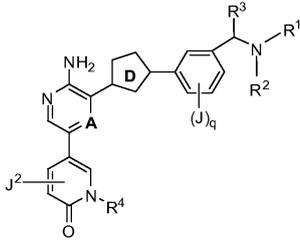
[0065]

- [0066] 위의 화학식 I에서,
- [0067] A는 C 또는 N이고;
- [0068] 환 D는 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이고;
- [0069] J는 $-C_{1-3}$ 알킬, $-O(C_{1-3}$ 알킬), 할로 또는 CN이고;
- [0070] q는 0 또는 1이고;
- [0071] R^1 은 H, C_{1-6} 지방족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 C_{1-6} 지방족은 하나의 OH 및 2개 이하의 F로 임의로 치환되며;
- [0072] R^2 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나;
- [0073] R^1 및 R^2 는, 이들이 부착된 상기 질소 원자와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 임의로 형성하고;
- [0074] R^3 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 여기서, 상기 알킬은 3개 이하의 F로 임의로 치환되며;
- [0075] R^4 는 Q, $-(C_{1-2}$ 알킬)-Q 또는 C_{1-10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_{1-10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR', S 또는 CO로 임의로 대체되며; R^4 는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C_{1-3} 지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C_{1-3} 지방족은 1개 이하의 CN 및 4개 이하의 F로 임의로 치환되며;
- [0076] Q는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 환이고; Q는 1 내지 3개의 할로, CN, NRR', OR 또는 C_{1-3} 지방족으로 임의로 치환되며, 여기서, 상기 C_{1-3} 지방족은 4개 이하의 F로 임의로 치환되고;
- [0077] R'는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0078] R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나;
- [0079] R 및 R'는, 이들이 부착된 상기 질소와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 임의로 형성하고;
- [0080] J^2 는 H이다.
- [0081] 몇몇 양태에서, A는 N이다. 몇몇 양태에서, R^2 는 H이다.
- [0082] 몇몇 양태에서, 환 D는 이속사졸릴이다. 또 다른 양태에서, 환 D는 옥사디아졸릴이다. 몇몇 양태에서, J^2 는 H이다.



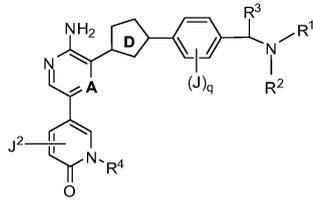
- [0083] 하나의 양태는 하기 화학식 Ia 및 Ib에 나타낸 바와 같이 이 페닐 환의 메타 또는 파라 위치에 결합되어 있는 화합물을 제공한다:

[0084] [화학식 Ia]



[0085]

[0086] [화학식 Ib]

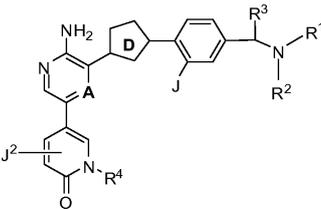


[0087]

[0088] 몇몇 양태에서, 화합물은 화학식 Ib를 갖는다. 몇몇 양태에서, R³은 H 또는 메틸이다. 또 다른 양태에서, R³은 H이다. 특정 양태에서, R¹은 C₁₋₆지방족 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 또 다른 양태에서, R¹은 C₁₋₄알킬 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 몇몇 양태에서, R¹은 C₁₋₆지방족이다. 또 다른 양태에서, R¹은 C₁₋₄알킬이다. 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 메틸, 이소프로필, 3급-부틸 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0089] 또 다른 양태는 q가 1인 화합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, J는 화학식 Ic에 나타난 바와 같이 페닐 환의 오르토 위치에 결합된다:

[0090] [화학식 Ic]



[0091]

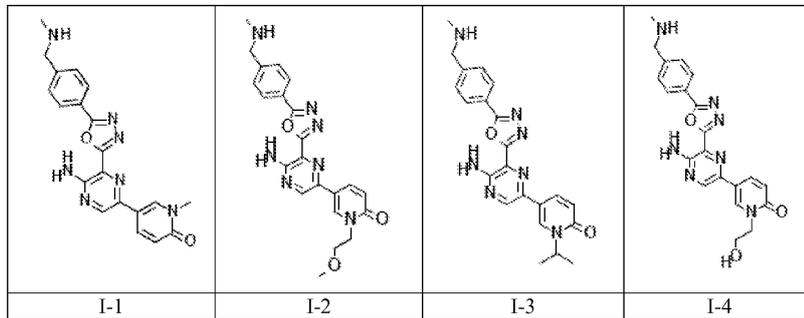
[0092] 몇몇 양태에서, J는 플루오로, CH₃, OCH₃ 또는 CN이다.

[0093] 또 다른 양태는 q가 0인 화합물을 제공한다.

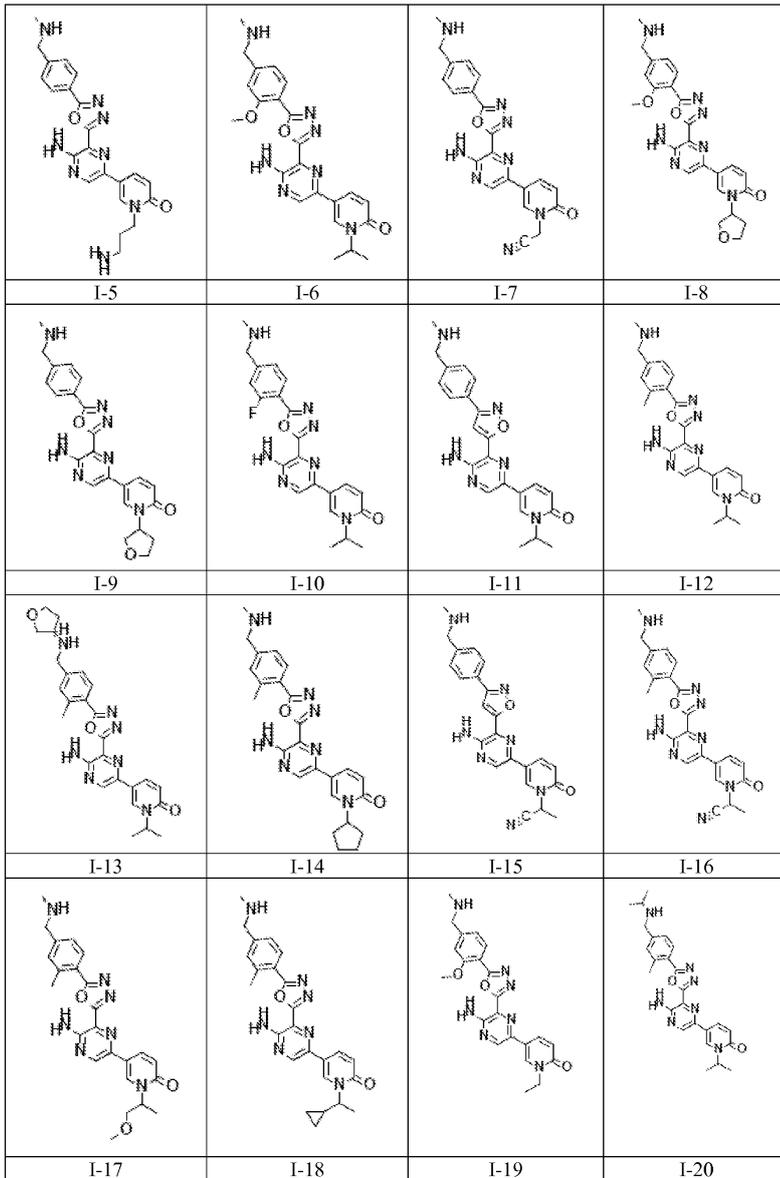
[0094] 또 다른 양태에서, R⁴는 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃-C₆지환족), -(C₁₋₄알킬)-N(C₁₋₃알킬)₂, -(C₁₋₄알킬)-O(C₁₋₃알킬), C₃-C₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 임의로 치환된다. 몇몇 양태에서, R⁴는 C₁₋₆알킬, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃-C₆지환족), C₃-C₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 여전히 또 다른 양태에서, R⁴는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, CH(CH₃)C≡CCH₃, CH(CH₃)COOH, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, CH(CH₃)(사이클로프로필), CH(CH₃)CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)CN, CH₂CN, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH(CH₃)CH₂OCH₃ 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 여전히 또 다른 양태에서, R⁴는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, CH(CH₃)C≡CCH₃, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, CH(CH₃)(사이클로프로필), CH(CH₃)CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)CN, CH₂CN 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

- [0095] 또 다른 양태는
- [0096] A가 N이고;
- [0097] J²가 H이고;
- [0098] R¹이 메틸이고;
- [0099] R²가 H이고;
- [0100] R³이 H이고;
- [0101] R⁴가 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆지환족), -(C₁₋₄알킬)-N(C₁₋₃알킬)₂, -(C₁₋₄알킬)-O(C₁₋₃알킬), C₃₋₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 임의로 치환되는 화합물을 제공한다.
- [0102] 몇몇 양태에서, R⁴는 C₁₋₁₀지방족, -(C₁₋₄알킬)-CF₃, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆지환족), C₃₋₆지환족 또는 테트라하이드로푸라닐이다.
- [0103] 또 다른 양태는 하기 표로부터 선택된 화합물을 제공한다:

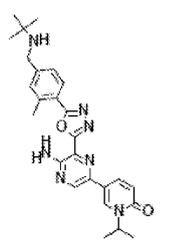
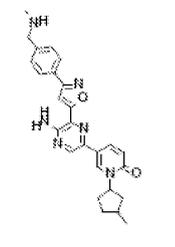
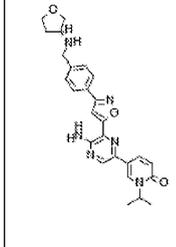
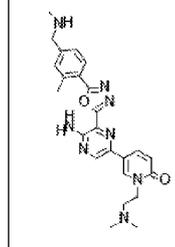
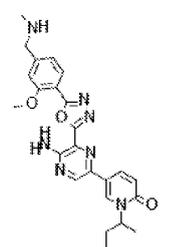
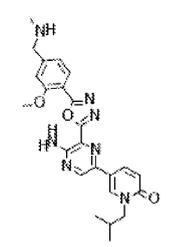
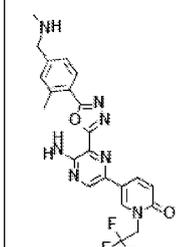
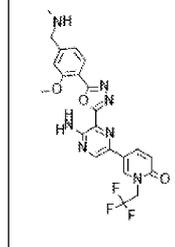
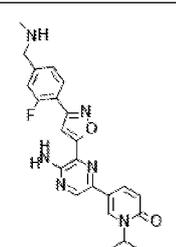
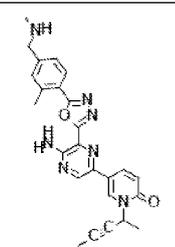
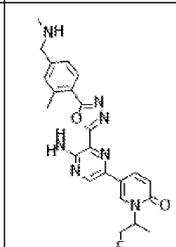
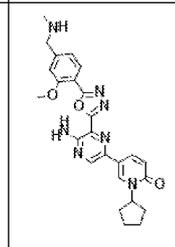
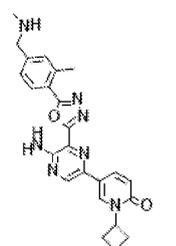
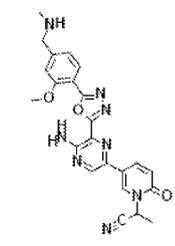
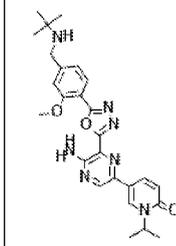
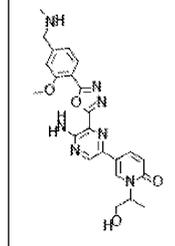
표 1



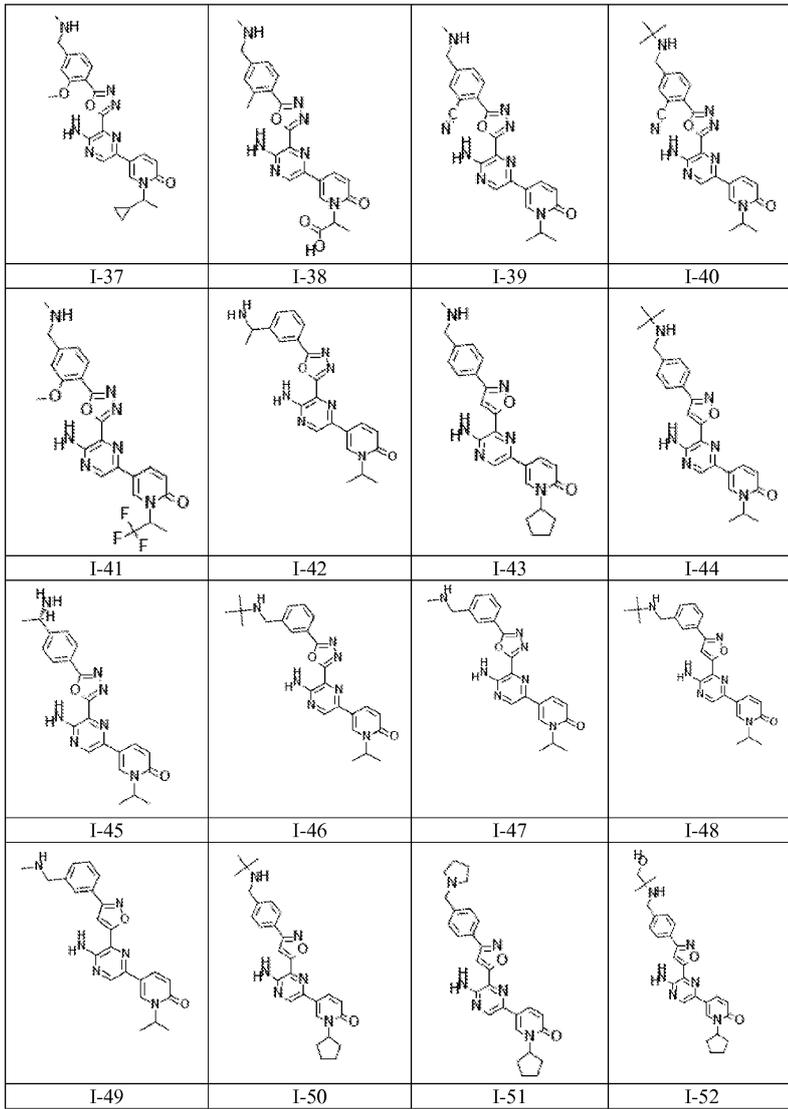
[0104]



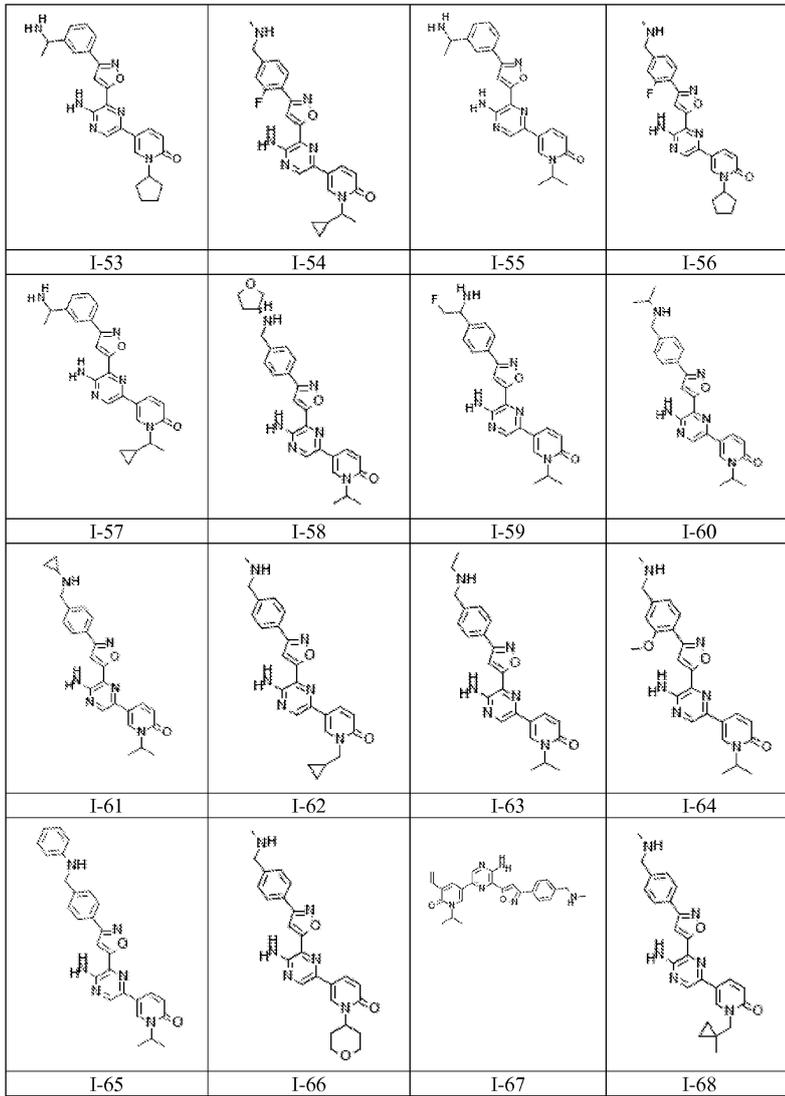
[0105]

			
I-21	I-22	I-23	I-24
			
I-25	I-26	I-27	I-28
			
I-29	I-30	I-31	I-32
			
I-33	I-34	I-35	I-36

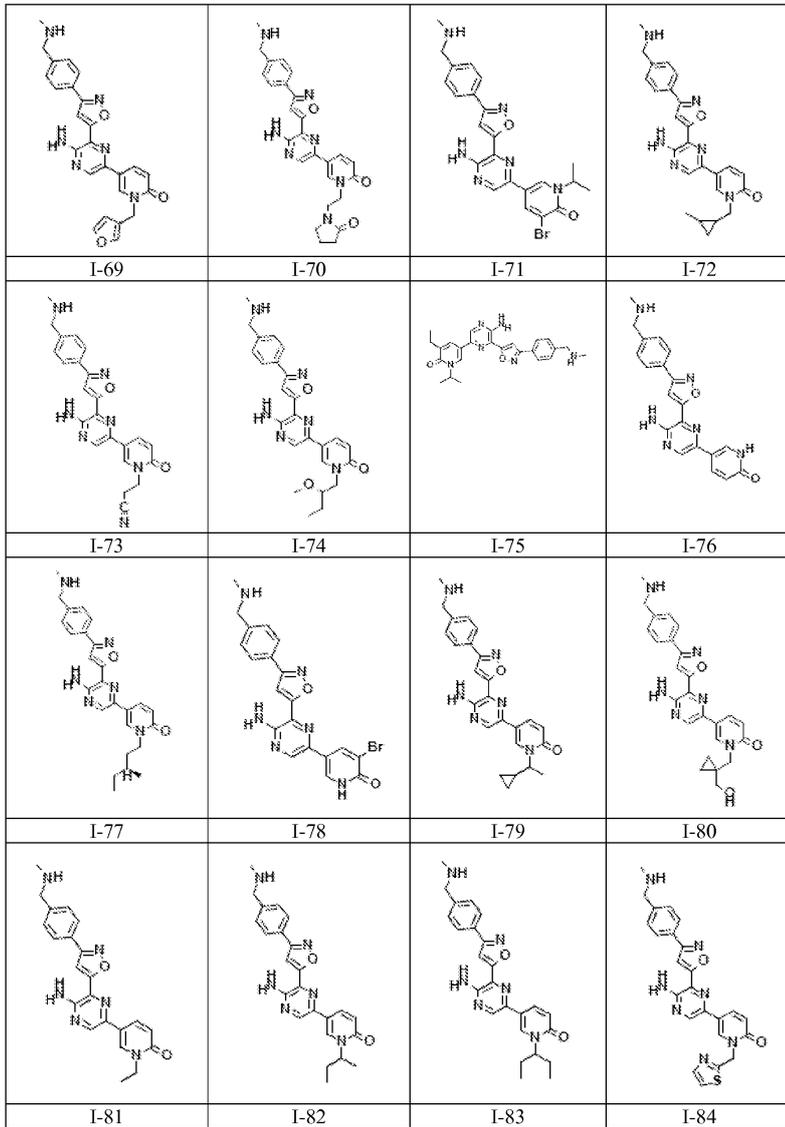
[0106]



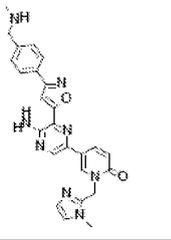
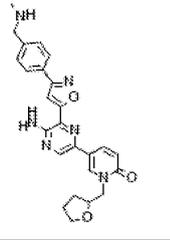
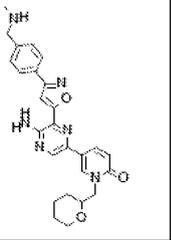
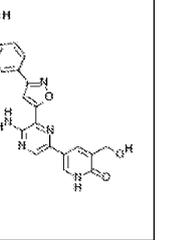
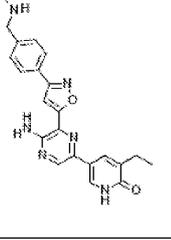
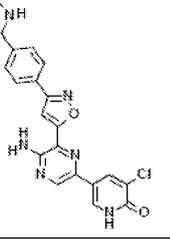
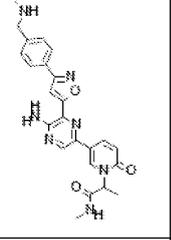
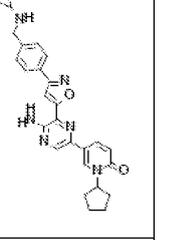
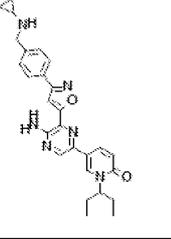
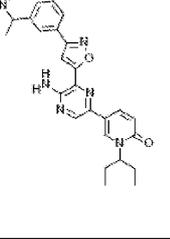
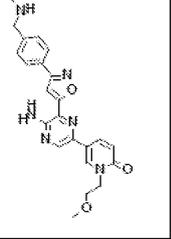
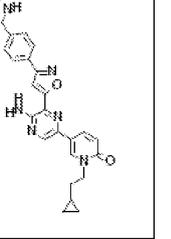
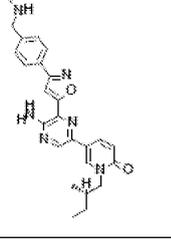
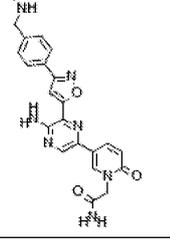
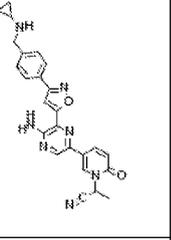
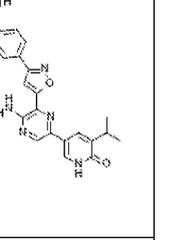
[0107]



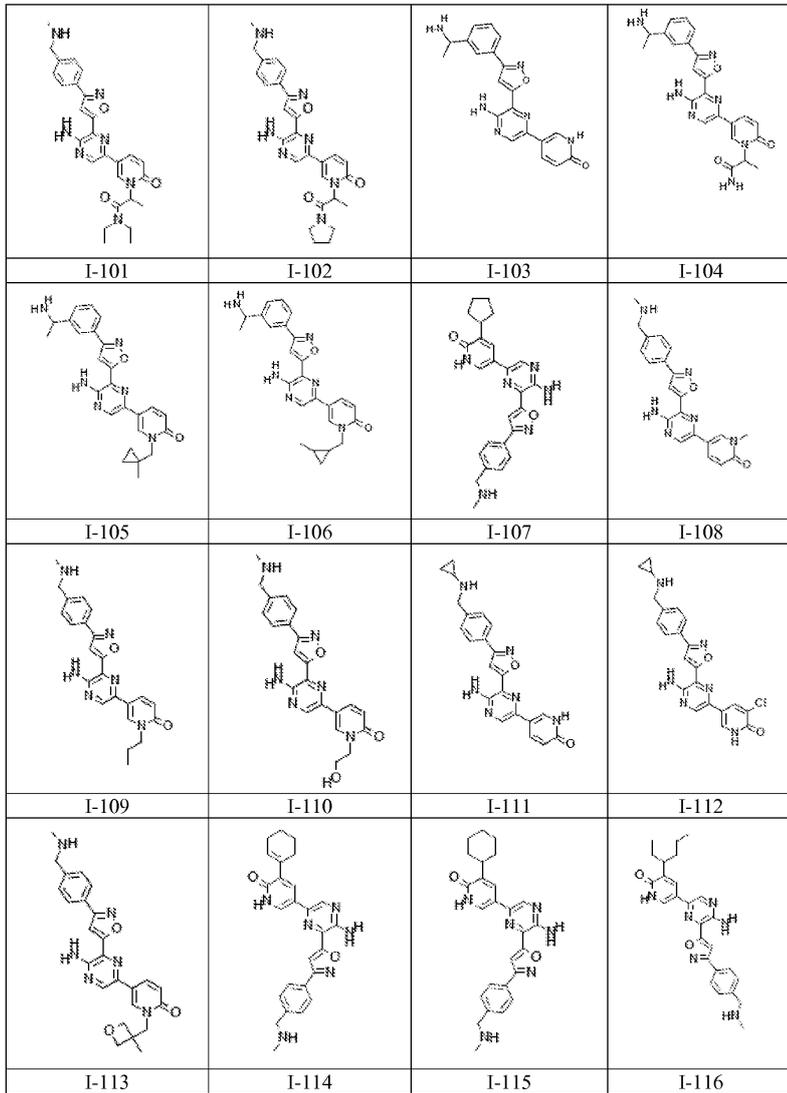
[0108]



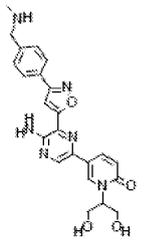
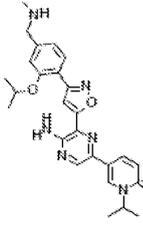
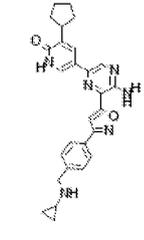
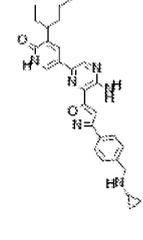
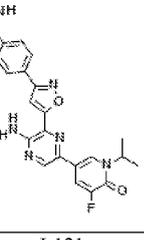
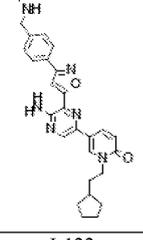
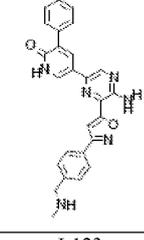
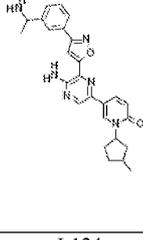
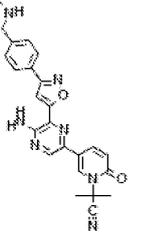
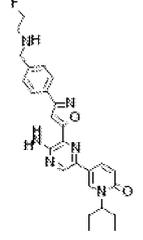
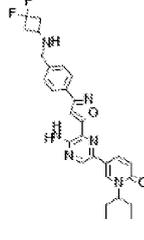
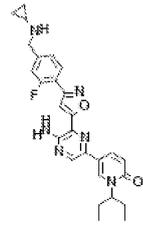
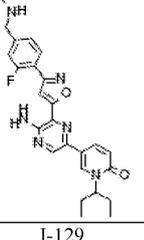
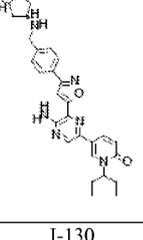
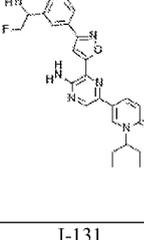
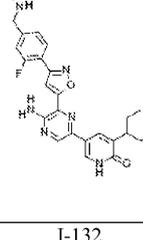
[0109]

			
I-85	I-86	I-87	I-88
			
I-89	I-90	I-91	I-92
			
I-93	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100

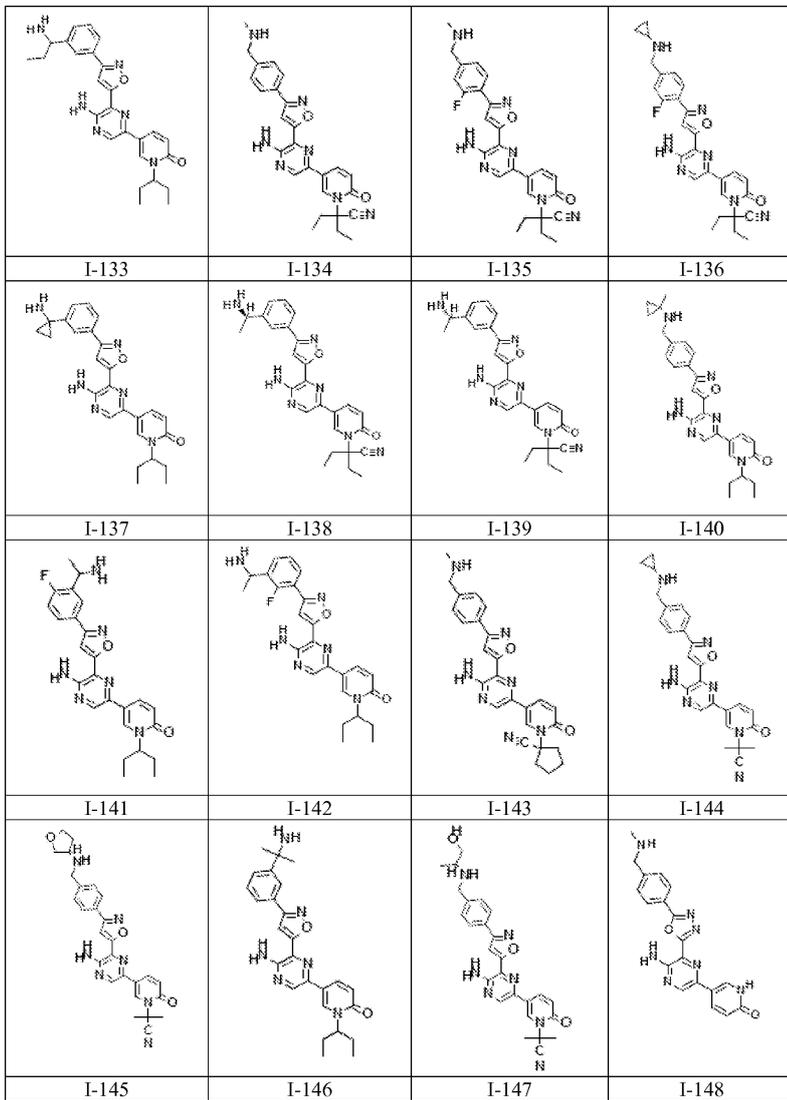
[0110]



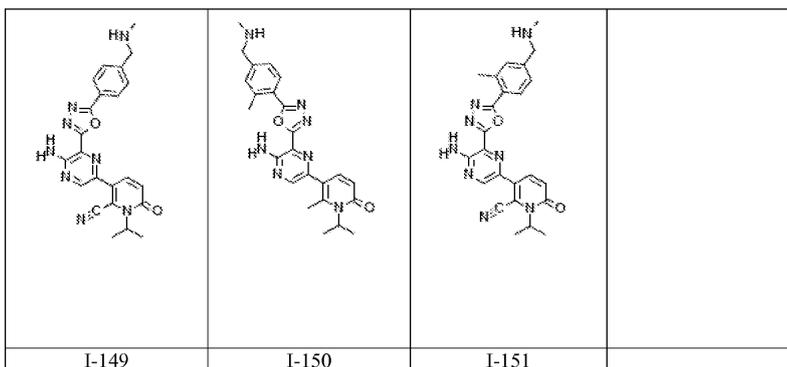
[0111]

			
I-117	I-118	I-119	I-120
			
I-121	I-122	I-123	I-124
			
I-125	I-126	I-127	I-128
			
I-129	I-130	I-131	I-132

[0112]



[0113]



[0114]

[0115]

몇몇 양태에서, 변수들은 상기 표의 화합물을 포함한 본원의 화합물에 나타낸 바와 같다.

