

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 401/04
C07D 401/14
C07D 407/14

(11) 공개번호 10-2005-0101547

(43) 공개일자 2005년10월24일

(21) 출원번호 10-2005-7014781

(22) 출원일자 2005년08월11일

번역문 제출일자 2005년08월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/004049

(87) 국제공개번호 WO 2004/072033

국제출원일자 2004년02월12일

국제공개일자 2004년08월26일

(30) 우선권주장 60/446,777 2003년02월12일 미국(US)

(71) 출원인 바이오젠 아이텍 엠에이 인코포레이티드
미국 메사추세츠 02142 캄브리지 캄브리지 센터 14

(72) 발명자 리 웬-체룽
미국 메사추세츠 02421, 렉싱턴, 스프링 스트리트 192
선 리홍
미국 메사추세츠 02474, 알링턴, 미스틱 뷰 테라스 15
산 팡
미국 메사추세츠 01803, 벌링톤, 바론 파크 레인 #26, 11
추아퀴 클라우디오
미국 메사추세츠 02144, 줌머빌, 에이피티. #1, 첨들러 스트리트30
코네바이즈 마크
미국 메사추세츠 02472, 워터타운, 길버트 스트리트 22
폰츠 티모시 더블유.
미국 메사추세츠 02135, 브라이튼, 펠톤 로드 15
카터 매리베스
미국 메사추세츠 02474, 알링턴, 라이트 스트리트 179
싱 주스완인더
미국 메사추세츠 01721, 애쉬랜드, 헤리티지제 아벤뉴 94
보리액-스조던 파울라 앤
미국 메사추세츠 02453, 왈탐, 플로렌스 로드 46
링 레오나
미국 메사추세츠 01890, 윈체스터, 펠스 로드 45
페터 러셀 씨.
미국 메사추세츠 01775, 스토우, 허드슨 로드 343

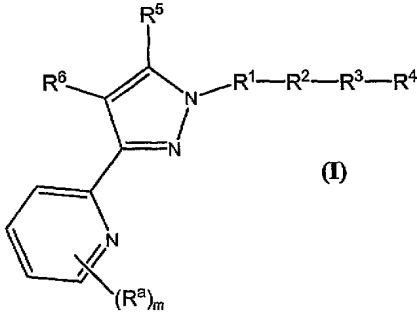
(74) 대리인 김진희
강승욱

심사청구 : 없음

(54) 피라졸 및 그것의 제조 및 사용 방법

요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물이 Alk 5 및/또는 Alk 4에 대해 기대밖의 높은 친화력을 가지며, 섬유성 질환을 포함하는 다양한 질병을 예방하고 그리고/또는 치료하기 위한 그들의 길항제로서 유용할 수 있다는 발견에 기초한 것이다. 하나의 구체예에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다.



명세서

기술분야

본 발명은 TGFβ 패밀리 유형 I 수용체의 길항제인 피라졸 화합물 및 그것의 제조 및 사용 방법에 관한 발명이다.

배경기술

TGFβ(Transforming Growth Factor β)는, 액티빈, 인히빈, 골 형태신생 (morphogenetic) 단백질(BMP), 성장 및 분화 인자(GDF) 및 밀러리안 억제 성분(mullerian inhibiting substance, MIS)을 포함하는 다이머형 폴리펩티드 성장 인자의 대형 패밀리 중의 멤버이다. TGFβ는 세 이성체(TGFβ1, TGFβ2, 및 TGFβ3)로 존재하며 그것의 수용체와 더불어 대부분의 세포에 존재한다. 각 이성체는 조직-특이적이며 발달에 의해 조절되는 유형으로 발현된다. 각 TGFβ 이성체는 성숙 또는 활성 TGFβ로 알려진 C-말단 영역 (지연 연관 펩티드 (LAP)) 및 N-말단 영역 내에서 세포내에서 절단되는 전구체 단백질로서 합성된다. LAP은 통상적으로 세포로부터 분비되기 이전에 성숙 TGFβ와 비-공유적으로 연관된다. LAP-TGFβ 복합체는 TGFβ 수용체에 결합할 수 없으며 생물학적으로 활성이 아니다. TGFβ는 일반적으로 트롬보스포딘-1 또는 플라스민과의 상호작용을 포함하는 다양한 메카니즘에 의해 복합체로부터 배출된다 (그리고 활성화된다).

활성화 이후, TGFβ는 유형 II 수용체(TGFβRII), 구조적으로 활성 세린/트레오닌 키나제에 높은 친화도로 결합한다. 리간드-결합 유형 II 수용체는 글라이신/세린 풍부 도메인 중 TGFβ 유형 I 수용체 (Alk 5)를 인산화시키고, 이는 유형 I 수용체가 참여하는 것을 허용하며 그리고 하류 시그널링 분자, Smad2 또는 Smad3를 인산화시킨다. 예컨대, Huse, M. et al., Mol. Cell. 8: 671-682(2001) 참조. 인산화시킨 Smad2 또는 Smad3는 이후 Smad4와 복합화될 수 있으며, 그리고 전체 헤테로-Smad 복합체는 핵으로 이동하여 다양한 TGFβ-반응성 유전자의 전사를 조절한다. 예컨대, Massague, J. Am. Rev. Biochem. Med. 67 : 773 (1998) 참조.

액티빈은 또한 그들이 액티빈 βa 또는 βb의 호모- 또는 헤테로 다이머인 TGFβ로부터 구분되는 TGFβ 슈퍼패밀리의 멤버이다, TGFβ와 유사한 유형으로 액티빈 시그날은, 즉, 구조적으로 세린-트레오닌 수용체 키나제, 액티빈 유형 II 수용체 (ActRIIB)에 결합함으로써, 그리고 유형 I 세린-트레오닌 수용체, Alk 4를 활성화시킴으로써, Smad2 또는 Smad3를 인산화시킨다. 결과적으로 Smad4와의 헤테로-Smad 복합체의 형성은 또한 유전자 전사의 액티빈-유도 조절을 유발한다.