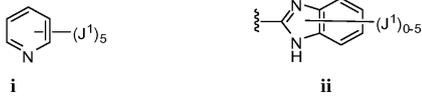
[0116]

본 발명의 화합물은 본원에 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 본원에 기재된 부류(class), 아부류(subclass) 및 화학종(species)에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한 다음의 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표[참조: CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 이의 전문이 본원에 참고로 인용된 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다.

[0117] 본원에 기재된 바와 같이, 원자의 특정된 수 범위는 그 안의 어떠한 정수라도 포함한다. 예를 들면, 1개 내지 4개의 원자를 갖는 그룹은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 원자를 가질 수 있다.

[0118] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 본원에 일반적으로 열거되거나 본 발명의 특별한 부류, 아부류 및 화학종으로 예시되는 바와 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 문구 "임의로 치환된"은 문구 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환 가능하게 사용되는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 붙든지 그렇지 않든지 간에, 주어진 구조에서의 수소 라디칼이 명시된 치환체의 라디칼로 대체됨을 나타낸다. 달리 지시되지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환가능한 위치에 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실행가능한 화합물을 형성하는 것이다.

[0119] 달리 지시되지 않는 한, 환의 중심으로부터 그어진 결합에 의해 연결된 치환체는, 치환체가 환의 어떠한 위치에도 결합될 수 있음을 의미한다. 아래 i의 예에서, 예를 들면, J¹은 피리딘 환 상의 어떠한 위치에도 결합될 수 있다. 바이사이클릭 환의 경우, 환 둘 다를 통해 그어진 결합은 치환체가 바이사이클릭 환의 어떠한 위치로부터도 결합될 수 있음을 나타낸다. 아래 ii의 예에서, 예를 들면, J¹은 5원 환(예를 들면, 질소 원자 상에서) 및 6원 환에 결합될 수 있다.



[0120] 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위해 제조, 검출, 회수, 정제 및 사용에 허용되는 조건에 적용되는 경우에 실질적으로 변하지 않는 화합물을 나타낸다. 몇몇 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실행가능한 화합물은 습기 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건의 부재하에 40°C 이하의 온도에서 적어도 1주일 동안 유지시키는 경우 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나 분자의 나머지에 단일 부착점을 갖는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 직쇄(즉, 비측쇄), 측쇄 또는 사이클릭 탄화수소 쇄를 의미한다.

[0123] 달리 명시되지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 여전히 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 지방족 그룹은 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹일 수 있다. 구체적인 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 2급-부틸, 비닐, n-부테닐, 에틸닐 및 3급-부틸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 지방족 그룹은 또한 사이클릭일 수 있거나, 직쇄 또는 측쇄 및 사이클릭 그룹의 조합을 가질 수 있다. 이러한 유형의 지방족 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, -CH₂-사이클로프로필, CH₂CH₂CH(CH₃)-사이클로헥실을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0124] 용어 "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족은 아니며 분자의 나머지에 단일 부착점을 갖는 모노사이클릭 C₃-C₈ 탄화수소 또는 바이사이클릭 C₈-C₁₂ 탄화수소를 나타내며, 여기서, 상기 바이사이클릭 환 시스템의 임의의 개별 환은 3 내지 7개의 구성원을 갖는다. 지환족 그룹의 예는 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예는 사이클로헥실, 사이클로프로페닐 및 사이클로부틸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 하나 이상의 환 구성원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비-방향족 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 몇몇 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 하나 이상의 환 구성원이 산소, 황, 질소 또는 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자인 3 내지 14개의 환 구성원을 가지며, 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다.

[0126] 헤테로사이클의 예는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트

라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로티오페닐, 3-테트라하이드로티오페닐, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조티올란, 벤조디티안 및 1,3-디하이드로-이미다졸-2-온을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0127] 사이클릭 그룹(예를 들면, 지환족 및 헤테로사이클)은 선형 융합되거나, 브릿징되거나, 스피로사이클릭일 수 있다.

[0128] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 중의 하나 이상을 의미한다(질소, 황, 인 또는 규소의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환가능한 질소, 예를 들면, N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR⁺(N-치환된 피롤리디닐에서와 같이) 포함).

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "불포화된"은 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다. 당업계의 숙련가들에 의해 공지된 바와 같이, 불포화 그룹은 부분 불포화되거나 완전 불포화될 수 있다. 부분 불포화 그룹의 예는 부텐, 사이클로헥센 및 테트라하이드로피리딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 완전 불포화 그룹은 방향족, 반-방향족(anti-aromatic) 또는 비-방향족일 수 있다. 완전 불포화 그룹의 예는 페닐, 사이클로옥타테트라엔, 피리디닐, 티에닐 및 1-메틸피리딘-2(1H)-온을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0130] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자를 통해 부착된, 위에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다.

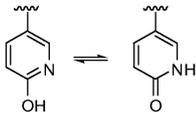
[0131] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라 하나 이상의 할로젠 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 이들 용어는 퍼플루오르화 알킬 그룹, 예를 들면, -CF₃ 및 -CF₂CF₃을 포함한다.

[0132] 용어 "할로젠", "할로" 및 "hal"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0133] 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 큰 잔기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 나타내며, 여기서, 시스템 내의 적어도 하나의 환은 방향족이고, 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0134] 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 큰 잔기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 나타내며, 여기서, 시스템 내의 적어도 하나의 환은 방향족이고, 시스템 내의 적어도 하나의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하며, 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환" 또는 용어 "헤테로방향족"과 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 헤테로아릴 환의 예는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐(예를 들면, 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴(예를 들면, 5-테트라졸릴), 트리아졸릴(예를 들면, 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴(예를 들면, 2-인돌릴), 피라졸릴(예를 들면, 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예를 들면, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 이소퀴놀리닐(예를 들면, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0135] 용어 "헤테로아릴"은 두 개의 상이한 형태들 사이에 평형으로 존재하는 특정 유형의 헤테로아릴 환을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 보다 구체적으로, 예를 들면, 하이드로피리딘 및 피리디논(마찬가지로 하이드록시피리미딘 및 피리미디논)과 같은 화학종은 "헤테로아릴"의 정의 내에 포함되는 것으로 한다.



[0136]

[0137]

본원에서 사용되는 용어 "보호 그룹" 및 "보호성 그룹"은 상호교환 가능하며, 다중 반응 부위를 갖는 화합물에서 하나 이상의 목적하는 관능 그룹을 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 나타낸다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 다음의 특징들 중의 하나 이상, 또는 바람직하게는 전부를 갖는다: a) 관능 그룹에 양호한 수율로 선택적으로 가해져 보호된 기질을 제공하고, b) 하나 이상의 다른 반응성 부위에서 발생하는 반응에 안정하며, c) 재생된 탈보호된 관능 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거가능함. 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 이해되는 바와 같이, 몇몇 경우에, 시약은 화합물 중의 다른 반응성 그룹을 공격하지 않는다. 다른 경우에, 시약은 또한 화합물 중의 다른 반응성 그룹과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌[참조; Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (and other editions of the book)]에 상세하게 기재되어 있으며, 이의 전문이 본원에 참고로 인용되어 있다. 본원에서 사용되는 용어 "질소 보호 그룹"은 다관능성 화합물에서 하나 이상의 목적하는 질소 반응성 부위를 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 나타낸다. 바람직한 질소 보호 그룹은 또한 상기한 보호 그룹에 대해 예시된 특징들을 가지며, 특징의 예시적인 질소 보호 그룹이 또한 문헌[참조; Chapter 7 in Greene, T. W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 상세하게 기재되어 있으며, 이의 전문이 본원에 참고로 인용되어 있다.

[0138]

몇몇 양태에서, 알킬 또는 지방족 쇠의 메틸렌 단위는 임의로 다른 원자 또는 그룹으로 대체된다. 이러한 원자 또는 그룹의 예는 질소, 산소, 황, $-C(O)-$, $-C(=N-CN)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NOR)-$, $-SO-$ 및 $-SO_2-$ 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 원자 또는 그룹은 조합하여 보다 큰 그룹을 형성할 수 있다. 이러한 보다 큰 그룹의 예는 $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$ 및 $-NRSO_2NR-$ 을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 여기서, R은, 예를 들면, H 또는 C_{1-6} 지방족이다. 이들 그룹은 단일 결합, 이중 결합 또는 삼중 결합을 통해 지방족 쇠의 메틸렌 단위에 결합될 수 있음을 이해해야 한다. 이중 결합을 통해 지방족 쇠에 결합되는 임의의 대체물(이 경우 질소 원자)의 예는 $-CH_2CH=N-CH_3$ 일 것이다. 몇몇 경우에, 특히 종단부(terminal end)에서, 임의의 대체물은 삼중 결합을 통해 지방족 그룹에 결합될 수 있다. 이의 한 가지 예는 $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 일 것이다. 이러한 상황에서, 말단 질소는 다른 원자에 결합되지 않음을 이해해야 한다.

[0139]

또한, 용어 "메틸렌 단위"는 또한 측쇄 또는 치환된 메틸렌 단위를 나타낼 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들면, 이소프로필 잔기 $[-CH(CH_3)_2]$ 에서, 먼저 언급된 "메틸렌 단위"를 대체하는 질소 원자(예를 들면, NR)는 디메틸아민 $[-N(CH_3)_2]$ 을 야기할 것이다. 이와 같은 경우에, 당업계의 숙련가는 질소 원자가 이에 결합되는 임의의 추가의 원자를 가지지 않으며, 이 경우 "NR"로부터 "R"이 부재한다는 것을 이해할 것이다.

[0140]

달리 지시되지 않는 한, 임의의 대체는 화학적으로 안정한 화합물을 형성한다. 임의의 대체는 쇠내 및/또는 쇠의 말단 둘 다에서; 즉 부착점 및/또는 또한 종단부 둘 다에서 발생할 수 있다. 두 개의 임의의 대체는 또한 이것이 화학적으로 안정한 화합물을 야기하는 한 쇠내에서 서로에 대해 인접할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 2개의 질소 원자에 의해 임의로 대체되어 $-C-N\equiv N$ 을 형성할 수 있다. 임의의 대체는 또한 쇠에서 모든 탄소 원자를 완전히 대체할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 $-NR-$, $-C(O)-$ 및 $-NR-$ 에 의해 임의로 대체되어 $-NRC(O)NR-$ (우레아)를 형성할 수 있다.

[0141]

달리 지시되지 않는 한, 대체가 종단부에서 발생하는 경우, 대체 원자가 종단부 상의 수소 원자에 결합된다. 예를 들면, $-CH_2CH_2CH_3$ 의 메틸렌 단위가 $-O-$ 로 임의로 대체되는 경우, 생성되는 화합물은 $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$ 또는 $-CH_2CH_2OH$ 일 수 있다. 말단 원자가 임의의 자유 원자가 전자를 함유하지 않는 경우, 종단부(예를 들면, $-CH_2CH_2CH=O$ 또는 $-CH_2CH_2C\equiv N$)에 수소 원자가 필요하지 않음을 이해해야 한다.

[0142]

달리 지시되지 않는 한, 본원에 명시된 구조는 또한 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, 기하이성체, 입체형태 이성체 및 회전이성체) 형태를 포함하고자 한다. 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체 및 (Z) 및 (E) 입체형태 이성체가 본 발명에 포함된다. 당해

기술분야의 숙련가들에게 이해되는 바와 같이, 치환체는 임의의 회전가능한 결합 주위에서 자유롭게 회전할 수

있다. 예를 들면,  로서 도시된 치환체는 또한  를 나타낸다.

[0143] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성체, 기하이성체, 입체형태이성체 및 회전이성체 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0144] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토오토머 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0145] 추가로, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 명시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한(isotopically enriched) 원자의 존재여부에 있어서만 상이한 화합물을 포함하고자 한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부한 탄소로 대체된 것을 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 분석에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0146] 약제학적으로 허용되는 염

[0147] 본 발명의 화합물은 치료를 위해 유리 형태로 존재하거나, 경우에 따라, 약제학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다.

[0148] "약제학적으로 허용되는 염"은, 수용자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 무독성 염을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "이의 억제 활성 대사산물 또는 잔사"는 이의 대사산물 또는 잔사 또한 ATR 단백질 키나제의 억제제임을 의미한다.

[0149] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 버즈 등(S. M. Berge, et al.)은 본원에서 참조로 인용된 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 이러한 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일 반응계내에서 제조될 수 있다. 산 부가염은 1) 유리-염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다.

[0150] 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산으로 형성된 아미노 그룹의 염이거나, 이온 교환법과 같은 당해 기술분야에서 사용된 기타 방법을 사용하여 형성한다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글리콜레이트, 헤미셀페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0151] 염기 부가염은 1) 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨, 리튬 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘 및 칼슘), 암모늄 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 그룹의 4급화를 계획한다. 수 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물이 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다.

[0152] 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 경우에 따라, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페

이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짝이온을 사용하여 형성된, 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 다른 산 및 염기는, 자체로 약제학적으로 허용되지 않더라도, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 산 또는 염기 부가염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0153] 약어

[0154] 다음의 약어들이 사용된다:

[0155] DMSO 디메틸 설폭사이드

[0156] ATP 아데노신 트리포스페이트

[0157] ¹HNMR 양성자 핵자기 공명

[0158] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0159] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[0160] TLC 박층 크로마토그래피

[0161] Rt 체류 시간

[0162] 화합물 용도

[0163] 본 발명의 하나의 측면은 ATR 키나제의 억제제이므로 ATR이 질환, 상태 또는 장애에 관여하는 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 이의 증증도를 감소시키는데 유용한 화합물을 제공한다.

[0164] 본 발명의 또 다른 측면은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애 및 상태의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 이러한 질환은 증식성 또는 과증식성 질환을 포함한다. 증식성 및 과증식성 질환의 예는 암 및 골수증식 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0165] 몇몇 양태에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 용어 "암"은 다음의 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 경구: 구강, 입술, 혀, 입, 인두; 신장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지성 암종(편평 세포 또는 표피양, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도(편평 세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)), 작은 창자 또는 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 큰 창자 또는 대장(선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장직장; 직장, 비뇨생식관: 신장(선암종, 빌름스 종양(Wilm's tumor)[신아세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선종성 종양, 지방종); 간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종, 담도; 뼈: 뼈 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유조직구종, 연골육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(망상 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골유점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종[송과체종], 다형 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 경부(자궁경부 암종, 종양 전(pre-tumor) 자궁경부 형성이상), 난소(난소 암종[장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양(granulosa-thecal cell tumor), 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 난소 생식세포종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도 육종(배아형 횡문근육종), 난관(암종), 유방; 혈액: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식 질환, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군), 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종[악성 림프종] 모발상 세포; 림프구 장애; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평

세포 암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 형성이상 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 케로이드, 건선, 갑상선: 유두 갑상선 암종, 모낭 갑상선 암종, 미분화 갑상선 암, 갑상선 수질 암종, 다발 내분비선종양 타입 2A, 다발 내분비선종양 타입 2B, 가족성 갑상선 수질 암, 크롬친화세포종, 부신경절종; 및 부신: 신경모세포종.

[0166] 따라서, 본원에 제공된 바와 같은 용어 "암 세포(cancerous cell)"는 앞서 확인된 상태들 중의 어느 하나에 걸린 세포를 포함한다. 몇몇 양태에서, 암은 결장직장암, 갑상선암 또는 유방암으로부터 선택된다.

[0167] 용어 "골수증식 장애"는 진성적혈구증가증, 혈소판혈증, 골수섬유증을 포함한 골수화생, 과호산구 증후군, 소아 골수단핵구 백혈병, 진신성 비만 세포 질환 및 조혈 장애, 특히, 급성-골수성 백혈병(AML), 만성-골수성 백혈병(CML), 급성-전골수구성 백혈병(APL) 및 급성 림프성 백혈병(ALL)과 같은 장애를 포함한다.

[0168] 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭

[0169] 본 발명의 화합물 이외에, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭이 또한 본원에 확인된 장애를 치료 또는 예방하기 위해 조성물에 사용될 수 있다.

[0170] 본 발명의 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 유도체로서 존재할 수 있다.

[0171] "약제학적으로 허용되는 유도체"는, 필요로 하는 환자에게 투여시, 달리 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 대사산물 또는 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 부가물 또는 유도체이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 예는 에스테르 및 이러한 에스테르의 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0172] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은, 수용자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타의 유도체 또는 염을 의미한다. 특히 유리한 유도체 또는 프로드럭은, 이러한 화합물을 환자에게 투여하는 경우(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈중으로 보다 쉽게 흡수되게 함으로써) 본 발명의 화합물의 생체이용효율을 증가시키거나, 모 화합물에 비해 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 증진시키는 것이다.

[0173] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 프로드럭은 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 설포네이트 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0174] 약제학적 조성물

[0175] 본 발명은 또한 ATR 키나제의 억제제로서 유용한 화합물 및 조성물을 제공한다.

[0176] 본 발명의 하나의 측면은, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 화합물을 포함하고 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 임의로 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제공한다.

[0177] 본원에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 목적하는 특정 투여형에 적합한, 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 기타의 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 운할제 등을 포함한다. 문헌[참조; Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 기재되어 있다. 예를 들면, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 작용을 생성하거나 달리 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 기타 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써, 어떠한 통상의 담체 매질이 본 발명의 화합물과 비혼화성인 경우를 제외하고는, 이의 사용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0178] 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇가지 예는 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 양모지, 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를

들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 트라가칸트 분말; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실유; 잇꽃유; 호마유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 이러한 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로젠-비함유 수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충 용액 뿐만 아니라 다른 무독성 상용성 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 피복제, 감미료, 풍미제 및 향료, 보존제 및 산화방지제 또한 제형업자의 판단에 따라, 조성물에 존재할 수 있다.

[0179] 병용요법

[0180] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 추가의 치료제를 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 추가의 치료제의 순차적 투여 또는 공동투여를 포함한다.

[0181] 몇몇 양태에서, 상기 추가의 치료제는 항암제이다. 또 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 DNA-손상 인자이다. 또 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 방사선 요법, 화학요법, 또는 방사선요법이나 화학요법과 함께 통상적으로 사용되는 기타의 제제, 예를 들면, 방사선감작제 및 화학감작제로부터 선택된다.

[0182] 당업계의 숙련가들에 의해 공지된 바와 같이, 방사선감작제는 방사선요법과 함께 사용될 수 있는 제제이다. 방사선감작제는 암 세포가 방사선요법에 대해 더욱 민감하도록 만들거나, 방사선요법과 상승적으로 작용하여 개선된 상승 효과를 제공하거나, 방사선 요법에 부가적으로 작용하거나, 방사선 요법에 의해 야기되는 손상으로부터 주변의 건강한 세포를 보호함을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 각종 상이한 방식으로 작용한다. 마찬가지로 화학감작제는 화학요법과 함께 사용될 수 있는 제제이다. 유사하게, 화학감작제는 암 세포가 화학요법에 대해 더욱 민감하도록 만들거나, 화학요법과 상승적으로 작용하여 개선된 상승 효과를 제공하거나, 화학요법에 부가적으로 작용하거나, 화학요법에 의해 야기되는 손상으로부터 주변의 건강한 세포를 보호함을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 각종 상이한 방식으로 작용한다.

[0183] 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 DNA-손상 인자의 예는 백금착체 항암제(Platinating agent), 예를 들면, 카보플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴 및 기타의 유도체; 토포 I 억제제, 예를 들면, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 기타의 유도체; 항대사물질, 예를 들면, 엽산 계열(메토틱렉세이트, 페메트렉세드 및 관련물); 퓨린 길항제 및 피리미딘 길항제(티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 시타라빈, 겐시타빈, 6-머캅토피린, 5-플루오로우라실(5FU) 및 관련물); 알킬화제, 예를 들면, 질소 머스타드(사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 메클로레타민, 이포스파미드 및 관련물); 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴); 트리아젠(다카르바진, 테모졸로미드); 알킬 설포네이트(예를 들면, 부설판); 프로카르바진 및 아지리딘; 항생제, 예를 들면, 하이드록시우레아, 안트라사이클린(독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 기타의 유도체); 안트라센디온(미톡산트론 및 관련물); 스트렙토마이세스 계열(블레오마이신, 미토마이신 C, 악티노마이신); 및 자외선 광을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0184] 본 발명의 제제와 함께 사용될 수 있는 또 다른 치료법 또는 항암제는 수술, 방사선요법(몇 가지 예를 들어 언급하자면, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법(brachytherapy) 및 전신 방사선 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제(몇 가지 언급하자면, 인터페론, 인터루킨 및 종양 괴사 인자(TNF)), 온열요법 및 한냉요법, 임의의 부작용을 약화시키는 제제(예를 들면, 진통제), 및 본원에 열거된 DNA 손상 인자, 방추체 독(빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀), 포도필로톡신(에토포사이드, 이리노테칸, 토포테칸), 니트로소우레아(카르무스틴, 로무스틴), 무기 이온(시스플라틴, 카보플라틴), 효소(아스파라기나제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤라이드, 플루타미드 및 메게스트롤)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타의 승인된 화학요법 약물, 글리벡™, 아드리아마이신, 텍사메타손 및 사이클로포스파미드를 포함한다.

[0185] 본 발명의 화합물은 또한 다음의 치료제 중의 어느 것과 함께 암을 치료하는데 유용할 수 있다: 아바렐릭스(Plenaxis depot®); 알데스류킨(Prokine®); 알데스류킨(Proleukin®); 알렘투주마브(Campath®); 알리트레티노인(Panretin®); 알로푸리놀(Zyloprim®); 알트레타민(Hexalen®); 아미포스틴(Ethyol®); 아나스트로졸(Arimidex®); 삼산화비소(Trisenox®); 아스파라기나제(Elspar®); 아자시티딘(Vidaza®); 베바쿠지마브(Avastin®); 백사

로텐 캡슐(Targretin[®]); 백사로텐 겔(Targretin[®]); 블레오마이신(Blenoxane[®]); 보르테조미브(Velcade[®]); 정맥내 부설판(Busulfex[®]); 경구용 부설판(Myleran[®]); 칼루스테론(Methosarb[®]); 카페시타빈(Xeloda[®]); 카르보플라틴(Paraplatin[®]); 카르무스틴(BCNU[®], BiCNU[®]); 카르무스틴(Gliadel[®]); 폴리페프로산 20 임플란트를 갖는 카르무스틴(Gliadel Wafer[®]); 셀레록시브(Celebrex[®]); 세톡시맵(Erbitux[®]); 클로람부실(Leukeran[®]); 시스플라틴(Platinol[®]); 클라드리빈(Leustatin[®], 2-CdA[®]); 클로파라빈(Clolar[®]); 사이클로포스파미드(Cytoxan[®], Neosar[®]); 사이클로포스파미드(Cytoxan Injection[®]); 사이클로포스파미드(Cytoxan Tablet[®]); 시타라빈(Cytosar-U[®]); 리포좀성 시타라빈(DepoCyt[®]); 다카르바진(DTIC-Dome[®]); 닥티노마이신, 악티노마이신 D(Cosmegen[®]); 다르베포에틴 알파(Aranesp[®]); 리포좀성 다우노루비신(DanuoXome[®]); 다우노루비신, 다우노마이신(Daunorubicin[®]); 다우노루비신, 다우노마이신(Cerubidine[®]); 테닐류킨 디프티톡스(Ontak[®]); 텍스라족산(Zincard[®]); 독세탁셀(Taxotere[®]); 독소루비신(Adriamycin PFS[®]); 독소루비신(Adriamycin[®], Rubex[®]); 독소루비신(Adriamycin PFS Injection[®]); 리포좀성 독소루비신(Doxil[®]); 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone[®]); 드로모스타놀론 프로피오네이트(masterone injection[®]); 엘리엇의 B 용액(Elliott's B Solution[®]); 에피루비신(Ellence[®]); 에포에틴 알파(epogen[®]); 에를로티닙(Tarceva[®]); 에스트라무스틴(Emcyt[®]); 에토포사이드 포스페이트(Etopophos[®]); 에토포사이드, VP-16(Vepesid[®]); 엑세메스탄(Aromasin[®]); 필그라스티프(Neupogen[®]); 플록수리딘(동맥내)(FUDR[®]); 플루다라빈(Fludara[®]); 플루오로우라실, 5-FU(Adrucil[®]); 플베스트란트(Faslodex[®]); 게피티닙(Iressa[®]); 겐시타빈(Gemzar[®]); 겐투주마브 오조가미신(Mylotarg[®]); 고세렐린 아세테이트(Zoladex Implant[®]); 고세렐린 아세테이트(Zoladex[®]); 히스트렐린 아세테이트(Histrelin implant[®]); 하이드록시우레아(Hydraea[®]); 이브리투모맵 티옥세탄(Zevalin[®]); 이다루비신(Idamycin[®]); 이포스파미드(IFEX[®]); 이마티닙 메실레이트(Gleevec[®]); 인터페론 알파 2a(Roferon A[®]); 인터페론 알파-2b(Intron A[®]); 이리노테칸(Camptosar[®]); 레날리도마이드(Revlimid[®]); 레트로졸(Femara[®]); 류코보린(Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); 류프롤리드 아세테이트(Eligard[®]); 레바미솔(Ergamisol[®]); 로무스틴, CCNU(CeeBU[®]); 메클로레타민, 질소 머스타드(Mustargen[®]); 메게스트롤 아세테이트(Megace[®]); 멜팔란, L-PAM(Alkeran[®]); 머캅토피린, 6-MP(Purinethol[®]); 메스나(Mesnex[®]); 메스나(Mesnex tabs[®]); 메토트렉세이트(Methotrexate[®]); 메톡살렌(Uvadex[®]); 미토마이신 C(Mutamycin[®]); 미토탄(Lysodren[®]); 미톡산트론(Novantrone[®]); 난드롤론 펜프로피오네이트(Durabolin-50[®]); 넬라라빈(Arranon[®]); 노페투모맵(Verluma[®]); 오프렐메킨(Neumega[®]); 옥살리플라틴(Eloxatin[®]); 파클리탁셀(Paxene[®]); 파클리탁셀(Taxol[®]); 파클리탁셀 단백질-결합 입자(Abraxane[®]); 팔리페르민(Kepivance[®]); 파미드로네이트(Aredia[®]); 페가데마스(Adagen(Pegademase Bovine)[®]); 페가스파가제(Oncaspar[®]); 페그필그라스티프(Neulasta[®]); 페메트렉세드 이나트륨(Alimta[®]); 펜토스타틴(Nipent[®]); 피포브로만(Vercyte[®]); 폴리카마이신, 미트라마이신(Mithracin[®]); 포르피머 나트륨(Photofrin[®]); 프로카르바진(Matulane[®]); 퀴나크린(Atabrine[®]); 라스부리카제(Elitek[®]); 리톡시맵(Rituxan[®]); 사르그라모스탐(Leukine[®]); 사르그라모스탐(Prokine[®]); 소라페닙(Nexavar[®]); 스트렙토조신(Zanosar[®]); 수니티닙 말레에이트(Sutent[®]); 탈크(Sclerosol[®]); 타목시펜(Nolvadex[®]); 테모졸로마이드(Temodar[®]); 테니포사이드, VM-26(Vumon[®]); 테스톨락톤(Teslac[®]); 티오구아닌, 6-TG(Thioguanine[®]); 티오테파(Thioplex[®]); 토포데칸(Hycamtin[®]); 토레미펜(Fareston[®]); 토시투모맵(Bexxar[®]); 토시투모맵/I-131 토시투모맵(Bexxar[®]); 트라스투주맵(Herceptin[®]); 트레티노인, ATRA(Vesanoid[®]); 우라실 무스타드(Uracil Mustard Capsules[®]); 발루비신(Valstar[®]); 빈블라스틴(Velban[®]); 빈크리스틴(Oncovin[®]); 비노렐빈(Navelbine[®]); 졸레드로네이트(Zometa[®]) 및 보리노스타트(Zolinza[®]).