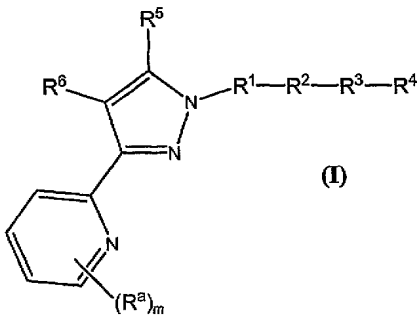
사실, 액티빈과 같은 TGFβ 및 관련 팩터는 대형 어레이의 세포 프로세스, 예컨대, 상피 및 조혈 세포에서 세포 사이클 어레스트, 증배억성 세포 증식 및 분화의 조절, 염증 세포 참여, 면역억제, 상처 치유, 및 세포밖 매트릭스 생성을 조절한다. 예컨대, Massague, J. Am. Rev. Cell. Biol. 6: 594-641 (1990); Roberts, A. B. and Sporn M. B. Peptide Growth Factors and Their Receptors, 95: 419-472 Berlin: Springer-Verlag (1990); Roberts, A. B. and Sporn M. B. Growth Factors 8: 1-9 (1993); and Alexandrow, M. G., Moses, H. L. Cancer Res. 55: 1452-1457 (1995) 참조. TGFβ 시그널링 경로의 과잉활성은 인간의 다양한 질환의 기초를 이룬다 (예컨대, 세포밖 매트릭스의 과잉 침착, 비정상적으로 높은 염증 반응, 섬유상 질환, 및 진행형 암). 유사하게는, 액티빈 시그널링 및 액티빈의 과잉발현은 세포밖 매트릭스

축적 및 섬유증 (예컨대, Matsuse, T. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. et al, Am. J. Pathol. 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., Hepatology 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., J. Clin. Invest. 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998); Munz, B. et al., EMBO J. 18: 5205-5215 (1999) 참조), 염증 반응 (예컨대, Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25: 60-68 (2001) 참조), 악액질 또는 소모성 질환 (Matzuk, M. M. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al, Mol. Endocrinol. 10: 534- 543 (1996); Cipriano, S. C. et al. Endocrinology 141: 2319-27 (2000) 참조), 중추신경계의 질병 또는 병리학적인 반응 (Logan, A. et al. Eur. J. Neurosci. 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. et al. Exp. Neurol. 159: 504-510 (1999); Masliah, E. et al., Neurochem. Int. 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al, J. Neuropathol. Exp. Neurol. 58: 174-187 (1999), John, G. R. et al, Nat Med. 8: 1115-21 (2002) 참조) 및 고혈압 (Dahly, A. J. et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 283: R757-67 (2002)참조)을 포함하는 병리학적인 질환과 연결된다. 연구결과는 또한 TGFβ 및 액티빈이 세포외 매트릭스를 유도하는 것을 상승적으로 작용할 수 있다는 것을 보여준다 (예컨대, Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558, (1998) 참조). 따라서 이 시그널링 경로의 비정상과 관련된 질병을 예방/치료하기 위한 TGFβ 패밀리의 시그널링 경로 성분 에 대한 모듈레이터 (예컨대, 길항제)를 개발하는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

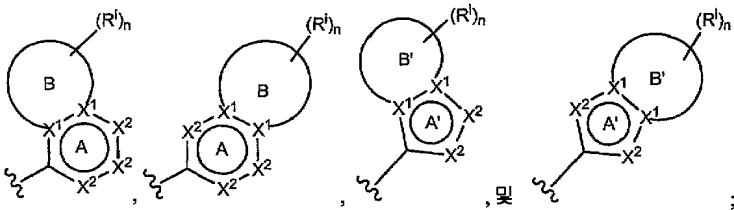
본 발명은 화학식 (I)의 화합물이 TGFβ 패밀리의 유형 I 수용체, Alk 5 및/또는 Alk 4의 기대박의 강력한 길항제라는 발견에 기초한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은, 섬유증 (예컨대, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 및 간 섬유증), 진행형 암, 또는 TGFβ 패밀리의 시그널링 활성의 감소가 바람직한 다른 질환들과 같은 질환들의 예방 및/또는 치료에 사용할 수 있다.

하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다:



각 R^a는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아실, 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 시아노, 구아니디노, 아미디노, 카복시, 설포, 머캅토, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 우레아, 티오우레아, 설페모일, 설페미드, 카바모일, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬설포닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬설포닐, 헤테로사이클로알킬카보닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설포닐, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설포닐, 또는 헤테로아로일이다. R¹은 하나의 결합, 알킬렌, 알케닐렌, 알킬닐렌, 또는 -(CH₂)_{r1}-O-(CH₂)_{r2}-이며, 여기서 각 r1 및 r2는 독립적으로 2 또는 3이다. R²는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 하나의 결합이다. R³는 -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -N(R^b)-C(O)-, -O-C(O)-N(R^b)-, -N(R^b)-C(O)-O-, -O-S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-S(O)_p-O-, -N(R^b)-C(O)-N(R^c)-, -N(R^b)-S(O)_p-N(R^b)-, -C(O)-N(R^b)-S(O)_p-, -S(O)_p-N(R^b)-C(O)-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, 또는 -(C(R^b)(R^c))_q-, 또는 하나의 결합이다. 각 R^b 및 R^c는 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다. p는 1 또는 2이고; 그리고 q는 1-4이다. R⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 사이클로알케닐, (사이클로알케닐)알킬, 헤테로사이클로알케닐, (헤테로사이클로알케닐)알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다. R⁵는 수소, 치환되지 않은 알킬, 할로-치환된 알킬, 알콕시, 알킬설피닐, 아미노, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알킬설피닐, 헤테로사