[0186] 업데이트된 암 치료법의 포괄적인 논의에 대해서는 다음을 참조하며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 인용되어

있다[참조; <http://www.nci.nih.gov/>, a list of the FDA approved oncology drugs at <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, and The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999].

- [0187] 대상체에 투여하기 위한 조성물
- [0188] ATR 키나제 억제제 또는 이의 약제학적 염은 동물 또는 사람에게 투여하기 위해 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 ATR 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 이들 약제학적 조성물이 본 발명의 또 다른 양태이다.
- [0189] 치료를 위해 필요한 화합물의 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화된다. 본원에서 사용되는 표현 "투여 단위 형태"는 치료하고자 하는 환자에 적합한 제제의 물리적 이산 단위를 나타낸다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 합당한 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정됨을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체를 위한 구체적인 유효량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설률; 치료의 지속기간; 사용되는 특정 화합물과 함께 또는 동시에 사용되는 약물 및 의학 분야에서 널리 공지된 기타의 인자를 포함한 각종 인자에 따라 좌우될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0190] 몇몇 양태에서, 이들 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 임의로 추가로 포함한다. 예를 들면, 화학치료제 또는 기타의 항증식제를 본 발명의 화합물과 병용하여 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다. 이러한 조성물과 병용할 수 있는 공지된 제제의 예가 위에서 "병용 요법" 부분에서 및 또한 명세서 전반에 걸쳐 열거되어 있다. 몇몇 양태는 조합된 제제의 동시, 별도 또는 연속 사용을 제공한다.
- [0191] 투여 방식 및 투여형
- [0192] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 사람 및 기타 동물에게 경구, 직장내, 비경구, 수조내, 질내, 복막내, 국소(분말, 연고 또는 점적제로서), 구강, 경구 또는 비용 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위해 1일당 대상체 체중 1kg당 약 0.01mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg의 용량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.
- [0193] 경구 투여용 액체 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여형은 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 호마유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0194] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비휘발 및 용매에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들면, 올레산이 주사용 제제에 사용된다.
- [0195] 주사용 제형은, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시켜 멸균시킬 수 있다.
- [0196] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 종종 피하 또는 근육내 주입으로부터 화합물의 흡수를 지연시키는

것이 바람직할 수 있다. 이는 수용해도가 불량한 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 이때 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 좌우되며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정형에 따라 좌우될 수 있다. 또는, 비경구적으로 투여되는 화합물 형태의 지연 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포트(depot) 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중의 화합물의 마이크로캡슐(microcapsule) 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포트 주사용 제형은 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전에 포획시킴으로써 제조된다.

[0197] 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서는 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 좌계 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌계이다.

[0198] 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0199] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 장용제피 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 기타의 피막과 같은 피막 및 셀을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0200] 활성 화합물은 또한 앞서 주지한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 장용제피, 방출 제어 피막 및 약제학적 제형화 분야에서 널리 공지된 기타 피막과 같은 피막 및 셀을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 전분과 함께 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 통상의 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들면, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로즈를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0201] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 연고제, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 산제, 용제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 필요한 경우 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 또한, 안과용 제형, 점안액(eardrop) 및 점안액이 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 체내에 제어 전달하는 추가 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여형은 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시켜 제조할 수 있다. 또한, 흡수 촉진제를 사용하여 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

[0202] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 비내, 구강, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 조성

물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.

- [0203] 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁제일 수 있다. 이러한 현탁제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 약제학적으로 허용되는 천연 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화 버전에서와 같이 주사용 제제에서 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로즈 또는 에멀전 및 현탁제를 포함한 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈(Tweens), 스펠(Spans) 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타의 투여형의 제조에서 통상적으로 사용되는 기타의 유화제 또는 생체이용률 증진제가 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0204] 본 발명의 약제학적 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁제 또는 용제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 경구 허용가능한 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제가 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 요구되는 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 경우에 따라, 특정 감미제, 방향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0205] 또는, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 제제를 실온에서 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0206] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하여 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- [0207] 하부 장관을 위한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장제 제형으로 수행될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0208] 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또는, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0209] 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 pH 조절된 등장성 멸균 염수 중의 미분된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 벤질알코올 클로라이드와 같은 방부제를 갖거나 갖지 않는 pH 조절된 등장성 멸균 염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 또는, 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0210] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형화 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오르화 탄소 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0211] 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 단백질 키나제 억제제의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 0.01 - 100mg/kg 체중/일 투여량의 억제제가 이러한 조성물을 제공받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0212] 임의의 특정 환자를 위한 구체적인 투여량 및 치료 섭생은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용 및 치료 담당의 판단과 치료되는 특정 질환의 중증도를

포함한 각종 인자에 따라 좌우될 것임을 또한 이해해야 한다. 억제제의 양은 또한 조성물 중의 특정 화합물에 따라 좌우될 것이다.

[0213] 다른 제제와의 투여

[0214] 치료 또는 예방하고자 하는 특정 단백질 키나제-매개된 상태에 따라, 상기 상태를 치료 또는 예방하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 약물을 본 발명의 화합물과 함께 투여할 수 있다.

[0215] 이러한 추가의 제제는 단백질 키나제 억제제-함유 화합물 또는 조성물로부터 별도로, 다중 투여 섭생의 일부로서 투여될 수 있다. 또는, 이러한 제제는 단일 투여형의 일부일 수 있고, 단일 조성물에서 단백질 키나제 억제제와 함께 혼합될 수 있다.

[0216] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 항암제의 순차적 투여 또는 공동투여를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 상기 항암제는 백금착제 항암제, 예를 들면, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴 또는 사트라플라틴 및 기타의 유도제; 토포 I 억제제, 예를 들면, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 기타의 유도제; 항대사물질, 예를 들면, 엽산 계열(메토타렉세이트, 페메트렉세드 및 관련물); 퓨린 계열(티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 6-머캅토피린 및 관련물); 피리미딘 계열(시타라빈, 겐시타빈, 5-플루오로우라실 및 관련물); 알킬화제, 예를 들면, 질소 머스타드(사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 메클로레타민, 이포스파미드 및 관련물); 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴); 트리아젠(다카르바진, 테모졸로미드); 알킬 설포네이트(예를 들면, 부셀판); 프로카르바진 및 아지리딘; 항생제, 예를 들면, 하이드록시우레아; 안트라사이클린(독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 기타의 유도제); 안트라센디온(미톡산트론 및 관련물); 스트렙토마이세스 계열(블레오마이신, 미토마이신 C, 악티노마이신); 및 자외선 광으로부터 선택된다.

[0217] 생물학적 샘플

[0218] ATR 키나제의 억제제로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 생물학적 샘플에서 유용하다. 본 발명의 하나의 측면은 생물학적 샘플을 본원에 기술된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시킴을 포함하여, 생물학적 샘플에서 ATR 키나제 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양액 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 눈물 또는 기타의 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 시험관내 또는 생체외 샘플을 의미한다. 용어 "본원에 기재된 화합물"은 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0219] 생물학적 샘플에서의 ATR 키나제 활성의 억제는 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 수혈, 기관-이식 및 생물학적 표본 저장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0220] 단백질 키나제의 연구

[0221] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 및 병리학적인 현상에 있어서의 단백질 키나제의 연구; 이러한 단백질 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호전달 경로의 연구; 및 신규한 단백질 키나제 억제제의 비교 평가에 관한 것이다. 이러한 용도의 예는 효소 분석 및 세포계 분석과 같은 생물학적 분석을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0222] 단백질 키나제 억제제로서의 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 분석될 수 있다. 시험관내 분석은 키나제 활성 또는 활성화된 키나제의 ATPase 활성의 억제를 측정하는 분석을 포함한다. 대안적인 시험관내 분석은 억제제가 단백질 키나제에 결합하는 능력을 정량하며, 결합 전에 억제제를 방사선표지하고, 억제제/키나제 복합체를 분리하며, 방사표지된 결합물의 양을 측정함으로써 또는 신규한 억제제를 공지된 방사리간드에 결합된 키나제와 함께 항온처리하는 경쟁 실험을 실시함으로써 측정될 수 있다. ATR의 억제제로서 본 발명에서 사용되는 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건은 아래 실시예에 기재되어 있다.

[0223] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기술된 화합물을 ATR 키나제와 접촉시켜 효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0224] 치료방법

[0225] 하나의 측면에서, 본 발명은 ATR 키나제가 질환 상태에 관여하는 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 효소 활성의 억제가 질환의 치료에 관여하는 ATR 키나제 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 ATR 키나제에 결합함으로써 효소 활성을 억제하는 화합물로 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면은 ATR 키나제 억제제로 ATR 키나제의 효소 활성을 억제시킴으로써 키나제 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0226] 본 발명의 하나의 측면은 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 ATR 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 증식성 및 과증식성 질환으로부터 선택된 상태, 예를 들면, 암을 치료 또는 예방하는데 사용된다.

[0227] 본 발명의 또 다른 측면은 유효량의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 증식성 또는 과증식성 질환의 치료, 예방 또는 이의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하여, 증식성 또는 과증식성 질환을 치료, 예방하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 상기 대상체는 환자이다. 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0228] 몇몇 양태에서, 상기 방법은 암을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 몇몇 양태에서, 상기 방법은 고형 종양을 갖는 유형의 암을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 또 다른 양태에서, 상기 암은 다음의 암으로부터 선택된다: **경구:** 구강, 입술, 혀, 입, 인두; **십장:** 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; **폐:** 기관지성 암종(편평 세포 또는 표피양, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; **위장:** 식도(편평 세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 작은 창자 또는 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 큰 창자 또는 대장(선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장직장; **직장, 비노생식관:** 신장(선암종, 빌름스 종양[신아세포종], 림프종), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선종성 종양, 지방종); **간:** 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종, 담도; **뼈:** 뼈 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(망상 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골유점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; **신경계:** 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종[송과체종], 다형 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); **부인과:** 자궁(자궁내막 암종), 경부(자궁경부 암종, 종양 전 자궁경부 형성이상), 난소(난소 암종[장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 난소생식세포종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도 육종(배아형 횡문근육종), 난관(암종), 유방; **피부:** 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 형성이상 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선, **갑상선:** 유두 갑상선 암종, 모낭 갑상선 암종, 미분화 갑상선 암, 갑상선 수질 암종, 다발 내분비선종양 타입 2A, 다발 내분비선종양 타입 2B, 가족성 갑상선 수질 암, 크롬친화세포종, 부신경절종; 및 **부신:** 신경모세포종.

[0229] 몇몇 양태에서, 암은 본원에 기재된 암으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 상기 암은 폐암, 두경부암, 췌장암, 위암 또는 뇌암이다.

[0230] 특정 양태에서, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 상기 질환을 치료하기 위해 효과적인 양이다. 화합물 및 조성물은, 본 발명의 방법에 따라, 상기 질환을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0231] 하나의 측면은 본원에 기재된 바와 같이 본원에 기재된 화합물을 투여함을 포함하여, 환자에서 ATR을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태는 본원에 기재된 화합물(여기서, 변수들은 본원에 정의된 바와 같다)을 환자에게 투여함을 포함하여, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0232] 몇몇 양태는 DNA-손상 인자로부터 선택된 추가의 치료제를 상기 환자에게 투여함을 포함하며; 여기서, 상기 추

가의 치료제는 치료되는 질환에 적합하고; 상기 추가의 치료제는 단일 투여형으로서 상기 화합물과 함께 투여되거나 다중 투여형의 일부로서 상기 화합물과 별도로 투여된다.

- [0233] 몇몇 양태에서, 상기 DNA-손상 인자는 이온화 방사선, 방사능유사 네오키노스타틴, 백금착체 항암제, 토포 I 억제제, 토포 II 억제제, 항대사물질, 알킬화제, 알킬 설포네이트, 항대사물질 또는 항생제로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 상기 DNA-손상 인자는 이온화 방사선, 백금착체 항암제, 토포 I 억제제, 토포 II 억제제 또는 항생제로부터 선택된다.
- [0234] 백금착체 항암제의 예는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴 및 기타의 유도체를 포함한다. 또 다른 백금착체 항암제는 로바플라틴 및 트리플라틴을 포함한다. 또 다른 백금착체 항암제는 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, 프로린다 및 아로플라틴을 포함한다.
- [0235] 토포 I 억제제의 예는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 기타의 유도체를 포함한다. 또 다른 토포 I 억제제는 벨로테칸을 포함한다.
- [0236] 토포 II 억제제의 예는 에토포시드, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포시드를 포함한다.
- [0237] 항대사물질의 예는 엽산 계열, 퓨린 계열(퓨린 길항제) 또는 피리미딘 계열(피리미딘 길항제)의 구성원을 포함한다. 엽산 계열의 예는 메토틱렉세이트, 페메트렉세드 및 관련물을 포함하고; 퓨린 계열의 예는 티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 6-머캅토피린 및 관련물을 포함하며, 피리미딘 계열의 예는 시타라빈, 겐시타빈, 5-플루오로우라실(5FU) 및 관련물을 포함한다.
- [0238] 항대사물질의 몇 가지 다른 구체적인 예는 아미노프테린, 메토틱렉세이트, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토피린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카르모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 겐시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아를 포함한다.
- [0239] 알킬화제의 예는 질소 머스타드, 트리아젠, 알킬 설포네이트, 프로카르바진 및 아지리딘을 포함한다. 질소 머스타드의 예는 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실 및 관련물을 포함하고; 니트로소우레아의 예는 카르무스틴을 포함하며; 트리아젠의 예는 다카르바진 및 테모졸로미드를 포함하고; 알킬 설포네이트의 예는 부셀판을 포함한다.
- [0240] 알킬화제의 다른 구체적인 예는 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부셀판, 만노셀판, 트레오셀판, 카르보쿠온, 티오TEPA, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카르바진, 다카르바진, 테모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 플리카마이신을 포함한다.
- [0241] 항생제의 예는 미토마이신, 하이드록시우레아; 안트라사이클린, 안트라센디온, 스트렙토마이세스 계열을 포함한다. 안트라사이클린의 예는 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 기타의 유도체를 포함하고; 안트라센디온의 예는 미톡산트론 및 관련물을 포함하며; 스트렙토마이세스 계열의 예는 블레오마이신, 미토마이신 C 및 악티노마이신을 포함한다.
- [0242] 특정 양태에서, 상기 백금착체 항암제는 시스플라틴 또는 옥살리플라틴이고; 상기 토포 I 억제제는 캄프토테신이고; 상기 토포 II 억제제는 에토포시드이고; 상기 항생제는 미토마이신이다. 또 다른 양태에서, 상기 백금착체 항암제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴 또는 사트라플라틴으로부터 선택되고; 상기 토포 I 억제제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸으로부터 선택되며; 상기 토포 II 억제제는 에토포시드로부터 선택되고; 상기 항대사물질은 엽산 계열, 퓨린 계열 또는 피리미딘 계열의 구성원으로부터 선택되며; 상기 알킬화제는 질소 머스타드, 니트로소우레아, 트리아젠, 알킬 설포네이트, 프로카르바진 또는 아지리딘으로부터 선택되고; 상기 항생제는 하이드록시우레아, 안트라사이클린, 안트라센디온 또는 스트렙토마이세스 계열로부터 선택된다.
- [0243] 또 다른 양태는 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여, 암 세포에서 세포사를 촉진시키는 방법을 제공한다.
- [0244] 또 다른 양태는 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여, 암 세포에서 DNA 손상의 세포 복구를 방해하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여, 암 세포에서 DNA 손상에 의해 야기되는 세포 복구를 방

해하는 방법을 제공한다.

[0245] 또 다른 양태는 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여, DNA 손상 인자에 세포를 감작시키는 방법을 제공한다.

[0246] 몇몇 양태에서, 당해 방법은 ATM 신호전달 캐스케이드에 결함을 갖는 암 세포에서 사용된다. 몇몇 양태에서, 상기 결함은 다음 중의 하나 이상의 변경된 발현 또는 활성이다: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 또는 H2AX. 또 다른 양태에서, 상기 세포는 DNA 손상 종양유전자를 발현시키는 암 세포이다. 몇몇 양태에서, 상기 암 세포는 다음 중의 하나 이상의 변경된 발현 또는 활성을 갖는다: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, 사이클린 E, 사이클린 A 및 Rb.

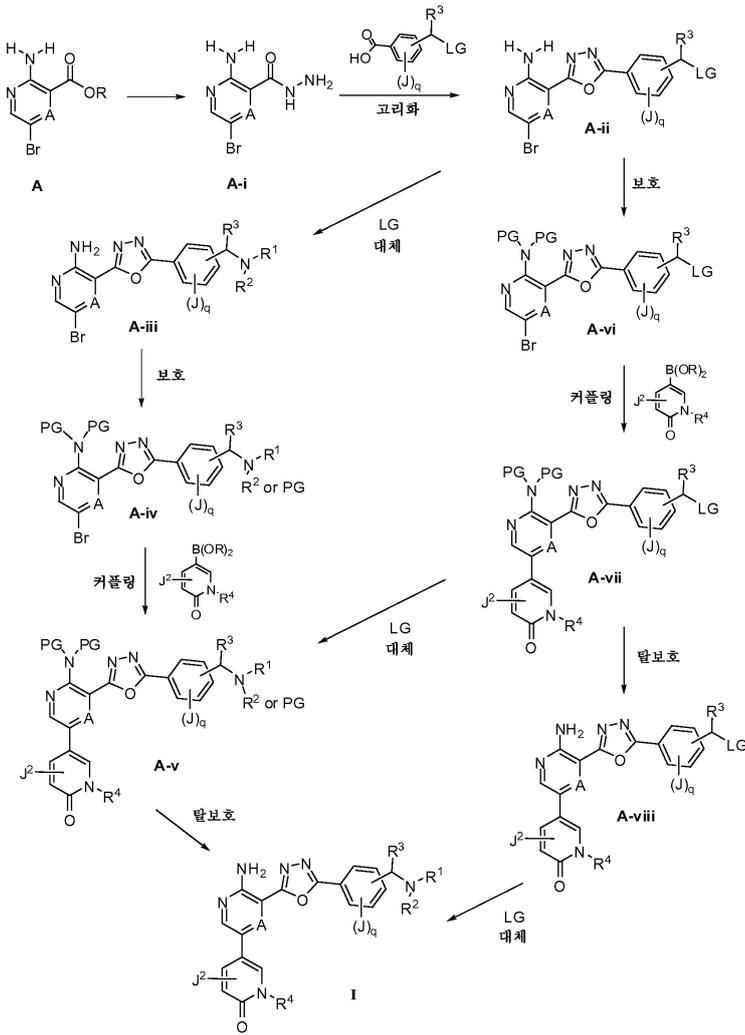
[0247] 또 다른 양태는 방사선감작제 또는 화학감작제로서의 본원에 기재된 화합물의 용도를 제공한다.

[0248] 또 다른 양태는 암을 치료하기 위한 단일 제제(단일요법)로서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 몇몇 양태에서, 화학식 I의 화합물은 DNA-손상 반응(DDR) 결함을 지닌 암을 갖는 환자를 치료하는데 사용된다. 또 다른 양태에서, 상기 결함은 ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 또는 H2AX의 돌연변이 또는 결손이다.

[0249] 반응식 및 실시예

[0250] 본 발명의 화합물은 당업계의 통상의 숙련가들에게 일반적으로 공지된 단계들을 사용하여 명세서에 비추어 제조될 수 있다. 이들 화합물은 LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광법) 및 NMR(핵 자기 공명)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 공지된 방법으로 분석할 수 있다. 하기의 일반적인 반응식 및 실시예는 본 발명의 화합물을 어떻게 제조하는지를 예시한다. 실시예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. ¹H-NMR 스펙트럼은 Bruker DPX 400 기기를 사용하여 400MHz에서 기록하였다. 질량 분광법 샘플은 전자분무 이온화와 단일 MS 모드로 작동하는 MicroMass Quattro Micro 질량 분석계에서 분석하였다.

[0251] [반응식 A-1]



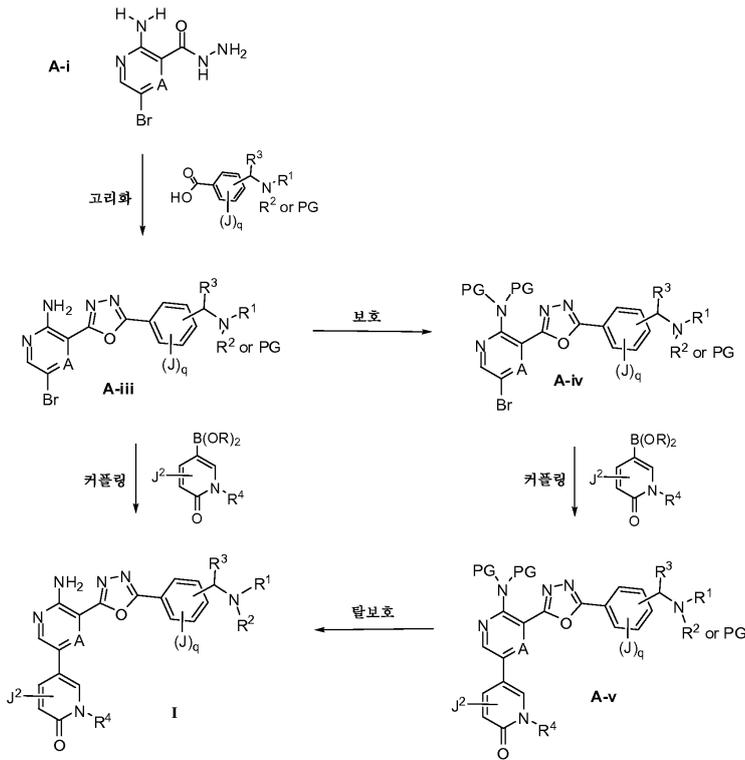
[0252]

[0253] 반응식 A-1은 환 D가 옥사디아졸인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화합물 A, 바람직하게는 메틸 에스테르를 하이드라진과 반응시켜 아실 하이드라지드 A-i를 형성한다. 화학식 A-i의 화합물 및 적절하게 치환된 벤조산으로부터, 상응하는 1,3,4-옥사디아졸 A-ii를 PPh₃Br₂ 및 염기와 같지만 이에 제한되지 않는 시약을 사용하여 수득할 수 있다. 또는, 화학식 A-ii의 화합물은 아실 하이드라지드 A-i과 적합한 산과의 단계식 축합에 이은 PPh₃Br₂, POCl₃ 또는 T3P[®]과 같지만 이에 제한되지 않는 시약을 사용한 고리화탈수로 부터 수득할 수 있다. 화합물 A-ii의 이탈 그룹 LG는 화학식 A-iii의 화합물을 야기하는 화학식 NHR¹R²의 아민으로 치환될 수 있는 그룹으로 이루어지며, 염소 및 브롬을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 그후, 화학식 A-iii의 화합물을, BOC^t(부틸 카바메이트)와 같지만 이에 제한되지 않는 적합한 아민 보호 그룹 PG로 보호하여, 화학식 A-iv의 화합물(A-iii에서 R² = H인 경우, R²는 PG로서 보호된다)을 제공한다.

[0254]

피리돈 환 시스템을 적합한 보론산 에스테르 또는 보론산과의 스즈키 커플링을 포함하지만 이에 제한되지 않는 금속-매개된 커플링 조건하에서 도입하여 화학식 A-v의 화합물을 제공한다. 화학식 A-v의 화합물로부터 질소 보호 그룹 PG를 HCl 또는 TFA로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련가들에게 공지된 표준 조건하에서 제거하여, 환 D가 옥사디아졸인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 화학식 A-v 내지 A-viii의 화합물의 제조를 위한 보호, 커플링, 이탈 그룹 대체 및 탈보호 반응은 상기한 바와 유사하다. 또한, 화학식 I 상의 치환체 R⁴는 가수분해, 친핵성 대체 반응, 아실화 반응, 아마이드 결합 형성 반응 또는 추가의 탈보호와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련가들에게 공지된 반응에 의해 추가로 관능화되어 추가의 관능기를 나타낼 수 있다.

[0255] [반응식 A-2]

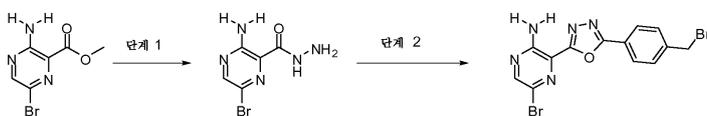


[0256]

[0257] 반응식 A-2는 환 D가 옥사디아졸인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화학식 A-i의 화합물 및 화학식 $-NR^1R^2$ 의 아민으로 치환된 적합한 벤조산($R^2=H$ 인 경우 PG로서 보호됨)으로부터, 상응하는 1,3,4-옥사디아졸 A-iii를 PPh_3Br_2 및 염기와 같지만 이에 제한되지 않는 시약을 사용하여 수득할 수 있다. 또는, 화학식 A-iii의 화합물은 아실 하이드라이드 A-i과 치환된 벤조산과의 단계식 축합에 이은 PPh_3Br_2 , $POCl_3$ 또는 $T3P^{\text{®}}$ 과 같지만 이에 제한되지 않는 시약을 사용한 고리화탈수로부터 수득할 수 있다. 화학식 A-iii의 화합물을 BOC(^t부틸 카바메이트)와 같지만 이에 제한되지 않는 적합한 아민 보호 그룹 PG로 보호하여 화학식 A-iv의 화합물을 제공할 수 있다. 피리돈 환 시스템을 A-iv와 적합한 보론산 에스테르 또는 보론산과의 스즈키 커플링을 포함하지만 이에 제한되지 않는 금속-매개된 커플링 조건하에서 도입하여 화학식 A-v의 화합물을 제공한다. 화학식 A-v의 화합물로부터 질소 보호 그룹 PG를 HCl 또는 TFA로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 표준 조건하에서 제거하여, 환 D가 옥사디아졸인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또는, 환 D가 옥사디아졸인 화학식 I의 화합물은 상기한 금속-매개된 커플링 조건을 사용하여 A-iii로부터 직접 수득할 수 있다. 또한, 화학식 I 상의 치환체 R^4 는 가수분해, 친핵성 대체 반응, 아실화 반응, 아마이드 결합 형성 반응 또는 추가의 탈보호와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 반응에 의해 추가로 관능화되어 추가의 관능기를 나타낼 수 있다.