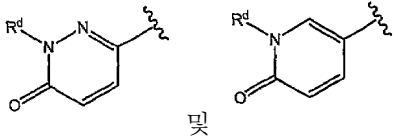
이클로알킬, 헤테로사이클로알콕시, 헤테로사이클로알킬설피닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설피닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 또는 헤테로아릴설피닐이다. R⁶는 (1) 5- 내지 6-원 헤테로사이클일 (예컨대, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 또는 헤테로아릴)로서 -O-, -S-, -N=, 및 -NR^d-로 구성되는 군으로부터 선택되는 1-3 헤테로 고리 원자를 포함하며, 여기서 R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다. 상기 5- 내지 6-원 헤테로사이클일은 R^e로 반드시 치환되고 그리고 1 내지 2의 R^f로 선택적으로 치환된다. R^e는 옥소, 티옥소, 알콕시, 알킬설피닐, -NH₂, -NH(치환되지 않은 알킬), 또는 -N(치환되지 않은 알킬)₂이고, 그리고 R^f는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 시아노, 구아니디노, 아미디노, 카복시, 설포, 머캅토, 알킬설피닐, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 우레아, 티오우레아, 설피모일, 설피미드, 카바모일, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬설피닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬설피닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설피닐, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 또는 헤테로아로일이다. 대안으로, R⁶는 (2) 융합 고리 헤테로아릴로서 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다:



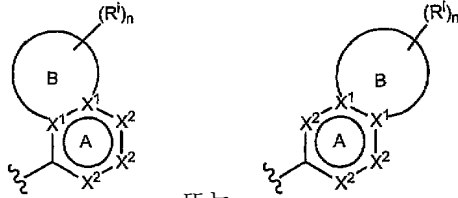
고리 A는 방향족 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하고, 그리고 고리 B는 5- 내지 7-원 방향족 또는 비방향족 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하며; 다만 고리 A와 고리 B 중 적어도 하나는 1 또는 그 이상의 헤테로 고리 원자를 포함한다. 고리 A'는 방향족 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하고, 그리고 고리 B'는 5- 내지 7-원 포화 또는 불포화 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하며; 다만 고리 A'와 고리 B' 중 적어도 하나는 1 또는 그 이상의 헤테로 고리 원자를 포함한다. 융합 고리 헤테로아릴의 각 헤테로 고리 원자는 -O-, -S-, -N-, 또는 -NR^g-이다. 구체적으로, 각 X¹ 고리 원자는 독립적으로 N 또는 C이고; 각 X² 고리 원자는 독립적으로 -O-, -S-, -N=, -NR^g-, 또는 -CHR^h-이다. R^g는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이며, 그리고 각 R^h 및 Rⁱ는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 시아노, 구아니디노, 아미디노, 카복시, 설포, 머캅토, 알킬설피닐, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 우레아, 티오우레아, 설피모일, 설피미드, 카바모일, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬설피닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬설피닐, 헤테로사이클로알킬카보닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설피닐, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 또는 헤테로아로일이다. n은 0-2이고; 그리고 m은 0-3이며; 다만 m이 2 또는 그 이상인 때, 두 인접한 R^a기가 함께 연결되어 4- 내지 8-원 선택적으로 치환된 사이클릭 모이어티를 형성할 수 있다. 즉, 2-피리딘 고리가 4- 내지 8-원 사이클릭 모이어티와 융합하여 7H-[1]피리딘, 6,7-디하이드로-5[H]피리딘, 5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀리닐, 5,7-디하이드로-푸로[3,4-b]피리딘, 또는 3,4-디하이드로-1H-티오피라노[4,3-c]피리딘과 같은 모이어티를 형성할 수 있다. 그것을 또한 R⁶가 치환되거나 또는 치환되지 않은 나프티리디닐 (예컨대, 2-나프티리디닐), 퀴놀리닐 예컨대, 2-퀴놀리닐 또는 4-퀴놀리닐), 이미다조[1,2-a]피리딘, 또는 벤즈이미다졸일이라면, 이 때 -R¹-R²-R³-R⁴가 H, 치환되지 않은 알킬, -CH₂-C(O)-N(H)-치환되지 않은 알킬, -CH₂-C(O)-N(치환되지 않은 알킬)₂, 또는 벤질이 아니다.

하나의 구체예에서, R⁶는 5- 내지 6-원 헤테로사이클일로서 -O-, -S-, -N=, 및 -NR^d-로 구성되는 군으로부터 선택되는 1-3 헤테로 고리 원자를 포함하며 여기서 R^d는 수소 또는 알킬이다. 예컨대, R⁶는 6-원 헤테로아릴일 수 있으며 1 또는 2 헤테로 고리 원자를 포함하며 여기서 각 헤테로 고리 원자는 -N= 또는 -NR^d-이다.