[0258] 제조 1-7은 반응식 A1 및 A2와 관련된다.

[0259] 제조 1: 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성



[0260]

[0261] 단계 1: 에탄올(50mL) 중의 메틸 3-아미노-6-브로모-피라진-2-카복실레이트(2.5g, 10.8mmol)의 현탁액에 하이드라진 하이드레이트(3.2g, 3mL, 64.6mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 1.5시간 동안 가열하여 점성 황색 고체를 형성하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 물(20mL) 및 에탄올(40mL)로 세척하였다. 고체를 진

공에서 건조시켜 3-아미노-6-브로모-피라진-2-카보하이드라이드(2.7g, 94% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS m/z 233.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

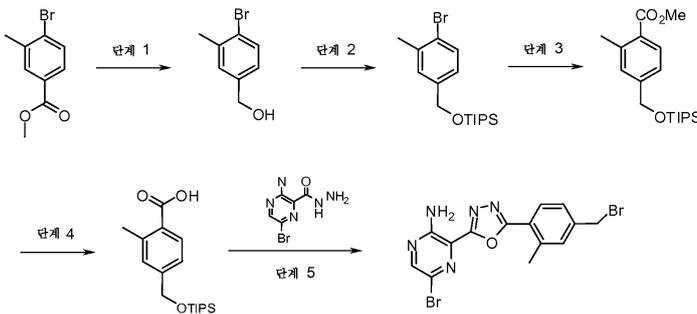
[0262] 9.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 4.53 (d, J = 3.5 Hz, 2H).

[0263] 단계 2: 디브로모(트리페닐)포스포란(1.746g, 4.137mmol)을 실온에서 아세트니트릴(4mL) 중의 3-아미노-6-브로모-피라진-2-카보하이드라이드(200mg, 0.862mmol) 및 4-(브로모메틸)벤조산(185mg, 0.862mmol)의 현탁액에 가하고, 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴(2mL)로 희석시키고, DIEA(900μL, 5.171mmol)로 적가 처리하고, 16시간 동안 교반시켰다. 현탁액을 여과하고, 아세트니트릴 및 헥산으로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민(354mg, 68% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS m/z 412.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45

[0264] (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H).

[0265] 제조 2: 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성



[0266]

[0267] 단계 1: 0°C에서 THF(500mL) 중의 메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트(50g, 219mmol)의 용액에 수소화리튬알루미늄(THF 중의 1M 용액 262mL, 262mmol)을 15분에 걸쳐 가하였다. 20분 동안 교반시킨 후, 물(50mL)을 적가한 다음 1M NaOH(50mL) 및 물(50mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 톨루엔으로 1회 공비화한 다음 DCM에 용해시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 (4-브로모-3-메틸페닐)메탄올을 무색 고체(42g, 96% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0268]

[0269] 단계 2: THF(50mL) 중의 (4-브로모-3-메틸페닐)메탄올(5.0g, 24.87mmol) 및 이미다졸(5.1g, 74.61mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 클로로(트리이소프로필)실란(7.2g, 7.9mL, 37.30mmol)로 처리한 다음 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 및 DCM으로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (4-브로모-3-메틸벤질옥시)트리이소프로필실란을 무색 오일(8.8g, 97% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 18H).

[0270]

[0271] 단계 3: DMF(38mL) 및 MeOH(23mL) 중의 (4-브로모-3-메틸벤질옥시)트리이소프로필실란(6.8g, 19.03mmol), Pd(OAc)₂(427mg, 1.90mmol), 3-디페닐포스파닐프로필(디페닐) 포스판(785mg, 1.90mmol) 및 트리에틸아민(8.5mL, 60.90mmol)의 용액을 40psi에서 CO 가스로 처리하고, 80°C에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압시켰다. 반응물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 메틸 2-메틸-4-((트리이소프로필실틸옥시)메틸)벤조에이트를 무색 오일(6.0g, 94% 수율)로서 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.22 – 1.12 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 18H).

[0272]

단계 4: THF(35mL) 중의 메틸 2-메틸-4-(트리이소프로필실릴옥시메틸)벤조에이트(6.0g, 17.83mmol)를 물(18mL) 중의 수산화리튬(2.6g, 107.0mmol)에 이어 MeOH(18mL)로 처리하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 60°C로 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N HCl로 pH 2로 되도록 켄칭시켰다. 생성된 층을 분리하고, 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-4-(트리이소프로필실릴옥시메틸)벤조산을 무색 고체(5.4g, 94% 수율)로서 수득하였다. LC/MS *m/z* 321.5 [M]⁻.

[0273]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.22 – 1.11 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).

[0274]

단계 5: 디브로모(트리페닐)포스포란(25.0g, 56.9mmol)을 무수 아세트니트릴(100mL) 중의 3-아미노-6-브로모-피라진-2-카보하이드라지드(3.0g, 12.9mmol) 및 2-메틸-4-(트리이소프로필실릴옥시메틸)벤조산(4.2g, 12.9mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 0°C로 냉각시켰다. DIEA(10.0g, 14mL, 77.6mmol)를 적가하고, 반응물을 1.5시간 동안 교반시켰다. 물(50mL)을 교반 용액에 적가하고, 생성된 현탁액을 20분 동안 교반시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 어두운 색이 사라질 때까지 10% 수성 아세트니트릴로 세척하였다. 이어서, 고체를 건조시켜 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민을 황색 고체(3.4g, 62% 수율)로서 수득하였다.

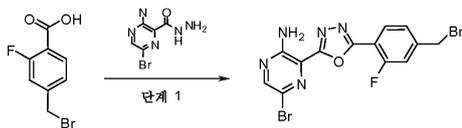
[0275]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 67.6 Hz, 2H), 7.69 – 7.45 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

[0276]

제조 3: 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성

[0277]



[0278]

단계 1: 4-(브로모메틸)-2-플루오로벤조산은 문헌[참조: the Journal of Fluorine Chemistry, 2002, 116, 173-179]에 기재된 바와 같이 제조하였다. 디브로모(트리페닐)포스포란(18.40g, 43.60mmol)을 아세트니트릴(75mL) 중의 4-(브로모메틸)-2-플루오로벤조산(2.54g, 10.90mmol) 및 3-아미노-6-브로모-피라진-2-카보하이드라지드(2.53g, 10.90mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 다음 0°C로 냉각시키고, DIEA(11.0mL, 65.4mmol)로 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 여과하였다. 생성된 고체를 20% 물/CH₃CN으로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민을 황색 고체(1.69g, 36% 수율)로서 수득하였다. LC/MS *m/z* 429.8 [M+H]⁺.

[0279]

제조 4: 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)-2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성

[0280]



[0281]

단계 1: CCl₄(80mL) 중의 2-메톡시-4-메틸벤조산(8.0g, 48.1mmol)을 N-브로모석신이미드(9.1g, 51.0mmol)에 이어 AIBN(791mg, 4.81mmol)으로 처리하고, 3시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 물로 세척하여 과량의 석신이미드 및 미반응 출발 물질을 제거하였다. 이어서, 고체를 아세트니트릴로 세척하고, DCM에 용해시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진

[0282]

공에서 농축시켜 4-(브로모메틸)-2-메톡시벤조산(5.15g, 44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.57 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (s, 3H).

[0283]

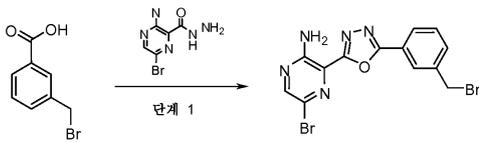
[0284] 단계 2: 디브로모(트리페닐)포스포란(19.17g, 43.61mmol)을 아세트니트릴(70mL) 중의 3-아미노-6-브로모-피라진-2-카보하이드라지드(2.3g, 9.91mmol) 및 4-(브로모메틸)-2-메톡시벤조산(2.43g, 9.91mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 빙수욕에서 냉각시키며, 이때 DIEA(7.69g, 10.4mL, 59.47mmol)를 적가하였다. DIEA의 첨가 후 빙수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 물(20mL)을 교반 용액에 적가하고, 물 첨가후 추가로 20분 동안 교반되도록 하였다. 생성된 침전물을 여과한 다음 어두운 색이 사라질 때까지 1:1 물/아세트니트릴 혼합물로 세척하였다. 이어서, 고체를 물 및 헥산으로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-[5-[4-(브로모메틸)-2-메톡시-페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-아민(1.88g, 43% 수율)을 겨자색 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42

(s, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0285]

[0286] 제조 5: 5-브로모-3-(5-(3-(브로모메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민의 합성



[0287]

[0288] 단계 1: 디브로모(트리페닐)포스포란(9.0g, 20.46mmol)을 무수 아세트니트릴(31mL) 중의 3-(브로모메틸)벤조산(1.0g, 4.65mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 0°C에서 냉각시키며, 이때 DIEA(8.0mL, 45.9mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반시켰다. 물(50mL)을 교반 용액에 적가하고, 추가로 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 어두운 색이 사라질 때까지 10% 물/아세트니트릴 혼합물로 세척하였다. 고체를 건조시켜 5-브로모-3-(5-(3-(브로모메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민을 황색 고체(1.9g, 99% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J =

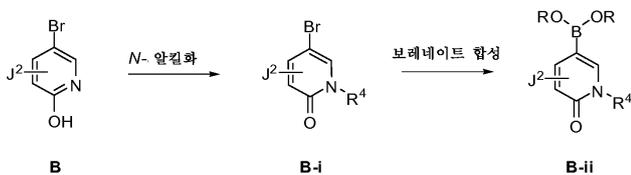
7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 19.0, 11.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).

[0289]

[0290] 제조 6: (R)-4-(1-(3급-부톡시카보닐아미노)에틸)벤조산은 문헌[참조: the Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2009, 25, 187-194]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0291] 제조 7: 3-(1-(3급-부톡시카보닐아미노)에틸)벤조산은 국제 공개공보 제W02009/036996호에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0292] [반응식 B]



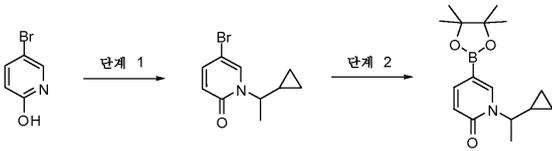
[0293]

[0294] 반응식 B는 화학식 B-ii의 중간체를 제조하기 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화합물 B를 미쓰노부 조건하에서 알코올 ROH와 반응시켜 화학식 B-i의 화합물을 수득한다. 적합한 미쓰노부 조건은 CHCl₃ 또는 THF와 같은

적합한 용매 중의 Bu₃P/DEAD를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0295] 또는, 화학식 B-i의 화합물은 화합물 B를 R⁴-LG 및 염기(여기서, LG는 적합한 이탈 그룹, 예를 들면, 할로젠, 메실레이트 또는 트리플레이트이다)로 처리하는 것과 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 알킬화 조건을 사용하여 화합물 B로부터 수득할 수 있다. 화학식 B-i의 화합물을 비스(피나콜레이트)디보론, Pd-촉매 및 염기로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 표준 조건을 사용하여 상응하는 보론산 또는 에스테르 B-ii로 전환시킨다.

[0296] **제조 8.** 1-(1-사이클로프로필에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0297]

[0298] 단계 1: 0°C에서 THF(60mL) 중의 2-하이드록시-5-브로모피리딘(6.0g, 34.5mmol)의 용액에 THF(50mL) 중의 DEAD(40%w/v 30mL, 68.96mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 10분에 걸쳐 트리부틸포스핀(14.0g, 17mL, 68.7mmol)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반시킨 다음 1-사이클로프로필에탄올(4.5g, 51.7mmol)로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, HCl로 켄칭시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-60% 에틸 아세테이트/헥산)하여 5-브로모-1-(1-사이클로프로필에틸)피리딘-2-온(2.0g, 24% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.10 – 0.99 (m, 1H), 0.80 – 0.68 (m, 1H), 0.59 – 0.42 (m, 2H), 0.38 – 0.26 (m, 1H).

[0299]

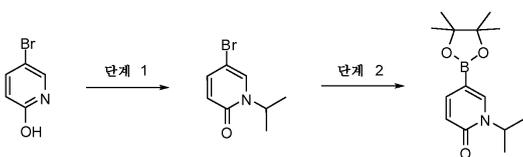
[0300] 단계 2: 5-브로모-1-(1-사이클로프로필에틸)피리딘-2-온(3.5g, 14.5mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(5.5g, 21.7mmol), Pd(dppf)Cl₂(1.1g, 1.5mmol) 및 칼륨 아세테이트(4.3g, 43.4mmol)를 디옥산(37mL)에 용해시키고, 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 디칼로로메탄으로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(0-60% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 1-(1-사이클로프로필에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온(1.9g, 45% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 290.3 [M+H]⁺.

[0301] 다음의 보론 피나콜 에스테르는 상기한 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다:

[0302] 1-2급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 278.1 [M+H]⁺.

[0303] 1-(1-메톡시프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 294.5 [M+H]⁺.

[0304] **제조 9.** 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0305]

[0306] 단계 1: 칼륨 3급-부톡사이드(16.8g, 142.2mmol)를 DME(248mL) 중의 5-브로모-1H-피리딘-2-온(25.0g, 142.2mmol)의 현탁액에 가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 혼합물에 탄산칼륨(13.8g, 99.5mmol) 및 2-브로모프로판(35.0g, 26.7mL, 284.4mmol)을 가하고, 혼합물을 65시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과

하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화하여 5-브로모-1-이소프로필-피리딘-2-온(19.1g, 88.40mmol, 62% 수율)을 회백색 결정으로서 수득하였다. LC/MS m/z 217.3 [M+H]⁺.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0307]

[0308] 단계 2: 5-브로모-1-이소프로필-피리딘-2-온(9.0g, 41.7mmol), 비스(디피나콜레이트)디보론(15.9g, 62.5mmol), 칼륨 아세테이트(10.2g, 104.2mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(915mg, 1.25mmol)를 디옥산(30mL) 중에서 현탁시켰다. 반응 혼합물을 탈기시킨 다음 질소 대기하에 16시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(5-60% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)하여 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온(7.9g, 72% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 264.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.26 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.31 (s, 12H).

[0309]

[0310] 다음의 보론 피나콜 에스테르는 상기한 바와 유사한 과정을 사용하여 상응하는 R-X(X = 할라이드 또는 기타의 이탈 그룹)로부터 제조하였다:

[0310]

[0311] 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 236.2 [M+H]⁺.

[0311]

[0312] 1-이소부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 278.1 [M+H]⁺.

[0312]

[0313] 2-(2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-1(2H)-일)아세트니트릴. LC/MS m/z 261.2 [M+H]⁺.

[0313]

[0314] 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 250.1 [M+H]⁺.

[0314]

[0315] 1-(2-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 280.4 [M+H]⁺.

[0315]

[0316] 1-(테트라하이드로푸란-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 292.2 [M+H]⁺.

[0316]

[0317] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 318.3 [M+H]⁺.

[0317]

[0318] 2-(2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-1(2H)-일)프로판니트릴. LC/MS m/z 275.3 [M+H]⁺.

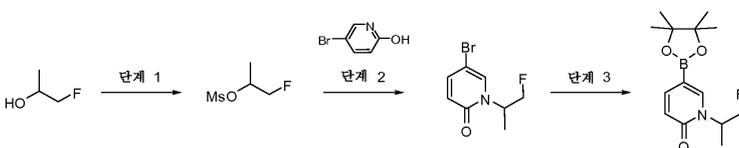
[0318]

[0319] 1-(2-하이드록시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 266.0 [M+H]⁺.

[0319]

[0320] 제조 10. 1-(1-플루오로프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온의 합성

[0320]



[0321]

[0322] 단계 1: DCM(30mL) 중의 1-플루오로프로판-2-올(1.2g, 15.4mmol) 및 DMAP(188mg, 1.54mmol)를 0℃로 냉각시키

[0322]

고, TEA(1.7g, 2.4mL, 16.9mmol)로 처리한 다음 MsCl(1.8g, 1.3mL, 16.1mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (2-플루오로-1-메틸-에틸) 메탄설포네이트를 수득하고, 이를 즉시 후속 단계로 보냈다.

[0323] 단계 2: DME(30mL) 중의 5-브로모-1H-피리딘-2-온(2.7g, 15.4mmol)을 KO^tBu(1.7g, 15.4mmol)로 처리하고, 반응물을 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 반응물을 K₂CO₃(1.5g, 10.7mmol) 및 DME(10mL) 중의 (2-플루오로-1-메틸-에틸) 메탄설포네이트(2.4g, 15.4mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반시킨 다음 16시간 동안 혼류하에 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 NH₄Cl 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-90% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-브로모-1-(2-플루오로-1-메틸-에틸)피리딘-2-온을 무색 고체(1.2g, 33% 수율)로서 수득하였다. LC/MS m/z 235.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.7, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.67 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.2 Hz, 3H).

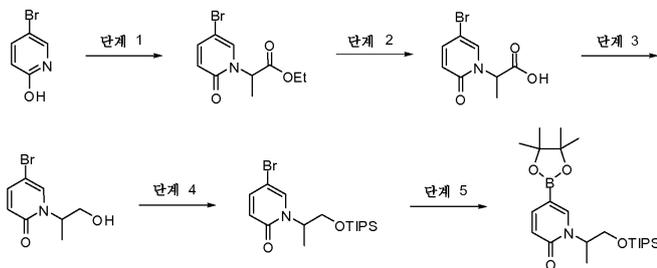
[0324] 단계 3: 5-브로모-1-(2-플루오로-1-메틸-에틸)피리딘-2-온(550mg, 2.35mmol), 칼륨 아세테이트(692mg, 7.05mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(895mg, 3.53mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(172mg, 0.24mmol)를 디옥산(12mL) 중에서 배합하고, 2.5시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 1-(1-플루오로프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온(455mg, 69% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 235.1 [M+H]⁺.

[0326] 다음의 보른 피나콜 에스테르는 상기한 바와 유사한 과정을 사용하여 상응하는 R⁴-OMs로부터 제조하였다:

[0327] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 318.3 [M+H]⁺.

[0328] 1-(벤트-3-인-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온. LC/MS m/z 288.5 [M+H]⁺.

[0329] 제조 11. 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(1-(트리이소프로필실릴옥시)프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0330] 단계 1: 에틸 2-브로모프로파노에이트(5.0mL, 38.4mmol)를 아세톤(60mL)에 용해시키고, 요오드화나트륨(12.67g, 84.54mmol)을 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 별도의 플라스크에서, 5-브로모-1H-피리딘-2-온(3.34g, 19.21mmol)을 DME(40mL) 중에서 현탁시키고, KO^tBu(2.16g, 19.21mmol)를 가한 다음 15분 동안 교반시켰다. 그 후, K₂CO₃(1.86g, 13.45mmol) 및 제조된 에틸 2-요오도프로파노에이트를 가하고, 혼합물을 1시간 동안 85°C로 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 2-(5-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-

일)프로파노에이트(3.68g, 70% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z 275.9 [M+H]⁺.

[0332] 단계 2: 메탄올(15mL) 및 THF(15mL) 중의 에틸 2-(5-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트(3.68g, 13.43mmol)의 용액에 수성 수산화나트륨(1M 18.8mL, 18.8mmol)을 가하고, 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 그후, pH가 ~1에 도달할 때까지 3M HCl을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(5-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산(2.61g, 79% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 246.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.09-7.93 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 6.39 (dd, J=9.7, 4.2 Hz, 1H), 5.13 (tt, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, J=7.2, 4.1 Hz, 3H).

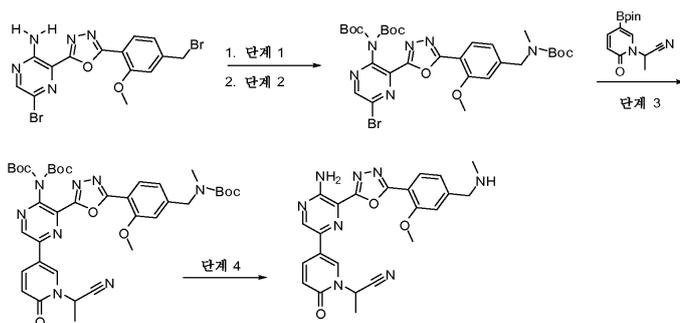
[0333] 단계 3: 무수 THF(25mL) 중의 2-(5-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산(1.33g, 5.41mmol)의 용액에 보란-디메틸설파이드(1.23g, 1.44mL, 16.22mmol)를 가하고, 혼합물을 55°C로 가열하였다. 3시간 후, 추가의 보란-디메틸설파이드(1.23g, 1.44mL, 16.22mmol)를 가하고, 반응물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 3M HCl(30mL)로 퀀칭시킨 다음 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-브로모-1-(1-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온(0.82g, 65% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 232.9 [M+H]⁺.

[0335] 단계 4: THF(8mL) 중의 5-브로모-1-(1-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온(819mg, 3.53mmol) 및 이미다졸(529mg, 7.76mmol)의 용액에 클로로(트리이소프로필)실란(638mg, 788μl, 4.24mmol)을 가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-브로모-1-(1-(트리이소프로필실릴옥시)프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온을 투명 오일로서 수득하였다. LC/MS m/z 247.0 [M+H]⁺.

[0336] 단계 5: 5-브로모-1-(1-(트리이소프로필실릴옥시)프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온(431mg, 1.24mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(474mg, 1.87mmol), Pd(dppf)Cl₂(91mg, 0.12mmol) 및 칼륨 아세테이트(366mg, 3.73mmol)를 디옥산(8mL)에 용해시키고, 90°C에서 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(1-(트리이소프로필실릴옥시)프로판-2-일)피리딘-2(1H)-온(335mg, 46% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. LC/MS m/z 394.1 [M+H]⁺.

[0337] 실시예 1. 2-[5-[5-아미노-6-[5-[2-메톡시-4-(메틸아미노메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딜]프로판니트릴의 합성

[0338] 화합물 I-34



[0340] 단계 1: THF(125mL) 중의 5-브로모-3-(5-(4-(브로모메틸)-2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민(5.0g, 11.3mmol)의 용액에 탄산나트륨(3.6g, 34.0mmol)을 한번에 가하였다. 그후, 메틸아민(28.3ml, 메탄올 중의 2M, 56.7mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 30분 동안 교반시킨 다음 60°C에서 1시간 동안 가

열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 그후, 고체를 에테르로 연마하여 5-브로모-3-(5-(2-메톡시-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민(4.1g, 92% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS m/z 392.3 [M+H]⁺.

[0341] 단계 2: THF(20mL) 중의 5-브로모-3-(5-(2-메톡시-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-아민(1.7g, 4.35mmol)의 용액을 (Boc)₂O(4.7g, 5.0mL, 21.72mmol) 및 DMAP(53mg, 0.43mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 다음 45°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-브로모-피라진-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-3-메톡시-페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(1.9g, 63% 수율)로서 수득하였다. LC/MS m/z 692.5 [M+H]⁺.

[0342] 단계 3: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-브로모-피라진-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-3-메톡시-페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(200mg, 0.28mmol), 2-[2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-피리딜]프로판니트릴(101mg, 0.37mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(23mg, 0.03mmol)를 아세트니트릴(5mL) 및 Na₂CO₃(물 중의 2M 용액 2.8mL, 5.6mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 85°C에서 1시간 동안 가열한 다음 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(20-100% 에틸 아세테이트/DCM)로 정제하여 디-3급-부틸 3-(5-(4-((3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)메틸)-2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(1-(1-시아노에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라진-2-일)이미노디카보네이트를 황색 발포체(178mg, 83% 수율)로서 수득하였다. LC/MS m/z 759.9 [M+H]⁺.

[0343] 단계 4: 디-3급-부틸 3-(5-(4-((3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)메틸)-2-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(1-(1-시아노에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라진-2-일)이미노디카보네이트(178mg, 0.24mmol)를 DCM(3mL) 및 TFA(1mL)에 용해시키고, 30분 동안 교반시켰다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 50% 포화 탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC(10-99% CH₃CN/5mM HCl)로 정제하고, 생성된 하이드로클로라이드 염을 DCM과 50% 포화 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 2-[5-[5-아미노-6-[5-[2-메톡시-4-(메틸아미노)메틸]페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딜]프로판니트릴 화합물 I-34(55mg, 42% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z 459.5 [M+H]⁺.

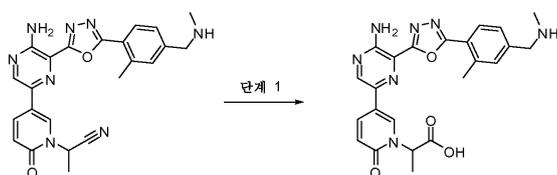
¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.90 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0344]

[0345] 실시예 2. 2-[5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-(메틸아미노)메틸]페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딜]프로판산의 합성

[0346] 화합물 I-38



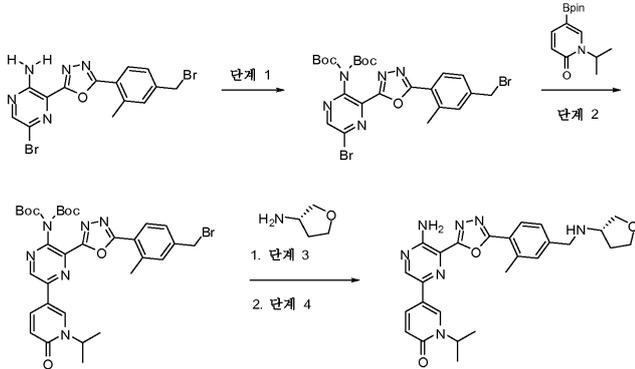
[0347]

[0348] 단계 1: 2-[5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-(메틸아미노)메틸]페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딜]프로판니트릴(25mg, 0.05mmol)을 1N HCl에 현탁시키고, 1.5시간 동안 50°C로 가열하여, 산으로 순수하

게 전환시켰다. 반응물을 진공에서 농축시켜 2-[5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-(메틸아미노메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딘] 프로판산 화합물 I-38을 수득하였다. LC/MS m/z 461.5 [M+H]⁺.

[0349] 실시예 3. 5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온의 합성

[0350] 화합물 I-13.



[0351]

[0352] 단계 1: THF(96mL) 중의 5-브로모-3-[5-[4-(브로모메틸)-2-메틸-페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-아민 (3.1g, 7.29mmol) 및 DMAP(89mg, 0.73mmol)의 혼합물에 실온에서 (Boc)₂O(6.7g, 29.2mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트와 1M HCl 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-15% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[5-[4-(브로모메틸)-2-메틸-페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(3.3g, 72% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.70 (s, J = 15.7 Hz, 3H), 1.28 (s, 18H).

[0353]

[0354] 단계 2: Na₂CO₃의 수용액(2M 1.4mL, 2.88mmol)을 DME(9mL) 중의 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[5-[4-(브로모메틸)-2-메틸-페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(600mg, 0.96mmol), 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온(253mg, 0.96mmol) 및 Pd(PPh₃)₂(67mg, 0.10mmol)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 밀봉하고, 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-70% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3급-부틸 N-[3-[5-[4-(브로모메틸)-2-메틸-페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딘)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(300mg, 46%)를 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29

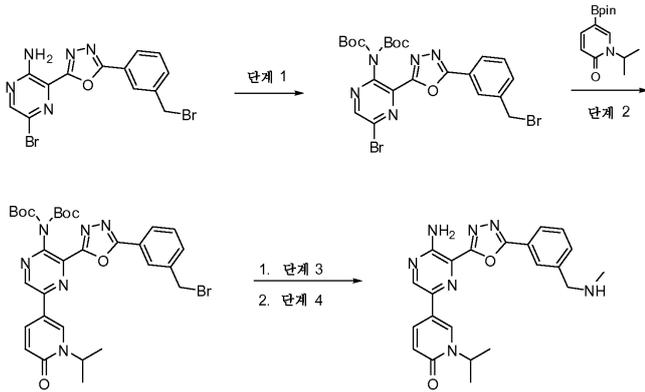
(dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.04 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.29 (s, 18H).

[0355]

[0356] 단계 3 및 4: DMF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[3-[5-[4-(브로모메틸)-2-메틸-페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딘)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(200mg, 0.29mmol) 및 (3S)-테트라하이드로푸란-3-아민(77mg, 0.8799mmol)에 DIEA(190mg, 255μl, 1.47mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 50% TFA/DCM(1mL)로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고, HPLC(CH₃CN/5mM HCl)로 정제하여 5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]메틸]페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-

이소프로필-피리딘-2-온 화합물 I-13을 수득하였다. LC/MS m/z 488.2 [M+H]⁺.

[0357] 실시예 4. 5-[5-아미노-6-[5-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온 화합물 I-47의 합성



[0358]

[0359] 단계 1: THF(31mL) 중의 5-브로모-3-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-아민(1.0g, 2.43mmol) 및 DMAP(30mg, 0.24mmol)의 혼합물에 (Boc)₂O(2.2g, 2.3mL, 9.73mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트와 1M HCl 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(0.7g, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0360]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.7 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.29 (s, 18H).

[0361]

단계 2: 수성 Na₂CO₃의 용액(2M 1.2mL, 2.45mmol)을 아세토니트릴(7mL) 중의 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온(215mg, 0.82mmol), 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(500mg, 0.82mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(60mg, 0.082mmol)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 밀봉하고, 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-60% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3급-부틸 N-[3-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딜)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(267mg, 49%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0362]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.29 (s, 18H).

[0363]

단계 3: 3급-부틸 N-[3-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딜)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(265mg, 0.40mmol)를 디클로로메탄(3mL)에 용해시킨 다음 HCl(디옥산 중의 4M 용액 4.0mL, 15.88mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매 및 과량의 HCl을 감압하에 제거하여 5-[5-아미노-6-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온을 황색 고체로서 수득하고, 이를 바로 후속 단계로 보냈다. LC/MS m/z 468.3 [M+H]⁺.

[0364]

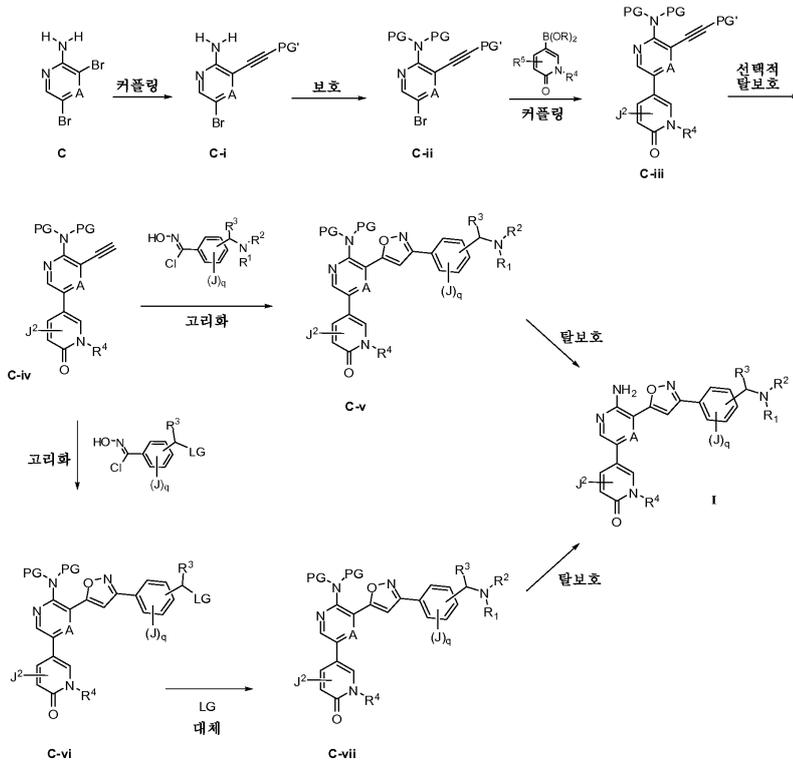
단계 4: 5-[5-아미노-6-[5-[3-(브로모메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-

온(70mg, 0.14mmol), 메틸아민(THF 중의 2M 용액 3.0mL, 6.0mmol) 및 Na₂CO₃(44mg, 0.42mmol)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMF(1mL)로 희석시키고, HPLC(10-99% CH₃CN/5mM HCl)로 정제하여 5-[5-아미노-6-[5-[3-(메틸아미노-메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온 화합물 I-47을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.26 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.44 - 8.29 (m, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0365]

[0366] [반응식 C]

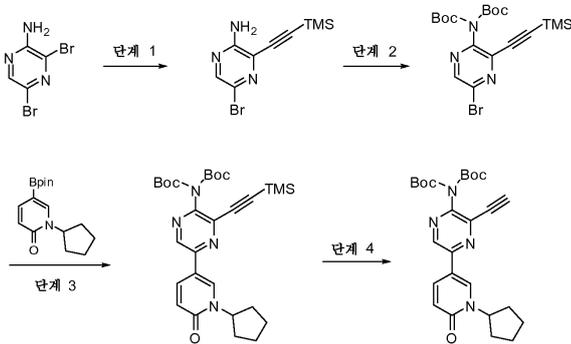


[0367]

[0368] 반응식 C는 환 D가 이속사졸인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화합물 C를 소노가시라 커플링 조건하에서 적절하게 보호된 알킨과 선택적으로 반응시켜 화학식 C-i의 화합물을 제공한다. 적합한 알킨 보호 그룹 PG'는 TMS, TES 또는 TIPS를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이어서, 화학식 C-i의 화합물을 BOC[†] (부틸 카바메이트)와 같지만 이에 제한되지 않는 PG'에 대해 직각인 적합한 아민 보호 그룹 PG로 보호하여 화학식 C-ii의 화합물을 제공한다. 피리돈 환 시스템을 화합물 C-ii와 적합한 보론산 에스테르 또는 보론산과의 스즈키 커플링을 포함하지만 이에 제한되지 않는 금속-매개된 커플링 조건하에서 도입하여 화학식 C-iii의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 C-iii의 화합물을 K₂CO₃ 또는 플루오라이드와 같은 염기로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련가들에게 공지된 표준 조건하에서 선택적으로 탈보호하여 알킨 보호 그룹 PG'를 제거하여 화학식 C-iv의 화합물을 수득한다. 3,5-이치환된 이속사졸의 조립을 화합물 C-iv의 말단 아세틸렌과 적합한 클로로 옥심의 1,3-쌍극성 고리첨가(dipolar cycloaddition)를 통해 달성하여 목적하는 이속사졸을 제공할 수 있다. 화학식 C-v의 화합물은 아민 관능기 -NR¹R² (R²=H인 경우 PG로서 보호됨)가 고리화 전에 클로로 옥심 구성 블럭 상에 놓여있는 경로를 통해 구성되는 반면, 화학식 C-vi의 화합물은 클로로 옥심 구성 블럭이 적합한 이탈 그룹(LG)으로 관능화되는 고리화를 통해 구성된다. 이속사졸 중간체 C-vi를 아민 NHR¹R²에 의한 이탈 그룹(LG)의 친핵성 대체를 통해 추가로 관능화시켜 화학식 C-vii의 화합물을 형성한다. 적합한 이탈 그룹은 할로젠, 메실레이트 또는 트리플레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화학식 C-v 및 C-vii의 화합물로부터 질소 보호 그룹 PG를 HCl 또는 TFA로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련

가들에게 공지된 표준 조건하에서 제거하여 환 D가 이속사졸인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또한, 화학식 I 상의 치환체 R⁴는 가수분해, 친핵성 대체 반응, 아실화 반응, 아마이드 결합 형성 반응 또는 추가의 탈보호와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련가들에게 공지된 반응에 의해 추가로 관능화되어 추가의 관능기를 나타낼 수 있다.

[0369] **제조 12.** 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[5-(1-사이클로펜틸-6-옥소-3-피리딜)-3-에티닐-피라진-2-일]카바메이트의 합성



[0370]

[0371] 단계 1: (트리메틸실릴)아세틸렌(1.9g, 2.7mL, 18.8mmol)을 DMF(25mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(5.0g, 19.8mmol), 트리에틸아민(10.0g, 13.8mL, 98.9mmol), 요오드화구리(I)(452mg, 2.37mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(1.14g, 0.99mmol)의 용액에 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추가로 추출하고, 합한 유기물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피(0-15% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 5-브로모-3-((트리메틸실릴) 에티닐)피라진-2-아민을 황색 고체(3.99g, 75% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

[0372] *d*₆) δ 0.30 (s, 9H), 8.06 (s, 1H); MS (ES⁺) 271.82

[0373] 단계 2: 5-브로모-3-(2-트리메틸실릴에티닐)피라진-2-아민(480mg, 1.78mmol)을 DCM(15mL)에 용해시키고, Boc-무수물(1.16g, 1.22mL, 5.33mmol)에 이어 DMAP(22mg, 0.18mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 NaHCO₃으로 세척하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 실리카겔 크로마토그래피(0-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 무색 오일(641mg, 77% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.00 (s, 9H), 1.11 (s, 18H) 및 8.63

[0374] (s, 1H).

[0375] 단계 3: 1-사이클로펜틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온(4.71g, 16.29mmol), 3급-부틸 N-[5-브로모-3-(2-트리메틸실릴에티닐)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(5.11g, 10.86mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(762mg, 1.09mmol)를 아세트니트릴(50mL)에서 배합하고, 수성 탄산나트륨(2M 16mL, 32mmol)으로 처리하고, 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트의 패드를 통해 통과시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(10-100% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[5-(1-사이클로펜틸-6-옥소-3-피리딜)-3-(2-트리메틸실릴에티닐) 피라진-2-일]카바메이트를 갈색 발포체(4.36g, 73% 수율)로서 수득하였다. LC/MS *m/z* 553.5[M+H]⁺.

[0376] 단계 4: DMF(20mL) 중의 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[5-(1-사이클로펜틸-6-옥소-3-피리딜)-3-(2-트리메틸실릴에티닐)피라진-2-일]카바메이트(4.36g, 7.89mmol)를 탄산나트륨(2M 4.7mL, 9.4mmol)으로 처리하고, 75°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(60mL)로 처리하고, 1시간 동안 초음파처리하였다. 용액을 불용성 물질로부터 경사여과하고, 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 0.5N HCl 및 염수로 세척하고,

Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[5-(1-사이클로펜틸-6-옥소-3-피리딜)-3-에틸닐-피라진-2-일]카바메이트를 갈색 발포체(3.1g, 82% 수율)로서 수득하였다. LC/MS m/z 481 [M+H]⁺.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 18H).

[0377]

[0378] 다음의 화학식 C-iv의 아세틸렌 중간체는 유사한 방식으로 제조하였다:

[0379] 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[5-[1-(1-사이클로프로필에틸)-6-옥소-3-피리딜]-3-에틸닐-피라진-2-일]카바메이트.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (t, J = 4.9 Hz,

1H), 8.83 – 8.67 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 5H), 1.42 – 1.30 (m, 21H), 0.68 (s, 1H), 0.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

[0380]

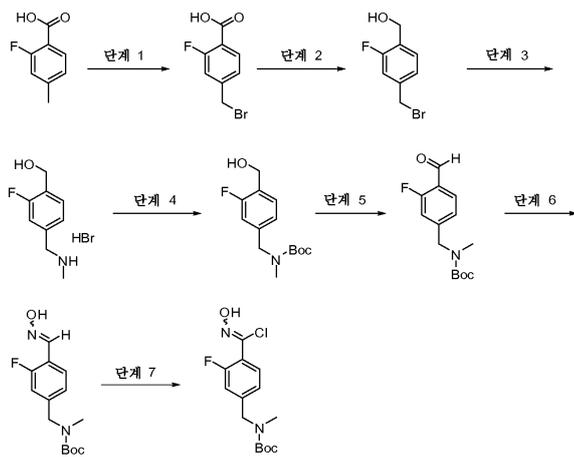
[0381] 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[3-에틸닐-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딜)피라진-2-일]카바메이트. LC/MS m/z 455.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.65 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 18H).

[0382]

[0383] 제조 13. 3급-부틸 4-(클로로(하이드록시이미노)메틸)-3-플루오로벤질 (메틸)카바메이트의 합성



[0384]

[0385] 단계 1: AIBN(533mg, 3.24mmol) 및 N-브로모석신이미드(6.35g, 35.68mmol)를 CCl₄(50mL) 중의 2-플루오로-4-메틸-벤조산(5.0g, 32.4mmol)에 가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 CCl₄로 1회 세척한 다음 물로 3회 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 아세트니트릴/MeOH의 1:1 혼합물에 용해시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 4-(브로모메틸)-2-플루오로-벤조산(4.7g, 62% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 (s, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.42

(dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H).

[0386]

[0387] 단계 2: 4-(브로모메틸)-2-플루오로-벤조산(4.65g, 19.95mmol)을 질소 대기하에 무수 THF(70mL)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. THF 중의 보란-THF 착물의 용액(1M 32mL, 32mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 5시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 켄칭시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 1M HCl 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합

한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐)메탄올을 백색 고체 (4.12g, 94% 수율)로서 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H).

[0388]

단계 3: [4-(브로모메틸)-2-플루오로-페닐]메탄올(5.14g, 23.46mmol)을 메틸아민(메탄올 중의 2M 235mL, 470mmol)에 용해시키고, 45°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 용매 및 과량의 메틸아민을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 Et₂O로 연마하여 [2-플루오로-4-(메틸아미노메틸)페닐]메탄올(4.84g, 82% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 5.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.37 (s, 1H).

[0390]

단계 4: THF(137mL) 중의 [2-플루오로-4-(메틸아미노메틸)페닐]메탄올(4.58g, 18.31mmol) 및 트리에틸아민(17.9mL, 128mmol)의 혼합물에 (Boc)₂O(4.80g, 22.0mmol)를 한번에 가하였다. 물(7mL)을 가하여 균질 용액을 형성하고, 반응물을 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 1M HCl 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 오일로 되도록 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-30% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3급-부틸 N-[[3-플루오로-4-(하이드록시메틸)페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(3.53g, 72% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.41 (d, J = 16.7 Hz, 9H).

[0392]

단계 5: DCM(30mL) 중의 3급-부틸 N-[[3-플루오로-4-(하이드록시메틸)페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(3.51g, 13.03mmol)의 용액에 MnO₂(9.06g, 104.2mmol)를 가하고, 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 추가로 9g의 MnO₂를 가하고, 반응물을 추가로 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켜 3급-부틸 N-[[3-플루오로-4-포밀-페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(2.56g, 74% 수율)를 투명한 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.39 (d, J = 36.5 Hz, 9H).

[0394]

단계 6: THF(43mL) 중의 3급-부틸 N-[[3-플루오로-4-포밀-페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(2.5g, 9.4mmol)의 용액에 나트륨 아세테이트(1.92g, 23.38mmol)를 가하였다. 용액을 0°C(빙욕)로 냉각시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(845mg, 12.16mmol)를 가하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 3급-부틸 3-플루오로-4-((하이드록시이미노)메틸)벤질(메틸)카바메이트(2.62g, 99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

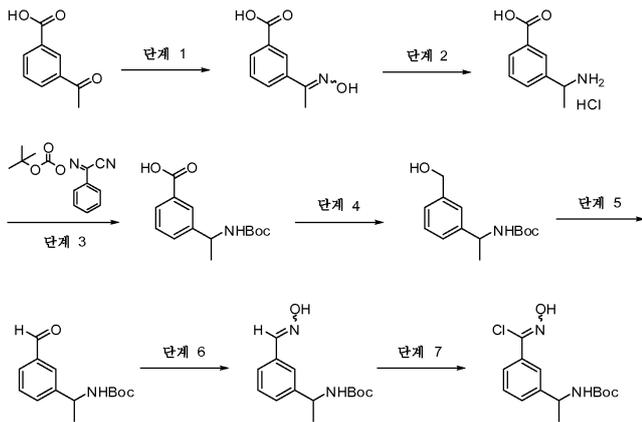
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.01 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.40 (d, J = 23.7 Hz, 9H).

[0396]

단계 7: 0°C에서 DMF(30mL) 중의 3급-부틸 3-플루오로-4-((하이드록시이미노)메틸)벤질(메틸) 카바메이트(2.6g, 9.2mmol)의 용액에 N-클로로석신이미드(1.35g, 10.1mmol)를 가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 0.5 HCl, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기물을 진공에서 농축시켜 3급-부틸 4-(클로로(하이드록시이미노)메틸)-3-플루오로벤질(메틸)카바메이트를 무색 오일로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 이후에 사용하였다.

[0397]

[0398] 제조 14. 3급-부틸 1-(3-(클로로(하이드록시이미노)메틸)페닐) 에틸카바메이트의 합성



[0399]

[0400] 단계 1: 3-아세틸벤조산(10.0g, 60.9mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(33.9g, 487.4mmol) 및 나트륨 아세테이트(45.0g, 548.3mmol)를 에탄올(115mL) 및 물(115mL)에 현탁시키고, 혼합물을 30분 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 물로 연마하였다. 생성된 고체를 여과하고, 건조시켜 3-(1-(하이드록시이미노)에틸)벤조산(10.34g, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 4.7, 3.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).

[0401]

[0402] 단계 2: 에탄올(170mL) 및 수성 HCl(12M 2.1mL, 24.2mmol) 중의 3-(1-(하이드록시이미노)에틸)벤조산(2.28g, 12.73mmol) 및 탄소상 팔라듐(10wt.%, 1.355g, 12.73mmol)을 H₂ 대기하에 40psi에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 30분 동안 질소를 살포한 다음 메탄올로 용출시키면서 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, Et₂O로 연마하여 3-(1-아미노에틸)벤조산 하이드로클로라이드(2.4g, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0403]

[0404] 단계 3: 물(283mL) 중의 3-(1-아미노에틸)벤조산(10.2g, 50.6mmol)의 용액에 아세톤(283mL) 중의 3급-부틸 [(시아노-페닐-메틸렌)아미노] 카보네이트(13.1g, 53.1mmol)의 용액에 이어 트리에틸아민(21mL, 151mmol)을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 합한 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH 2로 되도록 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로 연마하여 3-[1-(3급-부톡시카보닐아미노)에틸]벤조산(8.3g, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H).

[0405]

[0406] 단계 4: 3-[1-(3급-부톡시카보닐아미노)에틸]벤조산(7.57g, 28.53mmol)을 무수 THF(45mL)에 용해시킨 다음 보란-디메틸설파이드(THF 중의 2M 42.8mL, 85.6mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 0°C로 냉각시키고, MeOH로 켄칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 1M HCl 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3급-부틸 N-[1-[3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]카바메이트(4.91g, 68% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.17 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0407]

단계 5: DCM(40mL) 중의 3급-부틸 N-[1-[3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]카바메이트(4.91g, 19.54mmol)의 용액에 MnO₂(13.59g, 156.3mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 추가로 3g의 MnO₂를 가하고, 반응 혼합물을 추가로 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켜 3급-부틸 N-[1-(3-포밀페닐)에틸]카바메이트(4.0g, 82% 수율)를 투명 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 2H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 12H).

[0409]

단계 6: 0°C에서 THF(69mL) 중의 3급-부틸 N-[1-(3-포밀페닐)에틸]카바메이트(4.0g, 16.0mmol) 및 나트륨 아세테이트(3.3g, 40.1mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.4g, 20.9mmol)를 가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 3급-부틸 1-(3-((하이드록시이미노)메틸)페닐)에틸카바메이트를 무색 겔(4.24g, 정량적 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 21.1 Hz, 9H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

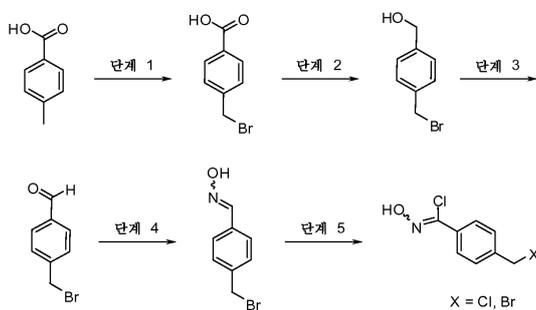
[0411]

단계 7: 0°C에서 DMF(69mL) 중의 3급-부틸 1-(3-((하이드록시이미노)메틸)페닐)에틸카바메이트(4.2g, 16.0mmol)의 용액에 N-클로로석신이미드(2.4g, 17.6mmol)를 가하고, 반응물을 실온으로 가온시키면서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시킨 다음 포화 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 점성 무색 겔로 되도록 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 Et₂O/헥산으로 연마하고, 여과하여 3급-부틸 1-(3-(클로로(하이드록시이미노)메틸)페닐)에틸카바메이트(4.3g, 90% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 36.5, 6.2 Hz, 3H), 4.64 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 1.45 – 1.25 (m, 12H).

[0413]

제조 15. 4-(클로로메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드의 합성



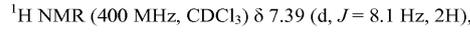
[0415]

단계 1: 에틸 아세테이트(142mL) 중의 4-메틸벤조산(10.0g, 73.5mmol)의 용액을 물(110mL) 중의 BrO₃Na(28.2g, 220.4mmol)의 용액으로 처리하였다. 이어서, 물(220mL) 중의 NaHSO₃(22.9g, 220.4mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하고[주의: 발열], 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 수성 층을 Et₂O로 추출하였다. 합한 유기물을 1M Na₂S₂O₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 메탄올로부터 재결정화하여 4-(브로모메틸)벤조산(12.2g, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.05 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H).

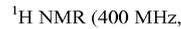
[0417]

[0418] 단계 2: THF(30mL) 중의 4-(브로모메틸)벤조산(5.5g, 25.6mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 보란-THF 용액 (1M 38.4mL, 38.4mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 메탄올에 이어 물로 켄칭시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 1N HCl과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기 층을 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 [4-(브로모메틸)페닐] 메탄올을 무색 고체(5.1g, 99% 수율)로서 수득하였다.



[0419] 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 1H).

[0420] 단계 3: DCM(56mL) 중의 [4-(브로모메틸)페닐]메탄올(5.1g, 25.4mmol)의 용액을 MnO₂(17.7g, 203.0mmol)로 처리하고, 16시간 동안 교반시켰다. 추가의 MnO₂(17.7g, 203.0mmol)를 가하고, 48시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, DCM으로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-(브로모메틸) 벤즈알데히드를 백색 고체(3.2g, 63% 수율)로서 수득하였다.

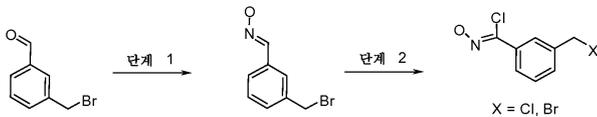


[0421] DMSO-*d*₆) δ 10.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H).

[0422] 단계 4: 0℃에서 THF(50mL) 중의 4-(브로모메틸)벤즈알데히드(5.0g, 25.1mmol)의 용액을 나트륨 아세테이트 (4.5g, 55.3mmol)에 이어 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.9g, 27.6mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 한 다음 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 4-(브로모메틸) 벤즈알데히드 옥심을 무색 고체(5.3g, 98% 수율)로서 수득하였다. LC/MS m/z 215.3 [M+H]⁺.

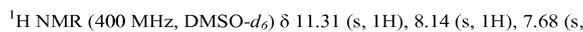
[0423] 단계 5: 0℃에서 DMF(10mL) 중의 4-(브로모메틸)벤즈알데히드 옥심(521mg, 2.43mmol)의 용액을 N-클로로석신이미드(358mg, 2.68mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 4-(클로로메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드와 4-(브로모메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드의 혼합물을 담황색 오일로서 정량적 수율로 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 이후에 사용하였다.

[0424] 제조 16. 3-(클로로메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드의 합성



[0425]

[0426] 단계 1: 에탄올(13mL) 중의 3-(브로모메틸)벤즈알데히드(2.5g, 12.6mmol)의 용액에 0℃에서 하이드록실아민 (50%w/v 830μL, 12.6mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-5% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3-(브로모메틸)벤즈알데히드 옥심(2.7g, 58%)을 수득하였다. LC/MS m/z 215.3 [M+H]⁺.



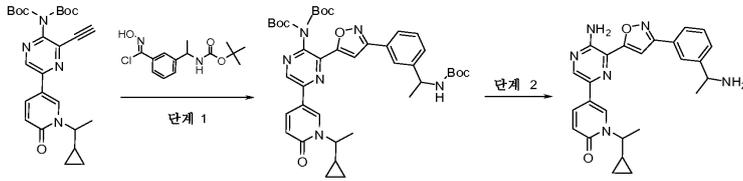
[0427] 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H).

[0428] 단계 2: DMF(1.5mL) 중의 3-(브로모메틸)벤즈알데히드 옥심(500mg, 2.34mmol)의 용액에 N-클로로석신이미드 (312mg, 2.34mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 2시간 후에 추가의 N-클로로석신이미드(150mg)를 가하고, 반응 혼합물을 또 다른 2시간 동안 교반시키며, 그후, 반응물을 얼음에 붓고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-10% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3-(클로로메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드와 3-(브

로모메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드의 혼합물(348mg, 60%)을 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제 하지 않고 이후에 사용하였다.

[0429] 실시예 5. 5-(5-아미노-6-(3-(3-(1-아미노에틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)-1-(1-사이클로프로필에틸)피리딘-2(1H)-온 화합물 I-57의 합성

[0430] 화합물 I-57



[0431]

[0432] 단계 1: THF(5mL) 중의 3급-부틸 1-(3-(클로로(하이드록시이미노)메틸)페닐) 에틸카바메이트(942mg, 3.15mmol) 및 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[5-[1-(1-사이클로프로필에틸)-6-옥소-3-피리딜]-3-에틸닐-피라진-2-일]카바메이트(505mg, 1.05mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민(440 μ l, 3.15mmol)을 적가하였다. 반응물을 65 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 가열한 다음 냉각시키고, 얼음에 부었다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(10-30% 에틸 아세테이트/DCM)하여 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[3-[3-[3-[1-(3급-부톡시카보닐아미노)에틸]페닐]이속사졸-5-일]-5-[1-(1-사이클로프로필에틸)-6-옥소-3-피리딜]피라진-2-일]카바메이트(273mg, 35%)를 수득하였다.

[0433]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 6.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 3H), 1.42 - 1.29 (m, 30H), 0.78 - 0.65 (m, 1H), 0.49 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 2H), 0.23 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H).

[0434]

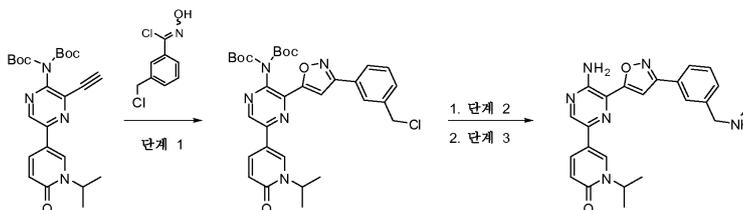
단계 2: 무수 DCM(3mL) 중의 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[3-[3-[3-[1-(3급-부톡시카보닐아미노)에틸]페닐]이속사졸-5-일]-5-[1-(1-사이클로프로필에틸)-6-옥소-3-피리딜]피라진-2-일]카바메이트(273mg, 0.37mmol)의 용액에 HCl(디옥산 중의 4M 3.7mL, 14.7mmol)을 가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 용매 및 과량의 HCl을 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 MeOH/Et₂O로 연마하고, 여과하고, 건조시켜 5-[5-아미노-6-[3-[3-(1-아미노에틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-1-(1-사이클로프로필에틸)피리딘-2-온(140mg, 78%)을 수득하였다.

[0435]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.24 (tt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 2H), 0.26 - 0.15 (m, 1H).