이하에 보여지는 것은 6-원 헤테로아릴인 R⁶의 두 예이다:

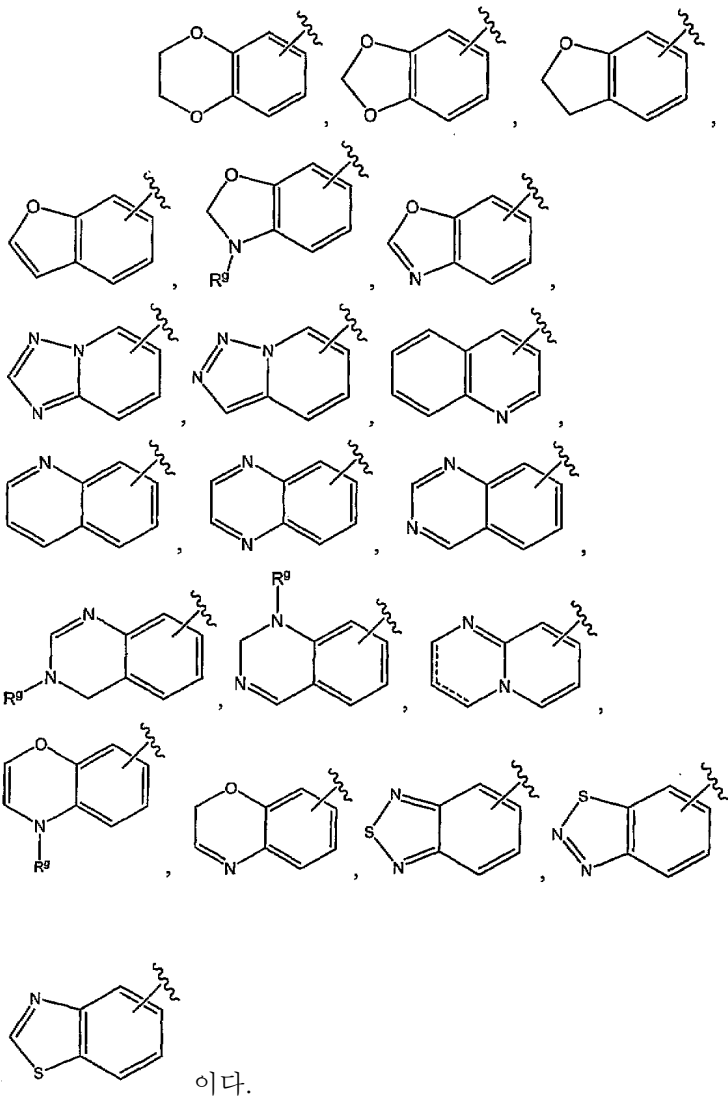


및



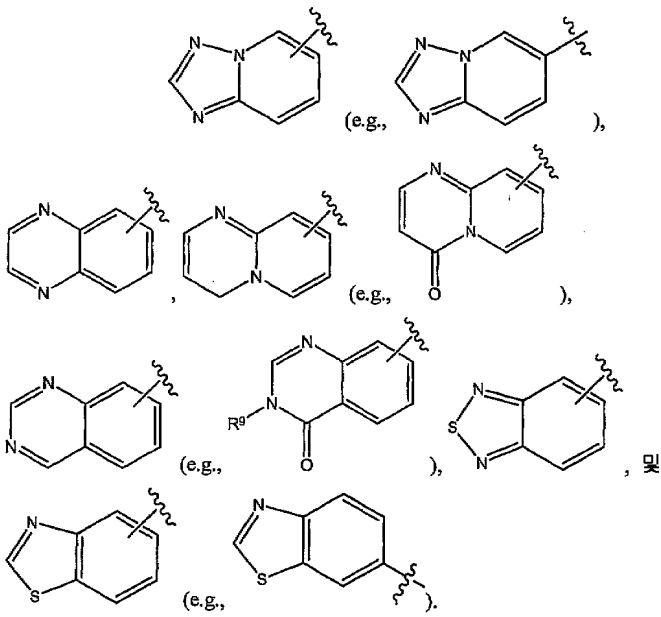
다른 구체예에서, R⁶는 비방향족 고리일 수 있다. 그런 기의 몇가지 예는

이며, 여기서 고리 B는 5- 내지 6-원 방향족 또는



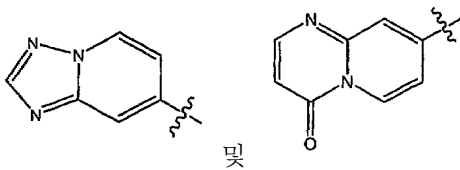
및 이다.

이들 기는 치환되지 않거나 또는 (하나 또는 두 고리에서) 알킬, 알콕시, 할로, 옥소, 티옥소, 아미노, 알킬설피닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있으며 그리고 R^g는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다. R⁶의 몇가지 바람직한 예는

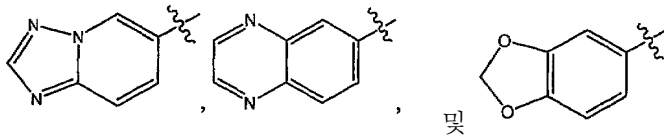


이다.

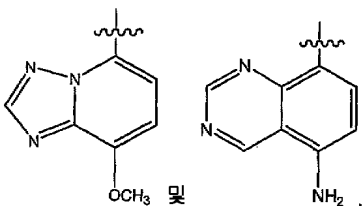
하나의 구체예에서, R⁶는 2 또는 3 헤테로 고리 원자 (예컨대 산소, 황, 또는 질소)를 포함할 수 있다. 고리 A의 파라-위치는 채워지거나 또는 상기 헤테로 고리 원자 중 하나로 치환될 수 있다. 그것의 고리 A의 파라-위치가 헤테로 고리 원자로 채워진 R⁶의 몇가지 예는 다음과 같다:

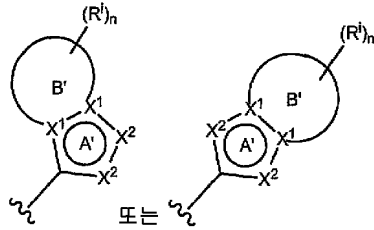


그것의 고리 A의 파라-위치가 헤테로 고리 원자로 치환된 R⁶의 몇가지 예는 다음과 같다:



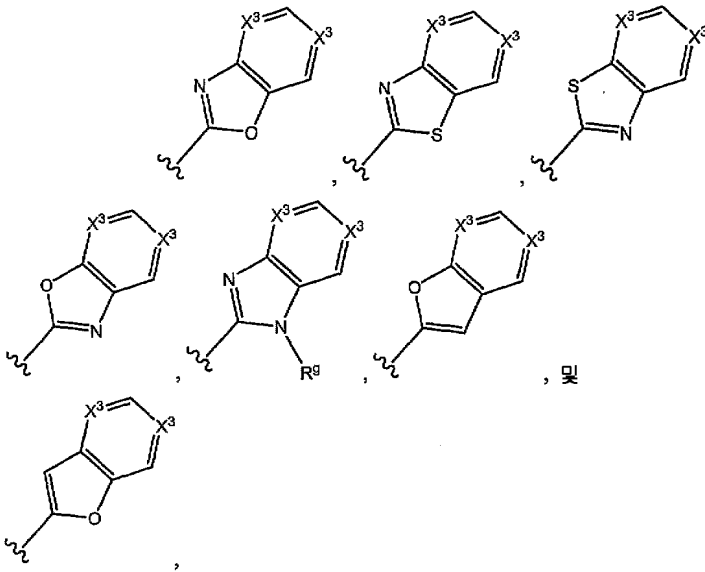
하나의 구체예에서, 고리 A의 파라-위치는 -OR^j, -SR^j, -O-CO-R^j, -O-SO₂-R^j, -N(R^j)₂, -NR^j-CO-R^j, -NR^j-SO₂-R^j, 또는 -NR^j-CO-N(R^j)₂로 치환되며, 여기서 각 R^j는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다. 그런 R⁶의 몇가지 예는 다음을 포함한다:



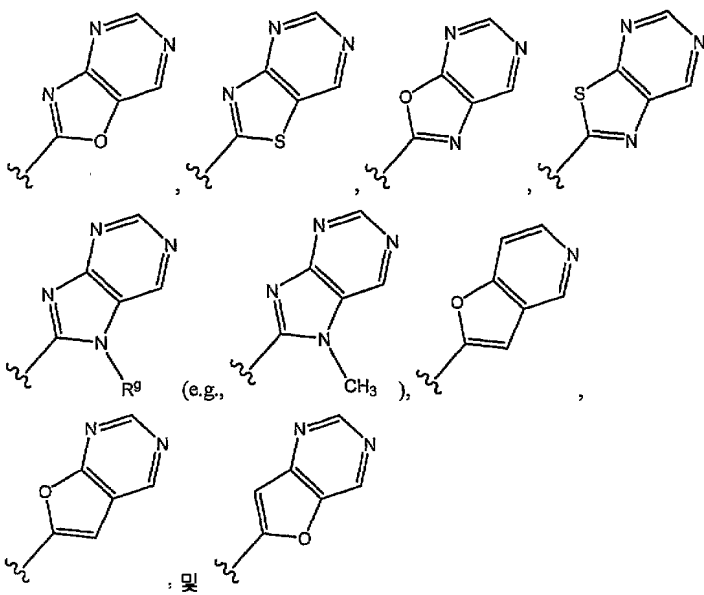


다른 구체예에서, R⁶는 리일 수 있다. 그런 기의 몇가지 예는 다음과 같고,

이때 여기서 고리 B는 5- 내지 6-원 방향족 또는 비방향족 고



여기서 X³는 독립적으로 N 또는 C이다 (즉, 고리 B는 0-2 질소 고리 원자를 포함할 수 있다). 각 R⁶는 알킬, 알콕시, 할로, 옥소, 티옥소, 아미노, 알킬설퍼닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다는 것에 주의한다. 그런 R⁶ 기의 특정 예는 다음과 같다:



하나의 구체예에서, R¹은 하나의 결합, 알킬렌, 또는 -(CH₂)₂-0-(CH₂)₂-이다.

하나의 구체예에서, R²는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 하나의 결합이다.

하나의 구체예에서, R³는 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, -N(R^b)-C(O)-O-, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)-, 또는 하나의 결합이다.

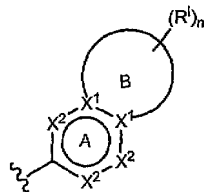
하나의 구체예에서, R⁴는 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

하나의 구체예에서, R¹은 하나의 결합 또는 알킬렌이고; R²는 하나의 결합이고; R³는 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이고; 그리고 R⁴는 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R¹은 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-이고; R²는 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.1]옥탄, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 쿠바닐, 또는 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄이고; R³는 하나의 결합이며; 그리고 R⁴는 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 추가 구체예에서, R¹은 하나의 결합이고; R²는 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.1]옥탄, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 쿠바닐, 또는 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄이고; R³는 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이며; 그리고 R⁴는 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 다른 추가 구체예에서, 각 R¹, R², 및 R³는 하나의 결합이고; 그리고 R⁴는 수소 또는 시아노로 치환된 알킬이다.

하나의 구체예에서, R⁵는 수소, 치환되지 않은 알킬, 또는 할로-치환된 알킬이다

하나의 구체예에서, m는 0, 1, 또는 2이다. 하나의 구체예에서, m는 0 또는 1이다.