[0436]

실시예 6. 5-(5-아미노-6-(3-(3-(메틸아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)-1-이소프로필피리딘-2(1H)-온(화합물 I-49)의 합성



[0437]

[0438] 단계 1: THF(1.5mL) 중의 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[3-에틸닐-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딜)피라진-2-일]카바메이트(300mg, 0.66mmol) 및 3-(클로로메틸)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(135mg, 0.66mmol)

1)의 용액에 트리에틸아민(110 μ l, 0.79mmol)을 적가하였다. 반응물을 65 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 가열한 다음 냉각시키고, 얼음에 부었다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-60% 에틸 아세테이트/헥산)하여 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[3-[3-[3-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딘)피라진-2-일]카바메이트(300 mg, 73%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 17.5, 14.8 Hz, 2H), 8.17 – 8.02 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.29 (s, 18H).

[0439]

단계 2: DCM(3mL) 중의 3급-부틸 N-3급-부톡시카보닐-N-[3-[3-[3-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]-5-(1-이소프로필-6-옥소-3-피리딘)피라진-2-일]카바메이트(295mg, 0.47mmol)의 용액에 HCl(디옥산 중의 4M 4.7mL, 19.0mmol)을 가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 40 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매 및 과량의 HCl을 감압하에 제거하여 5-[5-아미노-6-[3-[3-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온을 정량적 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0441]

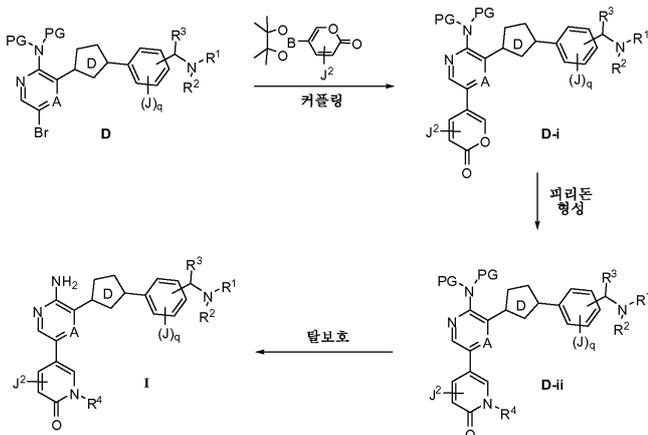
단계 3: 5-[5-아미노-6-[3-[3-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온(90mg, 0.20mmol), 메틸아민(THF 중의 2M 5.0mL, 10.0mmol) 및 Na₂CO₃(62mg, 0.59mmol)의 혼합물을 70 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 교반시켰다. HPLC 정제(10-99% CH₃CN/5mM HCl)하여 5-[5-아미노-6-[3-[3-(메틸아미노메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-1-이소프로필-피리딘-2-온을 수득하였다.

(화합물 I-49). LC/MS m/z 417.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 9.3 Hz, 6H).

[0444]

[반응식 D]



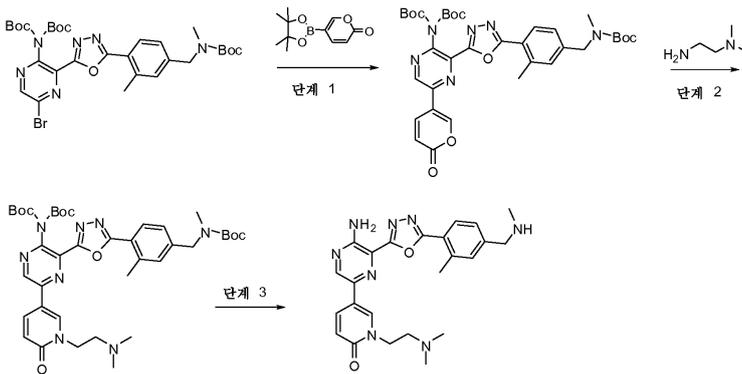
[0446]

반응식 D는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화학식 D의 화합물을 BOC(^t부틸 카

[0447]

바메이트)와 같지만 이에 제한되지 않는 적합한 아민 보호 그룹 PG로 보호하고, $-NR^1R^2$ 에서 $R^2 = H$ 인 경우, R^2 를 PG로서 보호한다. 피론 환 시스템을 적합한 피론 보론산 에스테르 또는 보론산과의 스즈키 커플링을 포함하지만 이에 제한되지 않는 금속-매개된 커플링 조건하에서 도입하여 화학식 D-i의 화합물을 제공한다. 피론 D-i를 메탄올과 같지만 이에 제한되지 않는 적합한 용매 중에서 순수 아민 NHR^1R^2 또는 NHR^1R^2 로 처리함으로써 상응하는 피리돈 D-ii로 전환시킨다(참조: Bull. Korean Chem. Soc. 2001, 22, 234-236). 화학식 D-ii의 화합물로부터 질소 보호 그룹 PG를 HCl 또는 TFA로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련가들에게 공지된 표준 조건하에서 제거하여 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또한, 화학식 I 상의 치환체 R^4 는 가수분해, 친핵성 대체 반응, 아실화 반응, 아마이드 결합 형성 반응 또는 추가의 탈보호와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련가들에게 공지된 반응에 의해 추가로 관능화되어 추가의 관능기를 나타낼 수 있다. 중간체 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-피란-2-온은 문헌[참조: Synlett, 2003, 2, 253-255]에 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0448] 실시예 7. 5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-(메틸아미노메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-(2-디메틸아미노에틸)피리딘-2-온(화합물 I-24)의 합성



[0449] 단계 1: 디-3급-부틸 5-브로모-3-(5-(4-((3급-부톡시카보닐(메틸)아미노) 메틸)-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피라진-2-일)이미노디카보네이트(545mg, 0.807mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-피란-2-온(197mg, 0.887mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2$ (57mg, 0.08mmol)를 DME(4mL) 및 수성 Na_2CO_3 (2M 800 μ L, 1.60mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 부분 정제하여 회백색 고체(423mg, 76% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z 691.3 [M+H]⁺.

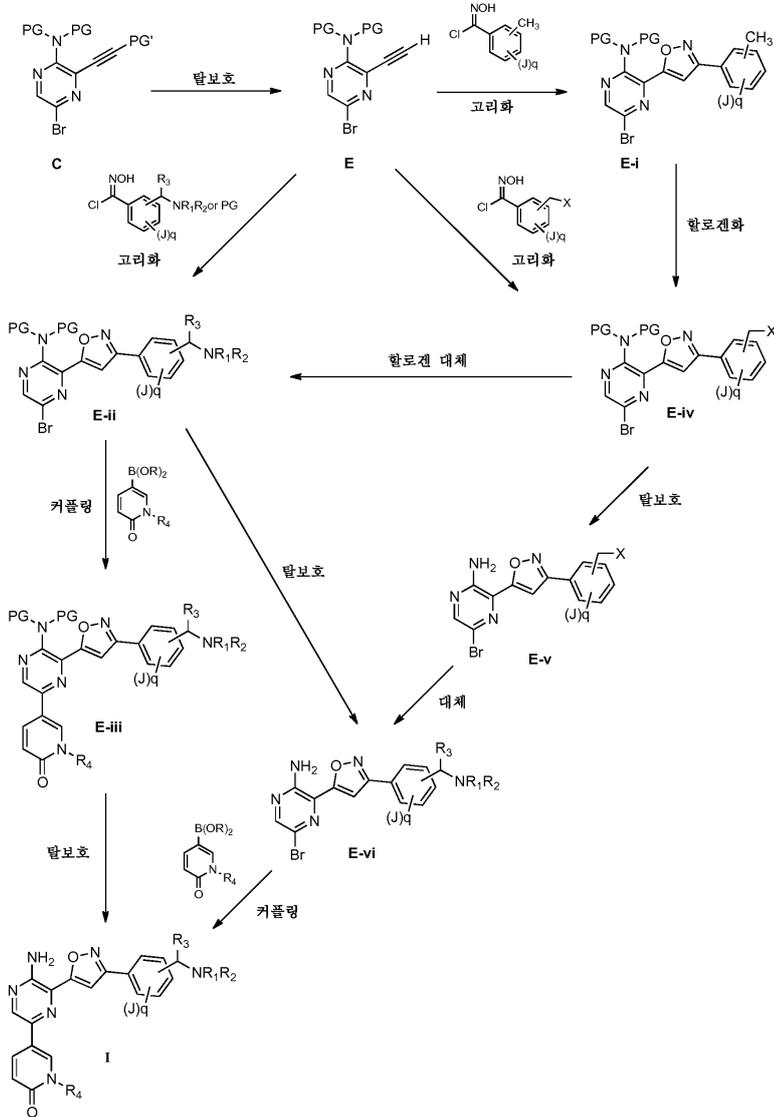
[0451] 단계 2: 디-3급-부틸 3-(5-(4-((3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(2-옥소-2H-피란-5-일)피라진-2-일)이미노디카보네이트(85mg, 0.1231mmol)를 메탄올(1mL)에 용해시키고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(24mg, 30 μ L, 0.28mmol)을 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(0-10% 메탄올/DCM)하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC/MS m/z 761.4 [M+H]⁺.

[0452] 단계 3: 단계 2로부터의 디-3급-부틸 3-(5-(4-((3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라진-2-일)이미노디카보네이트를 디옥산 중의 4M HCl(1mL)에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 Et₂O로 연마하고, 여과하여 5-[5-아미노-6-[5-[2-메틸-4-(메틸아미노메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]피라진-2-일]-1-(2-디메틸아미노에틸)피리딘-2-온(8mg, 단계 1로부터 12% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 461.1 [M+H]⁺.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.38 – 10.23 (m, 1H), 9.38 – 9.28 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27 – 8.10 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 9.8$ Hz, 4H), 6.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 4.7$ Hz, 7H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H).

[0453]

[0454] [반응식 E-1]



[0455]

[0456] 반응식 E-1은 환 D가 이속사졸인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화합물 C는 아미노 보호 그룹 PG 및 알킨 보호 그룹 PG'를 함유한다. 적합한 PG는 Boc(3급-부톡시카보닐)을 포함하지만, 이에 제한되지 않고; 적합한 PG'는 TMS, TES 또는 TIPS를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화학식 C의 화합물을 K_2CO_3 또는 플루오라이드와 같이 이에 제한되지 않는 조건을 사용하여 선택적으로 탈보호하여 알킨 보호 그룹 PG'를 제거하여 화학식 E의 화합물을 수득한다. 3,5-이치환된 이속사졸의 조립을 염기성 조건하에서 화합물 E의 말단 아세틸렌과 적합한 클로로 옥심의 1,3-쌍극성 고리첨가를 통해 달성하여 화학식 E-i, E-ii 또는 E-iv의 화합물에서 목적하는 이속사졸을 제공할 수 있다. 적합한 조건은 트리에틸아민의 사용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0457] 화학식 E-i의 화합물을 NBS와 같지만 이에 제한되지 않는 시약으로 벤질성 메틸의 할로겐화에 적용하여 X가 할로젠인 화학식 E-iv의 화합물을 제공한다. 화학식 E-iv의 화합물은 또한 폐환 전에 클로로 옥심 상의 위치에서 이미 할로젠으로 직접 제조될 수 있다. 화학식 E-iv의 화합물 상의 이탈 그룹 X를 화학식 NHR_1R_2 의 아민으로 대체하여 화학식 E-ii의 화합물을 야기할 수 있다. 화학식 E-ii의 화합물은 적절한 아민 치환을 함유하는 클로로

옥심과의 1,3-쌍극성 고리첨가로부터 직접 제조될 수 있다. 화학식 E-ii의 화합물로부터 아미노 보호 그룹 PG를 당업계의 숙련자들에게 공지된 표준 조건하에서 제거하여 중간체 E-vi를 생성한다. 또는, 이러한 PG 탈보호를, 화학식 E-vi의 화합물을 제공하는 아민 대체 이전에, 화학식 E-iv의 화합물로부터 수행하여 화학식 E-v의 화합물을 제공할 수 있다.

[0458] 화학식 E-ii의 화합물로부터, 피리돈 환 시스템을 적합한 보론산 에스테르 또는 보론산과의 스즈키 커플링을 포함하지만 이에 제한되지 않는 금속-매개된 커플링 조건하에서 도입하여 화학식 E-iii의 화합물을 제공한다. 화학식 E-iii의 화합물로부터 아미노 보호 그룹 PG를 HCl 또는 TFA로의 처리와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 표준 조건하에서 제거하여 환 D가 이속사졸인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0459] 또는, 피리돈 환 시스템을 상기한 바와 같은 조건을 사용하여 화학식 E-vi의 화합물 상에 도입하여 화학식 I의 화합물을 직접 제공할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 가수분해, 친핵성 대체 반응, 아실화 반응, 아미드 결합 형성 반응 또는 추가의 탈보호와 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 반응을 사용하여 치환체 R⁴에 대해 추가의 관능 그룹 변환을 거쳐 추가의 관능기를 나타낼 수 있다.

[0460] 제조 17-24 및 실시예 9-11은 반응식 E-1과 관련된다.

[0461] **제조 17.** 디-3급-부틸 (5-브로모-3-에틸닐피라진-2-일)카바메이트의 합성

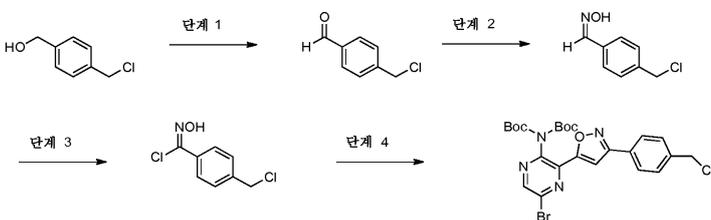


[0462] 단계 1: 탄산나트륨(2M 77.30mL, 154.6mmol)을 DMF(303.0mL) 중의 3급-부틸 N-[5-브로모-3-(2-트리메틸실릴에틸)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(60.6g, 128.8mmol)의 현탁액에 가하고, 75°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음 물(900mL)로 희석시켰다. 침전물을 30분 동안 정치시키고, 여과에 의해 분리하고, 물(300mL)로 세척하였다. 황색 분말을 플라스크로 옮기고, 에틸 아세테이트(300mL)로 연마하여 부제 화합물을 백색 분말(48.39g, 94% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.43 (18H, s), 3.53 (1H, s), 8.55 (1H, s); MS (ES⁺)

[0464] 243.9, MS (ES⁻) 334.2.

[0465] **제조 18.** 디-3급-부틸 (5-브로모-3-(3-(4-(클로로메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)카바메이트의 합성



[0466] 단계 1: MnO₂(51.08g, 587.5mmol)를 DCM(608mL) 중의 [4-(클로로메틸)페닐]메탄올(9.2g, 58.75mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 산화제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공에서 농축시켜 4-(클로로메틸)벤즈알데히드를 백색 고체(7.5g, 83% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 4.65 (2H, s), 7.58 (2H, d), 7.91 (2H, d) 및 10.05 (H,

[0468] s).

[0469] 단계 2: 하이드록실아민 하이드로클로라이드(10.11g, 145.5mmol)를 에탄올 중의 4-(클로로메틸)벤즈알데히드(7.5g, 48.51mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (1E)-4-(클로로메틸)벤즈알데히드 옥심을 백색 고체(8.1g, 98% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 4.75 (2H, s), 7.45

[0470] (2H, d), 7.60 (2H, d), 8.15 (1H, s), 11.3 (H, s)

[0471] 단계 3: (1E)-4-(클로로메틸)벤즈알데히드 옥심(1.662g, 9.801mmol)을 DMF(34.99mL)에 용해시키고, N-클로로석신이미드(1.570g, 11.76mmol)를 가한 다음 디옥산 중의 HCl의 용액(4M 15.70mL, 62.82mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 이 시간 후, 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물, 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (1Z)-4-(클로로메틸)-N-하이드록시-벤즈이미도일 클로라이드를 고체(2.0g, 100% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz,

[0472] CDCl₃) 4.63 (2H, s), 7.45 (2H, d), 7.86 (2H, d) 및 8.36 (H, s).

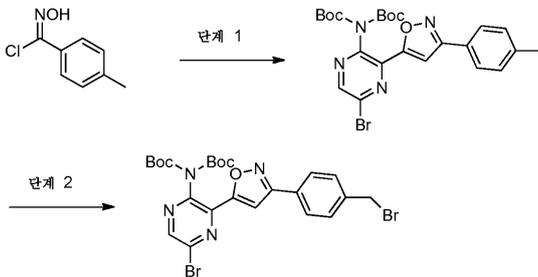
[0473] 단계 4: 트리에틸아민(1.128g, 1.554mL, 11.15mmol)을 DCM(26.24mL) 중의 3급-부틸 N-(5-브로모-3-에티닐-피라진-2-일)-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(3.7g, 9.291mmol) 및 (1Z)-4-(클로로메틸)-N-하이드록시-벤즈이미도일 클로라이드(1.994g, 9.774mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 오일로서 수득하였다. 10-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 정제하여 부제 생성물을 담황색 고체(3.19g, 66% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0

MHz, CDCl₃) 1.41 (18H, s), 4.66 (2H, s), 7.37 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.2), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz) 및 8.66 (1H, s); MS (ES⁺) 410.9, MS (ES⁻) 464.8.

[0474]

[0475] 제조 19. 디-3급-부틸 (5-브로모-3-(3-(4-(브로모메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)카바메이트의 합성



[0476]

[0477] 단계 1: N-하이드록시-4-메틸-벤즈이미도일 클로라이드(1.548g, 9.127mmol) 및 3급-부틸 N-(5-브로모-3-에티닐-피라진-2-일)-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(4g, 10.04mmol)를 DMF(5.540mL)에 용해시켰다. Et₃N(1.108g, 1.526mL, 10.95mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시킨 다음 1시간 동안 65°C로 가열하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(5mL) 및 물(5mL)로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 5mL)로 추가로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물(3 x 10mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[3-(p-톨릴)이속사졸-5-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트를 고체(3.5g, 60% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz,

CDCl₃) 1.4 (18H, s), 2.45 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.8 (2H, d) 및 8.65 (1H, s); MS (ES⁺) 376.9, 431.0.

[0478]

[0479] 단계 2: 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[3-(p-톨릴)이속사졸-5-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(1.800g, 3.387mmol)를 플루오로벤젠(15mL)에 용해시켰다. 2-(1-시아노-1-메틸-에틸)아조-2-메틸-프로판니트릴(111.2mg, 0.6774mmol) 및 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(723.3mg, 4.064mmol)을 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 90°C로 가열하였다. 이 시간 후 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공에서 농축시켜 부제 생성물을 오일(2g, 70% 순도, 68% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 1.5 (18H, s), 4.55 (2H, s), 7.35 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.85 (2H, d) 및 8.65 (1H, s), MS (ES⁺) 454.8, 510.8.

[0480]

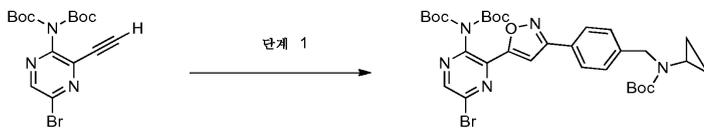
[0481] 제조 20. 디-3급-부틸 (5-브로모-3-(3-(4-((이소프로필아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)카바메이트의 합성



[0482]

[0483] 단계 1: 3급-부틸 N-[5-브로모-3-(3-(4-(브로모메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(100mg, 0.1639mmol)를 DMF(2mL) 중의 프로판-2-아민(96.88mg, 140.8μL, 1.639mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 시간 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 20% 에테르/석유 에테르 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 정제하여 부제 생성물을 고체로서 수득하였다. 이 물질은 완전히 투명하지는 않으며, 그대로 후속 단계에 사용하였다(90mg, 93% 수율). MS (ES⁺) 590.0.

[0484] 제조 21. 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-브로모-피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-사이클로프로필-카바메이트의 합성



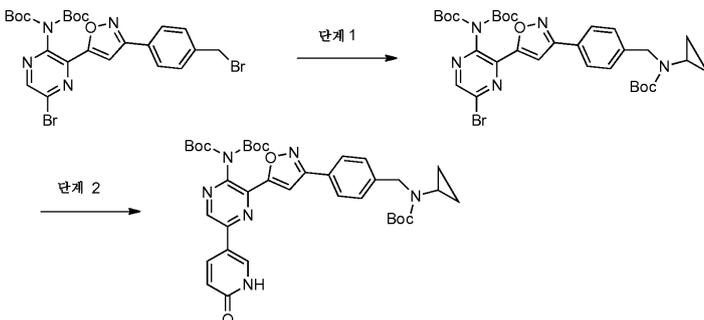
[0485]

[0486] 단계 1: NCS(204.6mg, 1.532mmol)를 DMF(3mL) 중의 3급-부틸 N-사이클로프로필-N-[[4-[(E)-하이드록시이미노메틸]페닐]메틸]카바메이트의 용액에 가하고, 혼합물을 55°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 3급-부틸 N-(5-브로모-3-에티닐-피라진-2-일)-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(610mg, 1.532mmol) 및 TEA(186.0mg, 256.2μL, 1.838mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시킨 다음 2시간 동안 65°C로 가열하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트(5mL) 및 물(5mL)로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 5mL)로 추가로 추출하고, 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 10-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 정제하여 부제 생성물(430mg, 41% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 0.66 - 0.77 (4H, m), 1.40 (18H, s), 1.48 (9H, s), 2.51 (1H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 4.50 (2H, s), 7.35-7.38 (3H, m), 7.83-7.89 (2H, m) 및 8.65 (1H, s); MS (ES⁺) 532.0, 588.1.

[0487]

[0488] 제조 22. 디-3급-부틸 (3-(3-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)-5-(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라진-2-일)카바메이트의 합성



[0489]

[0490] 단계 1: 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[3-[4-(브로모메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(100mg, 0.1639mmol)를 DMF(2mL) 중의 사이클로프로판아민(93.58mg, 113.6 μ L, 1.639mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 시간 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 진공에서 고체로 되도록 농축시켰다. 고체를 DCM(10mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(16.59mg, 22.85 μ L, 0.1639mmol) 및 디-3급-부틸 카보네이트(35.77mg, 37.65 μ L, 0.1639mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 진공에서 오일로 되도록 농축시켰다. 20% 에테르/석유로 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-브로모-피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-사이클로프로필-카바메이트(80mg, 71% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz,

CDCl₃) 0.66 - 0.77 (4H, m), 1.40 (18H, s), 1.48 (9H, s), 2.51 (1H, m), 3.25-3.31 (2H, m),

4.50 (2H, s), 7.35-7.38 (3H, m), 7.83-7.89 (2H, m) 및 8.65 (1H, s); MS (ES⁺) 532.0, 588.1.

[0491]

[0492] 단계 2: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-브로모-피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-사이클로프로필-카바메이트(800mg, 1.165mmol)를 디옥산(4mL)에 용해시키고, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)피리딘-2-올(257.5mg, 1.165mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 3x 질소/진공 사이클로탈기시켰다. Pd(dppf)Cl₂.DCM(23.78mg, 0.02912mmol)을 가하고, 반응물을 추가로 3회 탈기시켰다. 탄산나트륨의 수용액(2M 1.747mL, 3.495mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추가로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수(x 2)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용출시키면서 자동화 실리카 크로마토그래피로 정제하여 부제 생성물을 베이지색 고체(505mg, 62% 수율)로서 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.69 - 0.78 (4H, m), 1.42 (18H, s), 1.50 (9H, s), 2.54 (1H, m), 4.52

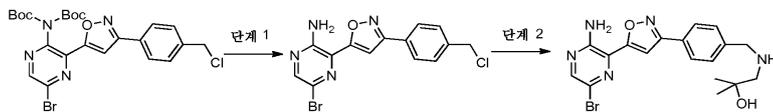
(2H, s), 6.82 - 6.85 (H, d), 7.35 (H, s), 7.40 - 7.42 (2H, d), 7.88 - 7.90 (2H, d), 8.29 - 8.32

(1H, m), 8.42 (1H, s), 8.83 (1H, s) 및 12.75 (1H, m); MS (ES⁺) 545.1, 601.2, 701.2, MS

(ES⁻) 701.2.

[0493]

[0494] 제조 23. 1-((4-(5-(3-아미노-6-브로모피라진-2-일)이속사졸-3-일)벤질)아미노)-2-메틸프로판-2-올의 합성



[0495]

[0496] 단계 1: 3급-부틸 N-[5-브로모-3-[3-[4-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-N-3급-부톡시카보닐-카바메이트(500mg, 0.8836mmol)를 DCM(25mL)에 용해시켰다. TFA(2.500mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 5-브로모-3-[3-[4-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-아민을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다(330mg, 99% 수율). MS (ES⁻) 364.9.

[0497]

단계 2: 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 (78.75mg, 0.8835mmol), 5-브로모-3-[3-[4-(클로로메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-아민(32.30mg, 0.08835mmol) 및 DIPEA(22.84mg, 30.78 μ L, 0.1767mmol)를 NMP(1mL) 중에서 배합하고, 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 속에서 110°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 부제 생성물을 조약한 상태로 사용하였다. MS (ES⁺) 420.5 (ES⁻) 418.6.

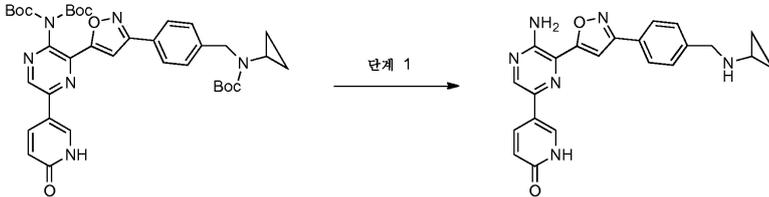
[0498] 제조 24. 5-브로모-3-(3-(2-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-아민의 합성



[0499]

[0500] 단계 1: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-브로모-피라진-2-일]이속사졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(50mg, 0.07369mmol)를 DCM(5mL)과 TFA(0.5mL)의 혼합물 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 포화 수성 중탄산염 용액 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 부제 생성물을 오일로서 수득하였다. 생성물을 어떠한 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) 380.5

[0501] 실시예 9: 5-[5-아미노-6-[3-[4-[(사이클로프로필아미노)메틸]페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-1H-피리딘-2-온(화합물 I-111)의 합성



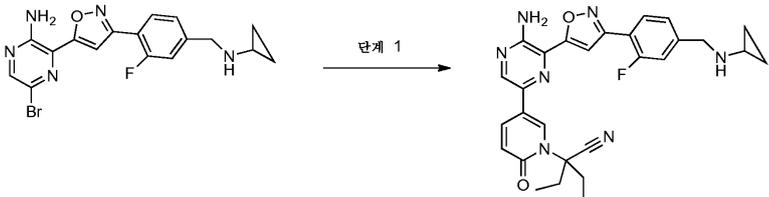
[0502]

[0503] 단계 1: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-사이클로프로필-카바메이트(29.99mg, 0.04280mmol)를 DCM(3mL)에 용해시킨 다음 TFA(146.4mg, 98.92μl, 1.284mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 오일로 되도록 농축시켰다. 역상 분취용 HPLC[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 컬럼, 구배 25mL/분에서 16분에 걸쳐 10% - 95% B(용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN)]로 정제하여 부제 생성물(9.5mg, 44% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 0.8-0.9 (4H, m), 2.6-2.65 (1H, m), 4.25-4.3 (2H, m), 6.5 (1H, d), 6.9 (2H, s), 7.65 (2H, d), 7.78 (1H, s), 8.05 (2H, d), 8.1-8.12 (1H, m), 8.7 (1H, s), 8.8 (2H, brs); MS (ES⁺) 401.1, MS (ES⁻) 399.1

[0504]

[0505] 실시예 10: 2-[5-[5-아미노-6-[3-[4-[(사이클로프로필아미노)메틸]-2-플루오로-페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딘]-2-에틸-부탄나이트릴(화합물 I-135)의 합성



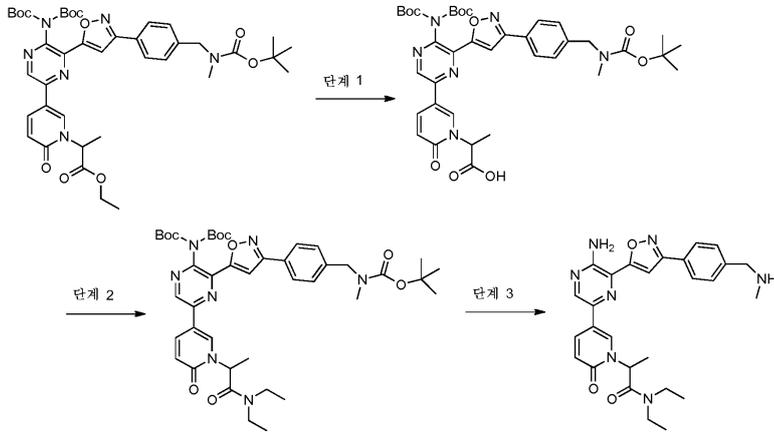
[0506]

[0507] 단계 1: 톨루엔(2mL) 및 EtOH(0.5mL) 중의 5-브로모-3-[3-[4-[(사이클로프로필아미노)메틸]-2-플루오로-페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-아민(28.70mg, 0.071mmol), 2-에틸-2-[2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-피리딘]부탄나이트릴(35mg, 0.1107mmol), K₃PO₄(2M 106.5μl, 0.2130mmol), Pd(PPh₃)₄(8.204mg, 0.007mmol)를 탈기시킨 다음 마이크로파 반응기 속에서 80°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 오일을 수득하였다. 역상 분취용 HPLC[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 컬럼, 구배 25mL/분에서 16분에 걸쳐 10% - 95% B(용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN)]로 정제하여 부제 생성물(3.44mg, 9.44% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400.0 MHz, CDCl_3) 8.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 3H), 6.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H) 및 0.41-0.33 (m, 4H) ppm; MS (ES^+) 514.0, MS (ES^-) 512.0.