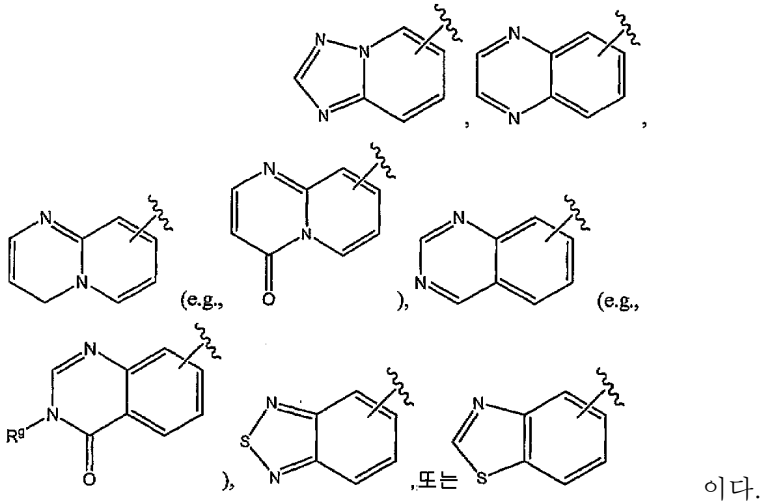
하나의 구체예에서, 각 R^a는 독립적으로 알킬, 알콕시, 알킬설피닐, 할로, 아미노, 아미노카보닐, 알콕시카보닐, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이다. 하나의 구체예에서, R^a는 6-위치에서 치환된다.



하나의 구체예에서, R⁶는 이고 여기서 고리 B는 5- 내지 6-원 방향족 또는 비방향족 고리이며; R⁵는 수소, 치환되지 않은 알킬, 또는 할로- 치환된 알킬이고; R⁴는 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R³는 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이고; R²는 하나의 결합이고; R¹은 하나의 결합 또는 알킬렌이며; 그리고 R^a는 알킬, 알콕시, 알킬설피닐, 할로, 아미노, 아미노카보닐, 또는 알콕시카보닐이며; 만약 m이 0이 아니라면, 적어도 하나의 R^a는 6-위치에서 치환된다.

하나의 구체예에서, R⁶의 고리 A의 파라-위치는 헤테로 고리 원자 (예컨대, O, S, 또는 N)로 채워지거나 또는 치환되며 또는 고리 A의 파라-위치는 -OR^j, -SR^j, -O-CO-R^j, -O-SO₂-R^j, -N(R^j)₂, -NR^j-CO-R^j, -NR^j-SO₂-R^j, 또는 -NR^j-CO-N(R^j)₂로 치환되며 여기서 각 R^j는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다.

하나의 구체예에서, R⁶는



이들 각 기는 치환되지 않거나 또는 (하나 또는 두 고리에서) 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시, 옥소, 아미노, 알킬설피닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환된다. R⁵는 수소, 치환되지 않은 메틸, 또는 트리플루오로메틸이다. R⁴는 수소 또는 알킬이다. R³는 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이다. R²는 사이클로알킬 또는 하나의 결합이다. R¹은 하나의 결합, 알킬렌, 또는 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-이다. 하나의 구체예에서, R⁵는 수소이고 그리고 R⁴-R³-R²-R¹-은 수소이다.

본 발명은 여기 기재된 그룹들의 임의의 조합을 가지는 화합물을 포함한다는 것을 주지하여야 한다.

화학식 (I)의 각 화합물의 N-옥사이드 유도체 또는 약학적 허용 염이 또한 본 발명의 범위 내에 속한다. 예컨대, 피라졸 코어 고리 또는 질소-함유 헤테로사이클일 치환기의 질소 고리 원자는 적절한 산화제 예컨대 m-클로로퍼벤조산 또는 H₂O₂의 존재시 옥사이드를 형성할 수 있다.

원래 산성인 (예컨대, 카복실 또는 페놀계 하이드록실 기를 가지는) 화학식 (I)의 화합물은 약학적 허용 염 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 또는 글드 염을 형성할 수 있다. 또한 본 발명의 범위에 속하는 것은 약학적 허용 아민 예컨대 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, 및 N-메틸글리카민으로 형성된 염이다. 화학식 (I)의 화합물은 산으로 처리하여 산 부가염을 형성할 수 있다. 그런 산의 예는 염소산, 브롬산, 요오드산, 황산, 메탄설폰산, 인산, p-브로모페닐-설폰산, 탄소산, 석신산, 시트르산, 벤조산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 아스코르브산, 말레산, 아세트산, 및 기타 본 기술 분야에서 당업자에게 주지된 무기산 및 유기산을 포함한다. 산 부가염은, 화학식 (I)의 화합물을 그것의 유리 염기 형태로 충분한 양의 산(예컨대, 염소산)으로 처리함으로써 제조하여 산 부가염(예컨대, 염산염)을 제조할 수 있다. 산 부가염은 적절한 희석시킨 염기성 수용액(예컨대, 수산화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 암모니아)으로 그 염을 처리함으로써 다시 그것의 유리 염기 형태로 전환시킬 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한, 예컨대, 비-키랄 화합물, 라세미체 혼합물, 광학적 활성 화합물, 순수한 거울상이성체, 또는 거울상이성체의 혼합물의 형태일 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 TGFβ 패밀리 유형 I 수용체, Alk 5 및/또는 Alk 4에 대해, 실시예 116과 실시예 118에 기재된 조건 하에서, 예컨대, IC₅₀ 및 K_i 수치가 각각 10 μM 이하로 상당히 높은 친화력을 나타낸다. 화학식 (I)의 몇가지 화합물은 IC₅₀ 및/또는 K_i 수치 1.0 μM 이하 (또는 심지어 0.1 μM 이하)를 나타낸다.

화학식 (I)의 화합물은 또한 적절한 작용기를 첨가함으로써 변형되어 선택적인 생물학적 특성을 향상시킬 수 있다. 그런 변형은 본 기술 분야에 공지되었으며 주어진 생물학적 시스템 (예컨대, 혈액, 림프계, 중추신경계) 내로 생물학적 침투의 증가, 경구 이용률의 증가, 용해도를 증가시켜 주사에 의한 투여 허용, 대사의 변경, 및/또는 분비 속도의 변경 등을 포함한다. 이들 변형의 예는, 폴리에틸렌 글리콜에 의한 에스테르화, 피볼레이트 또는 지방산 치환기에 의한 유도체화, 카바메이트로의 전환, 방향족 고리의 하이드록실화, 및 방향족 고리 중 헤테로원자-치환을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다.