[0508]

[0509] 실시예 11: 2-(5-(5-아미노-6-(3-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-N,N-디에틸프로판아미드 (화합물 I-101)의 합성



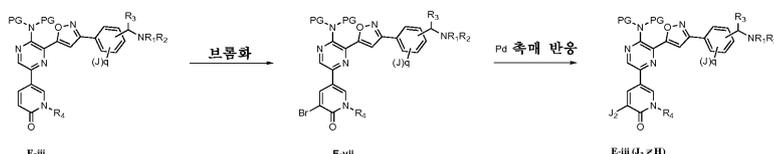
[0510]

[0511] 단계 1: THF (30mL) 중의 에틸 2-[5-[5-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-[3-[4-[[3급-부톡시카보닐(메틸)아미노]메틸]페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딘]프로판오에이트(2.7g, 3.485mmol)의 용액에 LiOH(2M 8.710mL, 17.42mmol)를 가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 HCl로 중화시킨 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 2-[5-[5-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-[3-[4-[[3급-부톡시카보닐(메틸)아미노]메틸]페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딘]프로판산을 황색 고체(1.2g, 46% 수율)로서 수득하였다.

[0512] 단계 2: 1,2-디메톡시에탄(1mL) 중의 2-[5-[5-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-[3-[4-[[3급-부톡시카보닐(메틸)아미노]메틸]페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-2-옥소-1-피리딘]프로판산(100mg, 0.1339mmol), 디에톡시포스포릴포르모니트릴(21.84mg, 0.1339mmol) 및 Et_3N (40.65mg, 55.99 μL , 0.4017mmol)의 용액에 THF 중의 N-디에틸아민 용액(2M 133.9 μL , 0.2678mmol)을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이 시간 후, 물을 가한 다음 DCM(5mL)을 가하고, 유기 층을 분리하고, 디-3급-부톡시카보닐(3-(3-(4-(((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)-5-(1-(1-(디에틸아미노)-1-옥소프로판-2-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라진-2-일)카바메이트를 함유하는 유기 용액을 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0513] 단계 3: HCl(1M 1mL, 1.000mmol)을 디-3급-부톡시카보닐(3-(3-(4-(((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)-5-(1-(1-(디에틸아미노)-1-옥소프로판-2-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피라진-2-일)카바메이트를 함유하는 DCM의 용액에 가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반시켰다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 SCX 카트리지를 통해 통과시키고, 카트리지를 MeOH로 세척하였다. 생성물 혼합물을 MeOH/ NH_3 으로 용출시켰다. 역상 분취용 HPLC[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 컬럼, 구배 25mL/분에서 16분에 걸쳐 10% - 95% B(용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH_3CN)]로 정제하여 부제 생성물(3.89mg, 6% 수율)을 수득하였다. MS (ES^+) 502.0, MS (ES^-) 500.0.

[0514] [반응식 E-2]

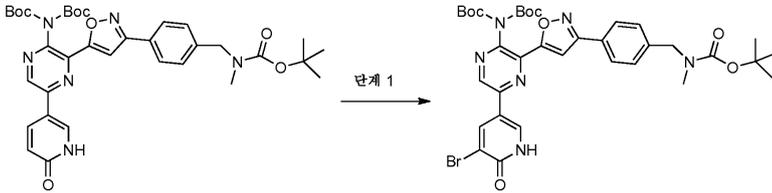


[0515]

[0516] 반응식 E-2는 피리돈 핵이 치환체 J₂(J₂≠H)로 추가로 관능화되어 있는 화학식 E-iii의 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법을 예시한다. 화학식 E-iii의 화합물을 NBS와 같지만 이에 제한되지 않는 시약으로 할로젠화시켜 화학식 E-vii의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 E-vii의 화합물을 적합한 보론산 에스테르 또는 보론산과의 스즈키 커플링을 포함하지만 이에 제한되지 않는 금속-매개된 커플링 반응에서 커플링 파트너로서 사용하여 피리돈 핵이 치환체 J₂(J₂≠H)로 추가로 관능화되어 있는 화학식 E-iii의 화합물을 제공하였다.

[0517] 제조 25 및 실시예 12는 반응식 E-2와 관련된다.

[0518] **제조 25:** 3급-부틸 (5-(5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-3-(3-(4-(((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)메틸)페닐)이속사졸-5-일)피라진-2-일)(3급-부톡시카보닐)카바메이트의 합성



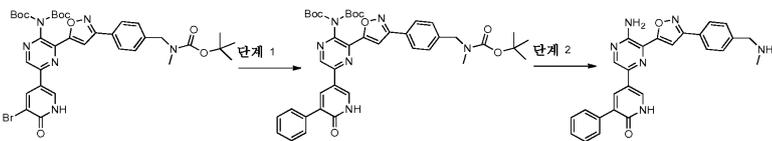
[0519]

[0520] 단계 1: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(500mg, 0.7410mmol)를 THF(5mL)에 용해시킨 다음 NBS(158.3mg, 0.8892mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 추가의 NBS(39.58mg, 0.222mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 오일로 되도록 농축시켰다. 에테르에 이어 20% 에틸아세테이트/디에틸 에테르로 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 정제하여 부제 생성물(370mg, 65% 수율)을 수득하였다.

H¹ NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 1.34 (18H, s), 1.42 (9H, s), 2.72-2.84 (3H, m), 4.43 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 8.4 (1H, s), 8.63 (1H, s) 및 8.75 (1H, s); MS (ES⁺) 597.0, 655.0, MS (ES⁻) 753.0.

[0521]

[0522] **실시예 12:** 3-[4-(메틸아미노메틸)페닐]이속사졸-5-일]피라진-2-일]-3-페닐-1H-피리딘-2-온(화합물 I-123)의 합성



[0523]

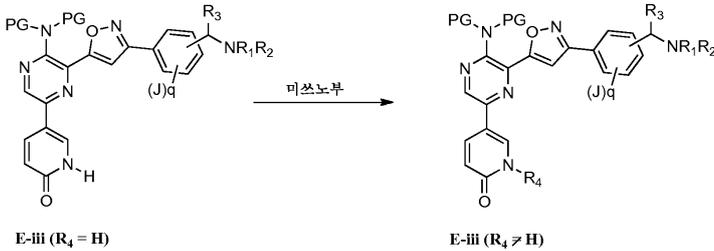
[0524] 단계 1: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-(5-브로모-6-옥소-1H-피리딘-3-일)피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(50mg, 0.06634mmol)를 디옥산(1.334mL)에 가한 다음 사이클로헥타-1,4-디엔-1-일(디페닐)포스판(3.294mg, 0.01327mmol), 페닐보론산(10.52mg, 0.08624mmol) 및 탄산나트륨(21.09mg, 0.1990mmol)을 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에서 오일로 되도록 농축시켰다. 30% 디에틸 에테르/석유 에테르로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(25mg, 50% 수율)을 수득하였다. MS (ES⁺) 651.3, 751.3, MS (ES⁻) 749.2.

[0525] 단계 2: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-(6-옥소-5-페닐-1H-피리딘-3-일)피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(25mg, 0.03330mmol)를 DCM(3mL)에 용해시키고, TFA(189.8mg, 128.2μL, 1.665mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 진공에서 오일로 되도록 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 컬럼, 구배 25mL/분에서 16분에 걸쳐 10% - 95% B(용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN)]로 정제하여 부제 생성물(6mg, 31% 수율)을 수득하였다.

H^1 NMR (400.0 MHz, DMSO- d_6) 2.62-2.68 (3H,s), 4.22 (2H,s), 6.9 (2H,s), 7.47 (1H,t), 7.45 (2H,t), 7.68 (2H,d), 7.74 (1H,s), 7.82 (2H,d), 8.08-8.12 (3H,m), 8.31 (1H,d), 8.77-8.83 (3H,m), 12.2 (1H,s). MS (ES^+) 451.2, MS (ES^-) 449.2.

[0526]

[0527] [반응식 E-3]



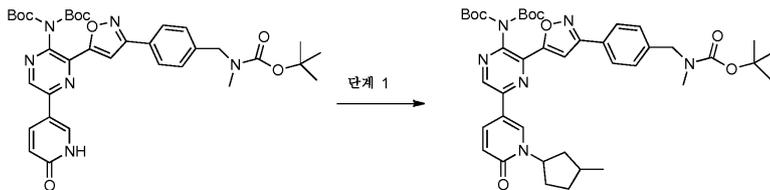
[0528]

[0529] 반응식 E-3은 $R_4 \neq H$ 인 화학식 E-iii의 중간체를 제조하기 위한 또 다른 일반적인 방법을 예시한다. $R_4 = H$ 인 화학식 E-iii의 화합물을 미쓰노부 조건 하에서 알코올 R_4OH 와 반응시켜 $R_4 \neq H$ 인 화학식 E-iii의 화합물을 수득한다. 적합한 미쓰노부 조건은 $CHCl_3$ 또는 THF와 같은 적합한 용매 중에서 $Bu_3P/DIAD$ 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또는, $R_4 \neq H$ 인 화학식 E-iii의 화합물은, $R_4 = H$ 인 화학식 E-iii의 화합물을 R_4-LG 및 염기(예를 들면, 트리에틸아민)(여기서, LG는 적합한 이탈 그룹, 예를 들면, 할로젠, 메실레이트 또는 트리플레이트이다)로 처리하는 것과 같지만 이에 제한되지 않는 당업계의 숙련자들에게 공지된 알킬화 조건을 사용하여 $R_4 = H$ 인 화학식 E-iii의 화합물로부터 수득할 수 있다.

[0530]

제조 26은 반응식 E-3과 관련된다.

[0531] **제조 26:** 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-[1-(3-메틸사이클로펜틸)-6-옥소-3-피리딘]피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트의 합성



[0532]

[0533] 단계 1: 3급-부틸 N-[[4-[5-[3-[비스(3급-부톡시카보닐)아미노]-6-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)피라진-2-일]이속사졸-3-일]페닐]메틸]-N-메틸-카바메이트(130mg, 0.1927mmol) 및 DIAD(77.93mg, 75.88 μ l, 0.3854mmol)를 클로로포름(2mL)에 용해시키고, 병욕에서 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 트리부틸포스판(77.97mg, 96.02 μ l, 0.3854mmol)을 서서히 가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 다음 3-메틸사이클로펜탄올(28.96mg, 31.82 μ l, 0.2891mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0-100% EtOAc/석유 에테르로 용출시키면서 실리카 크로마토그래피로 직접 정제하여 부제 생성물을 황색 고체(33.8mg, 23% 수율)로서 수득하였다.

[0534]

H^1 NMR (400.0 MHz, DMSO- d_6) d 1.18 (d, 3H), 1.30 (s, 18H), 1.35 - 1.41 (m, 3H), 1.49 (2 x s, 9H), 2.02 - 2.14 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 5.24 - 5.28 (m, 1H), 6.60 (2 x s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.41 (2 x s, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.70 (2 x d, 1H) 및 9.33 (2 x s, 1H); MS (ES^+) 757.45.

[0535] 분석학적 데이터 표

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-1	----	390.2	1.53
I-2	----	434.4	1.72
I-3	----	418.2	1.78
I-4	----	420.5	1.52
I-5	----	433.3	0.37
I-6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 2H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.23 – 5.05 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 7H).	448.5	1.25
I-7	----	415.4	1.39
I-8	----	476.2	2.13
I-9	----	446.2	2.03
I-10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	436.5	1
I-11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	417.5	1.1
I-12	----	432.2	1.14
I-13	----	488.24	1.07
I-14	----	458.1	0.82
I-15	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.80 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 5.86 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.97 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H) 및 8.73 (s, 1H) ppm	428.1	1.14
I-16	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 6.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3H).	443.5	1.05
I-17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.50 – 9.34 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 – 8.07 (m, 2H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.27 – 5.15 (m, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.57 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	462	0.83

[0536]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 2H), 7.69 – 7.55 (m, 4H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.42 – 4.09 (m, 12H), 2.75 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.69 (s, 1H), 0.53 – 0.42 (m, 2H), 0.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H).	458.1	0.87
I-19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.46 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	434.5	0.96
I-20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.01 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 13.9, 5.1 Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	460.5	1.16
I-21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.09 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 13.7, 5.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.39 (s, 4H).	474.5	1.15
I-22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.05 (d, 1.2H), 1.12 (d, 1.8H), 1.21 – 1.30 (m, 1H), 1.54 – 1.72 (m, 2H), 1.85 – 1.97 (m, 1H), 2.01 – 2.14 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 5.14 – 5.30 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.14 – 8.18 (m, 1H), 8.29 (d, 0.6H), 8.34 (d, 0.4H), 8.76 (s, 0.6H) 및 8.78 (s, 0.4H) ppm	457.2	1.19
I-23	DMSO 1.42 (6H,d), 2.1-2.15 (1H,m), 2.23-2.33 (1H,m), 3.7-3.75 (1H,m), 3.8-3.85 (1H,m), 3.9-4.0 (3H,m), 4.3-4.35 (2H,m), 5.1-5.2 (1H,m), 6.55 (1H,d), 6.9 (2H,brs), 7.7 (2H,d), 7.75 (1H,s), 8.1 (2H,d), 8.15-8.2 (1H,m), 8.35-8.38 (1H,m), 8.72 (1H,s), 9.1 (2H,brs)	473.1	0.64
I-24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 – 10.23 (m, 1H), 9.38 – 9.28 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 – 8.10 (m, 2H), 7.65 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 2.87 (d, J = 4.7 Hz, 7H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 4H).	461.1	0.56
I-25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	462.1	0.81

[0537]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.44 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	462.5	1.06
I-27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.08 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (t, J = 5.3 Hz, 3H).	472.5	1.15
I-28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.10 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 4.24 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).	488.5	1.08
I-29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.43 (bs, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	435.5	1.08
I-30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.12 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 – 8.07 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 23.0, 10.5 Hz, 4H), 6.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	456.1	0.88
I-31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.12 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 – 8.07 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 23.0, 10.5 Hz, 4H), 6.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	450.1	0.77
I-32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.30 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 0H), 8.07 (dd, J = 36.3, 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 3H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.33 – 2.14 (m, 0H), 1.93 (dd, J = 113.0, 39.6 Hz, 8H).	474.1	0.79
I-33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.11 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.94 – 7.50 (m, 6H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.30 – 4.99 (m, 2H), 4.21 (s, 6H), 2.77 (s, 4H), 2.59 (t, J = 5.3 Hz, 7H), 2.39 (t, J = 9.0 Hz, 5H), 1.83 (s, 3H).	444.1	0.76

[0538]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.83 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.90 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3H).	459.5	0.98
I-35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.08 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 4.24 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.54 – 0.96 (m, 15H).	490.5	1.04
I-36	---	464	0.63
I-37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.42 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.68 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.22 (m, 1H).	474.3	1.1
I-38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.36 (s, 2H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 0.6H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 8.26 – 8.10 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.50 (m, 0.4H), 5.29 (m, 0.6H), 4.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.57 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.74 – 1.56 (m, 3H).	462.5	0.98
I-39	---	443.7	1.09
I-40	---	485.4	1.07
I-41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.50 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.21 – 5.67 (m, 1H), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H).	502.1	0.74
I-42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.97 – 8.92 (m, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 4.4 Hz, 3H), 8.42 – 8.37 (m, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 2H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 6.61 – 6.54 (m, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.63 (td, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	418.5	1.26
I-43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.42 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.81 – 7.68 (m, 5H), 6.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.56 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.22 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.54 (m, 6H).	443.7	1.11

[0539]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.18 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.87 – 7.76 (m, 3H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 4.6 Hz, 16H).	459.7	1.36
I-45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 3H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 4.64 – 4.48 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	418.5	0.92
I-46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.08 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 1.42 (t, J = 3.1 Hz, 15H).	460.5	0.98
I-47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.26 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.44 – 8.29 (m, 2H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	418.5	0.92
I-48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.27 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.17 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 15H).	459.7	1.05
I-49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.37 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 9.3 Hz, 6H).	417.5	1
I-50	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) d 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 8H), 8.42 – 8.26 (m, 12H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 14H), 7.75 – 7.60 (m, 20H), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, 7H), 5.35 – 5.21 (m, 6H), 4.28 (s, 17H), 2.22 (s, 12H), 1.90 (d, J = 75.9 Hz, 38H), 1.50 (s, 65H).	485.2	0.86
I-51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.78 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 5H), 2.10 – 1.99 (m, 4H), 1.92 – 1.86 (m, 5H), 1.72 – 1.64 (m, 2H).	483.5	1.12

[0540]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).	501.5	1.31
I-53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.55 (s, 3H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	443.7	1.09
I-54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 11.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.17 (m, 3H), 2.58 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.67 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 0.63 – 0.29 (m, 2H), 0.21 (dd, J = 9.4, 4.2 Hz, 1H).	461.1	0.78
I-55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 15.1, 7.7 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	417.2	0.94
I-56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 4H), 8.77 (s, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.19 – 7.99 (m, 3H), 7.69 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.40 – 4.86 (m, 3H), 4.22 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 5H), 2.24 – 1.86 (m, 9H), 1.68 (s, 6H).	461.2	0.82
I-57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.57 – 8.47 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 4.24 (tt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 – 1.51 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 0.52 – 0.41 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 1H).	443.1	1.04
I-58	DMSO 1.42 (6H,d), 2.1-2.15 (1H,m), 2.23-2.33 (1H,m), 3.7-3.75 (1H,m), 3.8-3.85 (1H,m), 3.9-4.0 (3H,m), 4.3-4.35 (2H,m), 5.1-5.2 (1H,m), 6.55 (1H,d), 6.9 (2H,brs), 7.7 (2H,d), 7.75 (1H,s), 8.1 (2H,d), 8.15-8.2 (1H,m), 8.35-8.38 (1H,m), 8.72 (1H,s), 9.1 (2H,brs)	473.1	0.64

[0541]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-59	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.41 (d, 6H), 4.67 – 4.77 (m, 1H), 4.82 – 4.89 (m, 2H), 5.13 (sept, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.17 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.73 (s, 3H) 및 8.82 (s, 1H) ppm	435.1	0.65
I-60	DMSO 1.36 (6H,d), 1.42 (6H,d), 3.37-3.42 (1H,m), 4.25-4.3 (2H,m), 5.1-5.2 (1H,m), 6.55 (1H,d), 6.9 (2H,brs), 7.7 (2H,d), 7.8 (1H,s), 8.12 (2H,d), 8.15-8.2 (1H,m), 8.35-8.38 (1H,m), 8.75 (2H,brs), 8.82 (1H,s)	445.2	0.61
I-61	DMSO 0.6-0.7 (4H,m), 1.3 (6H,d), 2.6-2.7 (1H,m), 4.1 (2H,s), 4.95-5.0 (1H,m), 6.4 (1H,d), 6.75 (2H,brs), 7.55 (2H,d), 7.65 (1H,s), 7.95 (2H,d), 8.05-8.1 (1H,m), 8.18-8.22 (1H,m), 8.68 (1H,s), 8.9 (2H,brs)	443.2	0.7
I-62	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.44 – 0.53 (m, 4H), 1.28 – 1.36 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.86 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H) 및 8.70 (s, 1H) ppm [1]	428.196	1.15
I-63	DMSO 1.25 (3H,t), 1.42 (6H,d), 3.0-3.1 (2H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 5.1-5.2 (1H,m), 6.55 (1H,d), 6.9 (2H,brs), 7.7 (2H,d), 7.8 (1H,s), 8.12 (2H,d), 8.15-8.2 (1H,m), 8.35-8.38 (1H,m), 8.8-8.85 (3H,m), [1]	430.212	0.58
I-64	(DMSO) 1.24 (6H, m), 2.47 (3H, t), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.37 (1H, d), 6.72 (2H, br s), 7.04 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.62 (1H, s) 및 8.70 (2H, br s) ppm [1]	446.207	0.57
I-65	DMSO 1.42 (6H,m), 4.37 (2H,s), 5.1-5.2 (1H,m), 6.5-6.55 (2H,m), 6.6 (2H,d), 6.85-6.9 (2H, brs), 7.05 (2H,t), 7.55 (2H,d), 7.7 (1H,s), 7.97 (2H,d), 8.08-8.2 (2H,m), 8.37-8.4 (1H,m), 8.8 (1H,s), [1]	478.212	0.92
I-66	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.68 – 1.72 (m, 2H), 2.05 – 2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.00 (dd, 2H), 4.93 – 5.00 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H) 및 8.80 (s, 1H) ppm [1]	458.207	1.08
I-67	DMSO 1.42 (6H,d), 2.63 (3H,s), 4.18 (2H,s), 5.17-5.21 (1H,m), 5.25-5.3 (1H,m), 6.0-6.1 (1H,m), 6.3-6.38 (2H,m), 7.48 (1H,s), 7.55 (2H,d), 8.0 (2H,d), 8.17-8.22 (2H,m), 8.53 (1H,s) [1]	442.212	0.66
I-68	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.09 – 0.12 (m, 2H), 0.50 – 0.52 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H) 및 8.45 (s, 1H) ppm [1]	442.212	1.18

[0542]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-69	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.55 – 6.57 (m, 2H), 6.91 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H) 및 8.68 (s, 1H) ppm [1]	454.175	1.15
I-70	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.85 – 1.92 (m, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.17 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H) 및 8.67 (s, 1H) ppm [1]	485.218	1.11
I-71	---	494.107	0.63
I-72	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d -0.01 – 0.03 (m, 1H), 0.35 – 0.43 (m, 1H), 0.59 – 0.66 (m, 2H), 0.75 (d, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.54 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H) 및 8.44 (s, 1H) ppm [1]	442.212	1.17
I-73	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.29 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.93 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H) 및 8.67 (s, 1H) ppm [1]	427.176	1.08
I-74	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.94 (t, 3H), 1.48 – 1.54 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.48 – 3.53 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.90 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H) 및 8.67 (s, 1H) ppm [1]	460.222	1.15
I-75	DMSO 1.2 (3H,t), 1.4 (6H,d), 2.6-2.7 (2H,m), 4.2-4.3 (2H,m), 5.1-5.2 (1H,m), 6.85-6.9 (2H,brs), 7.65 (2H,d), 7.7 (1H,s), 7.97-8.0 (1H,m), 8.12 (2H,d), 8.1-8.12 (1H,m), 8.87-8.92 (2H,m), [1]	444.227	0.65
I-76	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.34 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.85 (br s, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.69 (s, 1H) 및 11.91 (br s, 1H) ppm [1]	374.149	1.09
I-77	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.87 (t, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.17 – 1.24 (m, 1H), 1.35 – 1.45 (m, 2H), 1.48 – 1.57 (m, 1H), 1.68 – 1.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.88 (br s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.19 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H) 및 8.70 (s, 1H) ppm [1]	458.243	1.28
I-78	MEOH 2.8 (3H,s), 4.35 (2H,s), 7.6 (1H,s), 7.71 (2H,d), 8.1 (2H,d), 8.13-8.15 (1H,m), 8.45 (1H,s), 8.73 (1H,d) [1]	452.06	0.52

[0543]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-79	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.10 – 0.20 (m, 1H), 0.35 – 0.50 (m, 2H), 0.60 – 0.70 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.40 – 1.50 (m, 4H), 2.29 (s, 2H), 3.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.15 – 4.25 (m, 1H), 6.49 – 6.50 (d, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.49 – 7.50 (d, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 – 8.00 (m, 2H), 8.15 (d, 1H) 및 8.75 (s, 1H) ppm [1], H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.00 (m, 1H), 0.05 – 0.30 (m, 2H), 0.40 – 0.50 (m, 1H), 1.00 – 1.10 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30 – 1.35 (m, 1H), 2.40 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 4.02 (s, 4H), 6.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.30 (s, 1H) 및 8.61 (s, 2H) ppm [2]	442.212	0.61, 0.61 [2]
I-80	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.43 – 0.46 (m, 2H), 0.71 – 0.73 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.91 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H) 및 8.66 (s, 1H) ppm [1]	458.207	1.12
I-81	dmsO d6 1.30 (3H, t), 2.29 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.03 (2H, q), 6.52 (1H, d), 6.89 (2H, s), 7.50 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.20 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 8.70 (1H, s) [1]	402.18	2.51
I-82	dmsO d6 0.80 (3H, t), 1.39 (3H, d), 2.24 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.90-4.98 (1H, m), 6.54 (1H, d), 6.90 (2H, s), 7.50 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.18 (1H, dd), 8.28 (1H, d), 8.79 (1H, s) [1]	430.212	2.66
I-83	dmsO d6 0.76 (6H, t), 1.75-1.85 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.75-4.86 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.89 (2H, s), 7.50 (2H, d), 7.72 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.17-8.21 (2H, m), 8.78 (1H, s) [1]	444.227	2.72
I-84	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.28 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.93 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.28 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H) 및 8.68 (s, 1H) ppm [1]	471.148	0.98
I-85	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.28 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.91 (br s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H) 및 8.66 (s, 1H) ppm [1]	468.202	1.08
I-86	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.58 – 1.63 (m, 1H), 1.80 – 2.01 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.65 (q, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.82 (q, 1H), 3.91 (q, 1H), 4.16 – 4.20 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H) 및 8.66 (s, 1H) ppm [1]	458.207	1.13

[0544]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-87	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.23 – 1.31 (m, 1H), 1.46 (br s, 3H), 1.62 (br d, 1H), 1.77 – 1.84 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.23 – 3.34 (m, 1H), 3.63 – 3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.82 – 3.88 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H) 및 8.66 (s, 1H) ppm [1]	472.222	1.18
I-88	MeOH 2.6-2.7 (3H,m), 4.1-4.2 (2H,m), 4.6 (2H,s), 7.6-7.65 (3H,m), 8.0-8.1 (3H,m), 8.4-8.42 (1H,m), 8.58 (1H,s) [1]	404.16	0.43
I-89	DMSO 1.2 (3H,t), 2.6-2.65 (3H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 6.85 (1H,s), 7.68 (2H,d), 7.75 (1H,s), 7.95-8.0 (1H,m), 8.05-8.08 (1H,m), 8.1 (2H,d), 8.7 (1H,s), 8.8 (2H,brs) [1]	402.18	0.54
I-90	DMSO 2.6-2.65 (3H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 6.9 (1H,s), 7.68 (2H,d), 7.78 (1H,s), 8.08 (2H,d), 8.1-8.12 (1H,m), 8.5-8.52 (1H,m), 8.7 (1H,s), 8.8 (2H,brs) [1]	408.11	0.5
I-91	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.85 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.6, 9.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 2H), 2.63 – 2.61 (m, 6H) 및 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm [1]	459.202	2.11
I-92	dmsO d6 0.25-0.28 (2H, m), 0.33-0.39 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 1.81-1.91 (4H, m), 1.96-2.06 (3H, m), 3.80 (2H, s), 5.58-5.68 (1H, m), 6.53 (1H, d), 6.89 (2H, s), 7.51 (2H, d), 7.71 (1H, s), 7.95 (2H, d), 8.17 (1H, dd), 8.31 (1H, s), 8.77 (1H, s) [1]	468.227	2.52
I-93	dmsO d6 0.23-0.27 (2H, m), 0.32-0.38 (2H, m), 0.76 (6H, t), 1.80-1.85 (4H, m), 2.05-2.07 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.75-4.86 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.89 (2H, s), 7.51 (2H, d), 7.72 (1H, s), 7.95 (2H, d), 8.17-8.21 (2H, m), 8.78 (1H, s) [1]	470.243	2.53
I-94	(DMSO) 0.76 (6H, t), 1.57 (3H, d), 1.83 (4H, m), 4.56 (1H, m), 4.83 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.93 (2H, br s), 7.66 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.03 (1H, m), 8.15-8.18 (2H, m), 8.23 (1H, m), 8.32 (3H, br s) 및 8.82 (1H, s) ppm [1], (DMSO) d 0.76 (6H, t), 1.56 (3H, d), 1.84 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.56 (1H, d), 6.93 (2H, br s), 7.65 (2H, m), 7.27 (1H, s), 8.04 (1H, m), 8.15-8.23 (3H, m), 8.32 (3H, br s) 및 8.82 (1H, s) ppm [2]	444.227	0.65 , 0.65 [2]
I-95	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.92 (br s, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.69 (s, 1H) 및 8.77 (br s, 2H) ppm [1]	432.191	0.95