다른 태양으로는, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 (또는 2 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물의 조합) 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물을 특징으로 한다. 또한 본 발명에 포함되는 것은 단독으로 또는 조합인 임의의 화학식 (I)의 화합물을, 적절한 부형제와 함께 포함하는 의약 조성물이다.

추가 태양으로는, 본 발명은 세포에서 TGFβ 패밀리 유형 I 수용체, Alk 5 및/또는 Alk 4를 (예컨대, IC₅₀ 수치 10 μM 이하; 바람직하게는, 1.0 μM 이하; 더 바람직하게는, 0.1 μM 이하로) 억제하는 방법을 특징으로 하며, 1 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물의 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 또한 본 발명의 범위는 세포 또는 검체 (예컨대, 인간과 같은 포유동물)에서 TGFβ 및/또는 액티빈 시그널링 경로를 억제하는 방법을 포함하며, 1 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물의 유효량과 세포를 접촉시키거나 또는 투여하는 단계를 포함한다.

또한 본 발명의 범위는 TGFβ의 레벨 및/또는 액티빈 활성의 상승을 특징으로 하거나 또는 이로부터 유래하는 질병으로 고통받는 검체를 치료하거나 또는 예방하는 방법을 포함한다. 그 방법은 1 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 검체에게 투여하는 단계를 포함한다. 그 질병은, 세포밖 매트릭스의 과잉 축적; 섬유상 질환 (예컨대, 공피증, 루프스 신장염, 결합 조직 질환, 상처 치료, 수술에 의한 손상, 척수 질환, CNS 손상, 급성 폐 질환, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환, 성인성 호흡 곤란 증후군, 급성 폐 질환, 약물-유도 폐 질환, 사구체신염, 당뇨병 신장병, 고혈압-유도 신장병, 간 또는 담도 섬유증, 간 경화, 지방성 간 질환에 의한 원발성 담즙 경변 (알콜성 및 비알콜성 스테아토시스), 원발성 경화성 담관염, 재발협착증, 심장 섬유증, 안과적 손상, 섬유경화증, 섬유상 암, 섬유상, 섬유종, 섬유선종, 섬유육종, 이식 동맥질환, 및 켈로이드); 중앙 세포의 TGFβ-유도 전이; 및 칼시노마 (예컨대, 상피 세포 칼시노마, 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 신경교아세포종, 백혈병, 및 폐, 유방, 난소, 경부, 간, 담도, 위장관, 췌장, 전립선, 및 머리와 목의 칼시노마); 및 기타 질환들 예컨대 악액질, 고혈압, 강직성 척추염, 다발성 경화증에서 탈수초화, 대뇌 맥관병증 및 알츠하이머 질환을 포함한다.

본원에서 사용된 것으로서, "알킬"기는 포화 지방족 탄화수소 기로서 1-8 (예컨대, 1-6 또는 1-4) 탄소 원자를 포함하는 것을 의미한다. 알킬기는 직선형 또는 분지형일 수 있다. 알킬기의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헵틸, 및 2-에틸헥실을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 알킬기는 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 아미노, 나이트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록시, 설포, 머캅토, 알킬설파닐, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, 사이클로알킬-알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, 헤테로사이클로알킬-카보닐아미노, 헤테로사이클로알킬-알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시로 선택적으로 치환될 수 있다. "알킬렌"은 본원에 정의된 것으로서, 2가 알킬기이다.

본원에서 사용된 것으로서, "알케닐" 기는 지방족 탄소 기로서 2-8 (예컨대, 2-6 또는 2-4) 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 것을 의미한다. 알킬 기와 마찬가지로, 알케닐 기는 직선형이거나 또는 분지형일 수 있다. 알케닐 기의 예는, 알릴, 이소프레닐, 2-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 알케닐 기는 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 아미노, 나이트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록시, 설포, 머캅토, 알킬설파닐, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, 사이클로알킬-알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, 헤테로사이클로알킬-카보닐아미노, 헤테로사이클로알킬-알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시로 선택적으로 치환될 수 있다. "알케닐렌"은 본원에 정의된 것으로서, 2가 알케닐기이다.

본원에서 사용된 것으로서, "알킬닐" 기는 지방족 탄소 기로서 2-8 (예컨대, 2-6 또는 2-4) 탄소 원자를 포함하며 적어도 하나의 삼중 결합을 가지는 것을 의미한다. 알킬닐 직선형이거나 또는 분지형일 수 있다. 알킬닐 기의 예는, 프로파길 및 부티닐을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 알킬닐 기는 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 아미노, 나이트로, 카

복시, 시아노, 할로, 하이드록시, 설펜, 머캅토, 알킬설펜, 알킬설펜, 알킬설펜, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, 사이클로알킬-알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, 헤테로사이클로알킬-카보닐아미노, 헤테로사이클로알킬-알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시로 선택적으로 치환될 수 있다. "알킬닐렌"은 본원에 정의된 것으로서, 2가 알킬기이다.

본원에서 사용된 것으로서, "아미노" 기는 $-NR^X R^Y$ 를 의미하며 여기서 각 R^X 및 R^Y 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다. 용어 "아미노"가 말단 기(예컨대, 알킬카보닐아미노)가 아닌 경우, 그것은 $-NR^X$ 로 나타낸다. R^X 는 전술한 것과 동일한 의미를 가진다.