[0545]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-96	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d -0.01 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 0.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.72 - 0.74 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 6.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H) 및 8.71 (s, 1H) ppm [1]	442.212	0.61
I-97	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.85 - 0.92 (m, 6H), 1.12 - 1.24 (m, 1H), 1.33 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.99 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.76 - 3.81 (m, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) 및 8.69 (s, 1H) ppm [1]	444.227	0.65
I-98	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.25 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.40 (s, 1H) 및 8.61 (s, 1H) ppm [1]	431.171	0.43
I-99	dmsO d6 0.32-0.37 (2H, m), 1.81 (3H, d), 2.01-2.08 (1H, m), 3.80 (2H, s), 5.80-5.88 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.51 (2H, d), 7.73 (1H, s) 7.94 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.74 (1H, s) [1]	453.191	0.57
I-100	MeOH 1.2 (6H,d), 2.6-2.65 (3H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 7.45 (1H,s), 7.55 (2H,d), 7.85 (1H,d), 7.92-8.0 (3H,m), 8.45 (1H,s), [1]	416.196	0.57
I-101		501.249	0.59
I-102		499.233	0.55
I-103	(DMSO) 1.57 (3H, d), 4.56 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.89 (2H, br s), 7.65 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 8.20 (1H, dd), 8.32 (3H, br s), 8.72 (1H, s) 및 12.03 (1H, br s) ppm [1]	374.149	0.48
I-104	(DMSO) 1.41 (3H, d), 1.50 (3H, d), 4.41 (1H, m), 5.33 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.78 (2H, br s), 7.16 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.88 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.04 (1H, dd), 8.06 (4H, m) 및 8.62 (1H, s) ppm [1]	445.186	0.49
I-105	(DMSO) d 0.35 (2H, m), 0.75 (2H, m), 1.03 (3H, s), 1.33 (3H, d), 3.96 (2H, s), 4.14 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.90 (2H, br s), 7.48-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.02 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, dd), 8.42 (1H, m) 및 8.69 (1H, s) ppm [1]	442.212	0.64
I-106	(DMSO) d 0.02 (1H, m), 0.39 (1H, m), 0.62 (1H, m), 0.75 (3H, d), 0.81 (1H, m), 1.33 (3H, m), 3.52 (가려진 신호), 3.69 (1H, m), 4.31 (1H, m), 6.30 (1H, m), 6.68 (2H, br s), 7.41 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, dd), 8.08 (3H, br s), 8.24 (1H, m) 및 8.47 (1H, s) ppm [1]	442.212	0.65

[0546]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-107	DMSO 1.6-1.7 (4H,m), 1.75-1.8 (2H,m), 1.95-2.0 (2H,m), 2.6-2.65 (3H,m), 3.05-3.15 (1H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 6.85 (2H,s), 7.68 (2H,d), 7.73 (1H,s), 7.95-8.02 (2H,m), 8.12 (2H,d), 8.7 (1H,s), 8.85 (2H,brs) [1]	442.212	0.63
I-108	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.62 (t, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.91 (br s, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.70 (s, 1H) 및 8.81 (br s, 2H) ppm [1]	388.165	0.93
I-109	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, 3H), 1.74 (sept, 2H), 2.62 (t, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.91 (br s, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.71 (s, 1H) 및 8.80 (br s, 2H) ppm [1]	416.196	1
I-110	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.62 (t, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.96 (br s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.90 (br s, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H) 및 8.81 (br s, 2H) ppm [1]	418.175	0.89
I-111	DMSO 0.8-0.9 (4H,m), 2.6-2.65 (1H,m), 4.25-4.3 (2H,m), 6.5 (1H,d), 6.9 (2H,s), 7.65 (2H,d), 7.78 (1H,s), 8.05 (2H,d), 8.1-8.12 (1H,m), 8.7 (1H,s), 8.8 (2H,brs) [1]	400.165	0.57
I-112	DMSO 0.8-0.9 (4H,m), 2.6-2.65 (1H,m), 4.25-4.3 (2H,m), 6.9 (1H,s), 7.68 (2H,d), 7.78 (1H,s), 8.08 (2H,d), 8.1-8.12 (1H,m), 8.5-8.52 (1H,m), 8.7 (1H,s), 8.95 (2H,brs) [1]	434.126	0.63
I-113	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 1.21 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.48 - 4.53 (m, 2H), 4.71 - 4.74 (m, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.78 (s, 1H) 및 8.99 - 9.02 (m, 2H) ppm [1]	458.207	0.82
I-114	MeOH 1.6-1.65 (2H,m), 1.67-1.7 (2H,m), 2.1-2.15 (2H,m), 2.3-2.35 (2H,m), 2.7 (3H,s), 3.4-3.5 (1H,m), 4.2 (2H,s), 6.2-6.22 (1H,m), 7.42 (1H,s), 7.55 (2H,d), 7.9 (1H,d), 8.0-8.1 (3H,m), 8.42 (1H,s), [1]	454.212	0.65
I-115	DMSO 1.2-1.4 (4H,m), 1.65-1.85 (6H,m), 2.6-2.7 (3H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 6.85 (2H,m), 7.6 (2H,d), 7.7 (1H,s), 7.85-7.95 (2H,m), 8.15 (2H,d), 8.65 (1H,s), 8.8 (2H,brs) [1]	456.227	0.66
I-116	DMSO 0.78 (3H,t), 0.85 (3H,t), 1.18-1.22 (2H,m), 1.6-1.72 (4H,m), 2.6-2.65 (3H,m), 2.78-2.83 (1H,m), 4.20-4.22 (2H,m), 6.85 (2H,s), 7.67 (2H,d), 7.7 (1H,s), 7.8-7.91 (1H,m), 7.92-7.95 (1H,m), 8.1 (2H,d), 8.7 (1H,s), 8.8 (2H,brs) [1]	458.243	0.68

[0547]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-117	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.31 (s, 3H), 3.75 – 3.86 (m, 6H), 4.98 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.17 (dd, J = 2.5, 9.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 및 8.69 (s, 1H) ppm [1]	448.186	0.43
I-118	(DMSO) d 1.38-1.42 (12H, m), 2.63 (3H, t), 4.20 (2H, t), 4.78 (1H, m), 5.14 (1H, m), 6.52 (1H, d), 6.85 (2H, br s), 7.16 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.75 (1H, s) 및 8.81 (2H, br s) ppm [1]	474.238	0.63
I-119	MeOH 0.9-1.0 (4H,m), 1.7-1.8 (5H,m), 1.87-1.92 (2H,m), 2.08-2.13 (1H,m), 2.8-2.88 (1H,m), 4.42 (2H,s), 7.55 (1H,s), 7.7 (2H,d), 7.95 (1H,d), 8.1 (2H,d), 8.12-8.14 (1H,m), 8.55 (1H,s) [1]	468.227	0.75
I-120	MeOH 0.83-1.0 (10H,m), 1.28-1.33 (2H,m), 1.7-1.8 (4H,m), 2.8-2.85 (1H,m), 2.92-2.98 (1H,m), 4.42 (2H,s), 7.55 (1H,s), 7.7 (2H,d), 7.97 (1H,d), 8.08 (1H,d), 8.12 (2H,d), 8.55 (1H,s) [1]	484.259	0.82
I-121	MeOH 1.55 (6H,d), 2.77 (3H,s), 4.3 (2H,s), 7.65 (2H,d), 7.67-7.7 (1H,m), 8.1-8.2 (2H,m), 8.18-8.21 (1H,m), 8.67 (1H,s) [1]	434.187	0.59
I-122	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.10 – 1.20 (br s, 1H), 1.45 – 1.65 (m, 5H), 1.70 – 1.85 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.95 – 4.05 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.85 (br s, 2H), 7.49 – 7.55 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 – 8.00 (m, 2H), 8.15 – 8.25 (m, 1H), 8.45 (d, 1H) 및 8.70 (s, 1H) ppm [1]	470.243	0.7
I-123	DMSO 2.62-2.68 (3H,s), 4.22 (2H,s), 6.9 (2H,s), 7.47 (1H,t), 7.45 (2H,t), 7.68 (2H,d), 7.74 (1H,s), 7.82 (2H,d), 8.08-8.12 (3H,m), 8.31 (1H,d), 8.77-8.83 (3H,m), 12.2 (1H,s) [1]	450.18	0.6
I-124	(DMSO) d 1.04 (3H, d), 1.12 (1H, d), 1.19 (1H, d), 1.53-1.58 (5H, m), 1.76 (1H, m), 1.90-2.14 (4H, m), 2.42 (1H, m), 4.56 (1H, m), 5.26 (1H, m), 6.53 (1H, d), 6.92 (2H, br s), 7.66 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.14 (2H, m), 8.30-8.35 (5H, m) 및 8.79 (1H, d) ppm [1]	456.227	0.68
I-125	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.03 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24 – 8.29 (m, 2H) 및 8.76 (s, 1H) ppm [1]	441.191	1.76, 1.75 [2]
I-126	CDCl3 0.78-0.86 (6H, m), 1.68-1.86 (4H, m), 2.90 (2H, dt), 3.87 (2H, s), 4.53 (2H, dt), 4.92-5.02 (1H, m), 5.74 (2H, br s), 6.66 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.74-7.88 (4H, m), 8.30 (1H, s) [1]	476.234	0.74

[0548]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-127	CDCl ₃ 0.86 (6H, t), 1.59-1.70 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.18-2.32 (2H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.74 (1H, s), 4.91-5.01 (1H, m), 5.75 (2H, br s), 6.65 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.73-7.88 (4H, m), 8.30 (1H, s) [1]	520.24	0.88
I-128	DMSO 0.77-0.9 (10H,m), 1.8-1.9 (4H,m), 2.75-2.8 (1H,m), 4.37 (2H,s), 4.8-4.85 (1H,m), 6.55 (1H,d), 6.95 (2H,brs), 7.5-7.7 (4H,m), 8.08-8.18 (2H,m), 8.22 (1H,d), 8.8 (1H,s), 9.1 (2H,brs) [1]	488.234	0.83
I-129	DMSO 0.85-0.95 (6H,m), 1.8-1.9 (4H,m), 2.62 (3H,s), 4.35 (2H,s), 5.85-5.95 (1H,m), 6.6 (1H,d), 7.9-8.0 (2H,m), 7.5-7.7 (3H,m), 8.15-8.3 (3H,m), 8.8 (1H,s), 8.9-9.0 (2H,m), [1]	462.218	0.64
I-130	dmsO d 0.77 (6H, d), 1.45-2.25 (11H, m), 3.82 (2H, s), 4.77-4.90 (1H, m), 5.20 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.90 (2H, br s), 7.55 (2H, d), 7.73 (1H, s), 7.98 (2H, d), 8.17-8.21 (2H, m), 8.79 (1H, s) [1]	516.265	2.63
I-131	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.76 (t, 6H), 1.83 (quin, 4H), 4.20 – 4.27 (m, 1H), 4.36 – 4.45 (m, 1H), 4.48 – 4.57 (m, 1H), 4.82 (br, s, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.91 (br s, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 – 8.22 (m, 2H) 및 8.79 (s, 1H) ppm [1]	462.218	1.08
I-132	DMSO 0.8 (3H,t), 1.58-1.75 (4H,m) 2.6-2.65 (3H,m), 2.7-2.78 (1H,m), 4.22-4.26 (2H,m), 6.8-6.83 (2H,m), 7.48-7.52 (2H,m), 7.55-7.65 (1H,m), 7.85-7.88 (1H,m), 7.93-7.98 (1H,m), 8.12 (1H,t), 8.72 (1H,s), 8.88 (2H,brs), 11.85 (1H,s) [1]	462.218	0.65
I-133	(DMSO) d 0.76 (6H, t), 0.82 (3H, t), 1.81-2.02 (6H, m), 4.30 (1H, m), 4.84 (1H, m), 6.56 (1H, d), 6.93 (2H, br s), 7.62-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.14-8.16 (2H, m), 8.23 (1H, m), 8.34 (3H, br s) 및 8.82 (1H, s) ppm [1]	458.243	0.68
I-134	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.74 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.55 – 2.47 (m, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H) 및 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 6H) ppm [1]	469.223	2.06
I-135	H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.96 (qn, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (td, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H) 및 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 6H) ppm [1]	487.213	2.09

[0549]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-136	H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 6.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 6H) 및 0.41 – 0.33 (m, 4H) ppm [1]	513.229	2.74
I-137	(DMSO) d 0.61 (6H, t), 1.21 (4H, m), 1.68 (4H, t), 4.67 (1H, m), 6.41 (1H, d), 6.78 (2H, br s), 7.42 (1H, m), 7.49 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 8.08 (1H, m), 8.54 (3H, br s) 및 8.66 (1H, s) ppm [1]	456.227	0.75
I-138	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 6.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 및 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 6H) ppm [1]	469.223	2.13
I-139	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 2.2, 9.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 6.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.76 (qn, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (td, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 및 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 6H) ppm [1]	469.223	2.13
I-140	DMSO D6 0.29-0.32 (2H, m), 0.48-0.52 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.74-1.84 (4H, m), 3.80 (2H, s), 4.72-4.85 (1H, m), 6.53 (1H, d), 6.84 (2H, br s), 7.48 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.12-8.20 (2H, m), 8.76 (1H, s) [1]	484.259	0.79
I-141	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.79 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.82 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 및 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 6H) ppm [1]	462.218	0.69
I-142	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 1.64 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 및 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 7H) ppm [1]	462.218	0.66
I-143	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.29 (s, 3H) 및 1.90 (s, 4H) ppm [1]	467.207	1.93

[0550]

화합물 번호	HNMR	LCMS ES Plus	LCMS (Rt, 분)
I-144	H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 6H) 및 0.48 – 0.41 (m, 4H) ppm [1]	467.207	2.23
I-145	H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 3.8, 8.9 Hz, 1H), 3.50 – 3.48 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.11 (m, 1H) 및 1.82 (m, 1H) ppm [1]	497.218	2.07
I-146	(DMSO) d 0.58 (6H, t), 1.53 (6H, s), 1.65 (4H, m), 4.64 (1H, m), 6.38 (1H, d), 6.74 (2H, br s), 7.47-7.54 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.97-7.99 (2H, m), 8.04 (1H, m), 8.31 (3H, br s) 및 8.63 (1H, s) [1]	458.243	0.67
I-147	-----	485.218	6.97
I-148	-----	375.144	1.45
I-149	-----	442.187	1.29
I-150	-----	445.223	1.1
I-151	-----	456.202	1.32

[0551]

[0552] 실시예 2: 세포 ATR 억제 분석:

- [0553] 화합물을, 하이드록시우레아 처리된 세포에서 ATR 기질 히스톤 H2AX의 인산화를 검출하기 위한 면역형광 현미경 분석(immunofluorescence microscopy assay)을 사용하여 세포내 ATR을 억제하는 능력에 대해 스크리닝할 수 있다. HT29 세포를 10% 소 태아 혈청(JRH Biosciences 12003), 1:100으로 희석된 페니실린/스트렙토마이신 용액(Sigma P7539) 및 2mM L-글루타민(Sigma G7513)으로 보충된 맥코이 5A 배지(McCoy's 5A media)(Sigma M8403) 속에서 96-웰 흑색 이미징 플레이트(BD 353219)에서 웰당 14,000개 세포로 평판배양하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 부착시킨다. 이어서, 화합물을 25 μM의 최종 농도로부터 3배 연속 희석으로 세포 배지에 가하고, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 배양한다. 15분 후, 하이드록시우레아(Sigma H8627)를 2mM의 최종 농도로 가한다.
- [0554] 하이드록시우레아로 45분간 처리한 후, 세포를 PBS에서 세척하고, PBS에 희석시킨 4% 포르말데히드(Polysciences Inc 18814)에서 10분 동안 고정시키고, PBS 중의 0.2% 트윈-20(세척 완충액)에서 세척하고, PBS 중의 0.5% 트리톤 X-100에서 10분 동안 투과시키며, 이들 모두는 실온에서 수행한다. 이어서, 세포를 세척 완충액에서 1회 세척하고, 세척 완충액에 희석시킨 10% 염소 혈청(Sigma G9023)(차단 완충액) 속에서 실온에서 30분 동안 차단한다. 이어서, H2AX 인산화 수준을 검출하기 위해, 세포를 차단 완충액에서 1:250으로 희석시킨 일차 항체(마우스 단일클론 항-인산화된 히스톤 H2AX Ser139 항체; Upstate 05-636) 속에서 실온에서 1시간 동안 배양한다. 이어서, 세포를 각각 세척 완충액 중에서 1:500 및 1:5000으로 희석된 이차 항체(염소 항-마우스 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 488 접합된 항체; Invitrogen A11029) 및 웨히스트 균주(Hoechst stain)(Invitrogen H3570)의 혼합물 중에서 암암에서 실온에서 1시간 동안 배양하기 전에 세척 완충액 속에서 5회 세척한다. 이어서, 이 세포를 세척 완충액 중에서 5회 세척하고, 마지막으로 이미지화 전에 100ul PBS를 각 웰에 가한다.
- [0555] 세포를 BD 패스웨이 855 바이오이미저(BD Pathway 855 Bioimager) 및 아토비전 소프트웨어(Attovision software)(제조원; BD Biosciences, Version 1.6/855)를 사용하여, 알렉사 플루오르 488 및 웨히스트 강도에 대해 이미지화시켜, 각각 인산화된 H2AX Ser139 및 DNA 염색을 정량한다. 이어서, 20x 배율의 9개 이미지의 몽타주에서 인산화된 H2AX-포지티브 핵의 비율(%)을 BD 이미지 데이터 익스플로러 소프트웨어(BD Image Data Explorer software)(제조원; BD Biosciences Version 2.2.15)를 사용하여 각각의 웰에 대해 계산한다. 인산화된 H2AX-포지티브 핵은, 하이드록시우레아로 처리하지 않은 세포에서의 평균 알렉사 플루오르 488 강도의 1.75 배로 알렉사 플루오르 488 강도를 함유하는 해당 웨히스트-포지티브 영역으로서 정의한다. 마지막으로, H2AX 포지티브 핵의 비율(%)을 각각의 화합물의 농도에 대해 플롯팅하고, 세포내 ATR 억제에 대한 IC50을 프리즘 소프트웨어(Prism software)(GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA)를 사용하여 결정한다.
- [0556] 본원에 기재된 화합물을 또한 당업계에 공지된 다른 방법에 따라 시험할 수 있다(참조: Sarkaria et al, "Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson et al, "Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM" Cancer Research 64: 9152-9159 (2004); Kim et al, "Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" The Journal of Biological Chemistry, 274(53): 37538-37543 (1999); and Chiang et al, "Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family" Methods Mol. Biol. 281:125-41 (2004)).
- [0557] 실시예 3: ATR 억제 분석
- [0558] 화합물을 방사성-포스페이트 도입 분석(radioactive-phosphate incorporation assay)을 사용하여 ATR 키나제를 억제하는 능력에 대해 스크리닝하였다. 분석은 50mM Tris/HCl(pH 7.5), 10mM MgCl₂ 및 1mM DTT의 혼합물 중에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 10 μM[γ-33P]ATP(3mCi 33P ATP/mmol ATP, 제조원; Perkin Elmer) 및 800 μM 표적 펩타이드(ASELPASQPQPSAKKK)이었다.
- [0559] 분석은 5nM 전장 ATR의 존재하에 25°C에서 수행하였다. ATP 및 해당 시험 화합물을 제외하고서 위에 열거한 시약 모두를 함유하는 분석용 스톱 완충 용액을 제조하였다. 스톱 용액 13.5 μl를 96웰 플레이트에 넣은 다음 시험 화합물의 연속 희석물(통상적으로 15 μM의 최종 농도로부터 출발하여 3배 연속 희석)을 함유하는 DMSO 스톱 2 μl를 2회 가하였다(최종 DMSO 농도 7%). 플레이트를 25°C에서 10분 동안 예비배양하고, [γ-33P]ATP(최종 농도 10 μM) 15 μl를 가하여 반응을 개시하였다.

[0560] 2mM ATP를 함유하는 0.1M 인산 30 μ l를 가하여 24시간 후 반응을 중지시켰다. 중지된 분석 혼합물 45 μ l를 가하기 전에, 멀티스크린 포스포셀룰로즈 필터(multiscreen phosphocellulose filter) 96-웰 플레이트(제조원; Millipore, Cat no. MAPHNOB50)를 0.2M 인산 100 μ l로 전처리하였다. 플레이트를 5 x 200 μ l 0.2M 인산으로 세척하였다. 건조시킨 후, 신틸레이션 계수(1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac) 전에 Optiphase 'SuperMix' 액체 신틸레이션 카테일(제조원; Perkin Elmer) 100 μ l를 웰에 가하였다.

[0561] 모든 데이터 포인트에 대해 평균 백그라운드 값을 제거한 후, Ki(app) 데이터를 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA)를 사용하여 초기 속도 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 계산하였다.

[0562] 다음은 본원의 화합물의 ATR 억제 Ki 값을 보여주는 차트이다. Ki 값이 ≤ 5 nM인 화합물은 "+++"로 표시한다. Ki 값이 >5 nM, ≤ 50 nM인 화합물은 "++"로 표시한다. Ki 값이 >50 nM, <100 nM인 화합물은 "+"로 표시한다.

화합물 번호	Ki 값
I-1	++
I-2	++
I-3	++
I-4	++
I-5	+
I-6	+++
I-7	++
I-8	++
I-9	++
I-10	+++
I-11	+++
I-12	+++
I-13	+++
I-14	+++
I-15	+++
I-16	+++
I-17	+++
I-18	+++
I-19	+++
I-20	+++
I-21	+++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	++
I-25	+++
I-26	+++
I-27	+++
I-28	+++
I-29	+++
I-30	+++
I-31	++
I-32	+++
I-33	+++
I-34	+++
I-35	+++
I-36	+++
I-37	+++
I-38	++
I-39	++
I-40	++
I-41	+++
I-42	+++
I-43	+++
I-44	++
I-45	++

화합물 번호	Ki 값
I-46	+
I-47	++
I-48	+
I-49	++
I-50	+++
I-51	++
I-52	++
I-53	+++
I-54	+++
I-55	+++
I-56	+++
I-57	+++
I-58	+++
I-59	++
I-60	+++
I-61	+++
I-62	+++
I-63	+++
I-64	+++
I-65	+
I-66	+++
I-67	+
I-68	+++
I-69	+++
I-70	+++
I-71	++
I-72	+++
I-73	+++
I-74	+++
I-75	+
I-76	++
I-77	+++
I-78	+++
I-79	+++
I-80	+++
I-81	+++
I-82	+++
I-83	+++
I-84	+++
I-85	+++
I-86	+++
I-87	+++
I-88	+++
I-89	+++
I-90	+++

화합물 번호	Ki 값
I-91	+++
I-92	+++
I-93	+++
I-94	+++
I-95	+++
I-96	+++
I-97	+++
I-98	+++
I-99	+++
I-100	+++
I-101	++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	+++
I-105	+++
I-106	+++
I-107	+++
I-108	+++
I-109	+++
I-110	+++
I-111	+++
I-112	+++
I-113	+++
I-114	+++
I-115	+++
I-116	+++
I-117	+++
I-118	+++
I-119	+++
I-120	+++
I-121	++
I-122	+++
I-123	+++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++
I-127	+++
I-128	+++
I-129	+++
I-130	+++
I-131	+++
I-132	+++
I-133	+++
I-134	+++
I-135	+++

[0563]

화합물 번호	Ki 값
I-136	+++
I-137	++
I-138	+++
I-139	+++
I-140	+++
I-141	+++

화합물 번호	Ki 값
I-142	+++
I-143	+++
I-144	+++
I-145	+++
I-146	+++
I-147	+++

화합물 번호	Ki 값
I-148	+++
I-149	++
I-150	+
I-151	++

[0564]

[0565] 실시예 4: 시스플라틴 감작성 분석

[0566] 96h 세포 생존율(MTS) 분석을 사용하여 HCT116 결장직장암 세포를 시스플라틴에 감작시키는 능력에 대해 화합물을 스크리닝할 수 있다. 시스플라틴에 대한 ATM 시그널링에 결함을 갖는 HCT116 세포(참조: Kim et al.; Oncogene 21:3864 (2002); Takemura et al.; JBC 281:30814 (2006))를 10% 소 태아 혈청(JRH Biosciences 12003), 1:100으로 희석된 페니실린/스트렙토마이신 용액(Sigma P7539) 및 2mM L-글루타민(Sigma G7513)으로 보충된 맥코이 5A 배지(Sigma M8403) 150 μ l 속에서 96-웰 폴리스티렌 플레이트(Costar 3596)에 웰당 470개 세포로 평판배양하고, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 밤새 부착시킨다. 이어서, 화합물과 시스플라틴을 둘 다 동시에 200 μ l의 최종 세포 용적으로 전체 매트릭스 농도로서 10 μ M의 최고 최종 농도로부터 2배 연속 희석으로 세포 배지에 가한 다음 세포를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 배양한다. 96시간 후, MTS 시약(Promega G358a) 40 μ l를 각 웰에 가하고, 세포를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 1시간 동안 배양한다. 마지막으로, SpectraMax Plus 384 판독기(제조원: Molecular Devices)를 사용하여 490nm에서 흡광도를 측정하고, 시스플라틴 단독의 IC50을 적어도 3배까지 감소시키는데 필요한 화합물의 농도(소수 첫째 자리까지)를 기록할 수 있다(CP3 시프트(shift)).

화합물	CP3 시프트(uM)
I-3	0.234
I-6	0.156
I-15	0.039
I-11	0.156
I-22	0.02
I-23	0.312
I-32	0.079
I-37	0.078
I-42	0.156
I-43	0.078
I-44	0.312
I-49	0.625
I-50	0.312
I-53	0.039
I-54	0.039
I-55	0.039
I-57	0.02
I-58	0.312
I-60	0.312
I-61	0.078
I-62	0.078
I-63	0.156
I-64	0.078

화합물	CP3 시프트(uM)
I-68	0.039
I-72	0.078
I-73	0.156
I-74	0.078
I-77	0.039
I-78	0.625
I-80	0.078
I-81	0.156
I-82	0.079
I-83	0.02
I-87	0.078
I-89	0.312
I-90	0.625
I-92	0.078
I-93	0.02
I-94	0.007
I-96	0.078
I-97	0.078
I-102	0.078
I-105	0.02
I-106	0.039
I-107	0.039
I-116	0.02

화합물	CP3 시프트(uM)
I-119	0.156
I-120	0.078
I-122	0.078
I-123	0.078
I-124	0.039
I-125	0.015
I-126	0.625
I-127	0.312
I-128	0.078
I-129	0.02
I-130	0.078
I-131	0.02
I-132	0.01
I-133	0.039
I-134	0.02
I-135	0.01
I-138	0.01
I-139	0.01
I-140	0.156
I-143	0.01
I-145	0.01

[0567]

[0568] 본 발명의 다수의 양태를 기재하고 있지만, 본원의 기본 실시예들은 본 발명의 화합물, 방법 및 공정을 이용하는 또 다른 양태를 제공하도록 변경할 수 있음이 자명하다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원 실시예로 나타내어지는 특정 양태들에 의해서라기 보다는 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된다는 것을 인지할 것이다.