본원에서 사용된 것으로서, "아릴" 기는 페닐, 나프틸, 또는 2 내지 3 고리를 거치는 벤조융합 기를 의미한다. 예컨대, 벤조융합 기는 1 또는 2의 4-8 카보사이클릭 모이어티로 융합된 페닐, 예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 인다닐, 또는 플루오레닐을 포함한다. 아릴은 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알킬 (카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬 예컨대 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 나이트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설펜, 설펜, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 옥소, 또는 카바모일로 선택적으로 치환된다.

본원에서 사용된 것으로서, "아르알킬"기는 알킬 기(예컨대, C_{1-4} 알킬 기)로서 아릴 기로 치환된 것을 의미한다. "알킬" 및 "아릴"은 모두 전술하였다. 아르알킬 기의 예는 벤질이다.

본원에서 사용된 것으로서, "사이클로알킬" 기는 3-10 (예컨대, 4-8) 탄소 원자의 지방족 카보사이클릭 고리를 의미한다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 노보닐, 쿠빌, 옥타하이드로-인덴, 테카하이드로-나프틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 및 바이사이클로[3.2.3]노닐을 포함한다. "사이클로알케닐" 기는, 본원에서 사용된 것으로서, 1 또는 그 이상의 이중 결합을 가지는 3-10 (예컨대, 4-8) 탄소 원자의 비-방향족 카보사이클릭 고리를 의미한다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로펜텐, 1,4-사이클로헥사-디-엔, 사이클로헵텐, 사이클로옥테닐, 헥사하이드로-인덴, 옥타하이드로-나프틸, 바이사이클로[2.2.2]옥테닐, 및 바이사이클로[3.3.1]노네닐을 포함한다. 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 기는 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알킬 (카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬 예컨대 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 나이트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설펜, 설펜, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 옥소, 또는 카바모일로 선택적으로 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 것으로서, "헤테로사이클로알킬" 기는 3- 내지 10-원 (예컨대, 4- 내지 8-원) 포화 고리 구조를 의미하며, 여기서 고리 원자 중 1 또는 그 이상이 헤테로원자, 예컨대, N, O, 또는 S이다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 피페리딘, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸릴, 디옥소라닐, 옥사졸리딘, 이소옥사졸리딘, 모폴리닐, 옥타하이드로-벤조푸릴, 옥타하이드로-크로메닐, 옥타하이드로-티오크로메닐, 옥타하이드로-인돌, 옥타하이드로-피리딘, 테카하이드로-퀴놀리닐, 옥타하이드로-벤조[b]티오페닐, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐을 포함한다. "헤테로사이클로알케닐" 기는, 본원에서 사용된 것으로서, 3- 내지 10-원 (예컨대, 4- 내지 8-원) 비-방향족 고리 구조로서 1 또는 그 이상의 이중 결합을 가지는 것을 의미하며, 그리고 여기서 고리 원자 중 1 또는 그 이상이 헤테로원자, 예컨대, N, O, 또는 S이다. 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 기는 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알킬 (카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬 예컨대 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥

시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 나이트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캡토, 알킬설펜, 설펜, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 옥소, 또는 카바모일로 선택적으로 치환될 수 있다.

"헤테로아릴" 기는, 본원에서 사용된 것으로서, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 구조로서 5 내지 15 고리 원자를 가지는 것을 의미하며 여기서 고리 원자 중 1 또는 그 이상이 헤테로원자, 예컨대, N, O, 또는 S이며 그리고 여기서 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 구조 중 1 또는 그 이상의 고리가 방향족이다. 헤테로아릴의 몇가지 예는 피리딜, 푸릴, 피롤일, 티에닐, 티아졸일, 옥사졸일, 이미다졸일, 인돌일, 테트리졸일, 벤조푸릴, 벤조티아졸일, 잔텐, 티오잔텐, 페노티아진, 디하이드로인돌, 및 벤조[1,3]디옥솔이다. 헤테로아릴은 1 또는 그 이상의 치환기 예컨대 알킬 (카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬 예컨대 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 나이트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캡토, 알킬설펜, 설펜, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 옥소, 또는 카바모일로 선택적으로 치환된다. "헤테로아르알킬" 기는, 본원에서 사용된 것으로서, 알킬 기(예컨대, C₁₋₄ 알킬 기)로서 헤테로아릴 기로 치환된 것을 의미한다. "알킬" 및 "헤테로아릴"은 모두 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, "사이클릭 모이어티"는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 또는 헤테로아릴을 포함하며, 각각은 앞서 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, "헤테로 고리 원자"는 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 또는 헤테로아릴 중 비-탄소 고리 원자이며 산소, 황, 및 질소로 구성되는 군으로부터 선택된다.

본원에서 사용된 것으로서, "아실" 기는 포틸 기 또는 알킬-C(=O)-를 의미하며 여기서 "알킬"은 앞서 전술하였다. 아세틸 및 피발로일은 아실 기의 예이다.

본원에서 사용된 것으로서, "카바모일" 기는 구조 -O-CO-NR^XR^Y 또는 -NR^X-CO-O-R^Z를 가지는 기를 의미하며 여기서 R^X 및 R^Y는 전술하였으며 R^Z는 알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이다.

본원에서 사용된 것으로서, "카복시" 및 "설펜" 기는 각각 -COOH 및 -SO₃H를 의미한다.

본원에서 사용된 것으로서, "알콕시" 기는 알킬-O-기를 의미하며 여기서 "알킬"은 앞서 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, "설펜" 기는 -O-SO-R^X 또는 -SO-O-R^X를 의미하며, 여기서 R^X는 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, "할로젠" 또는 "할로" 기는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

본원에서 사용된 것으로서, "설펜모일" 기는 구조 -SO₂-NR^XR^Y 또는 -NR^X-SO₂-R^Z를 의미하며 여기서 R^X, R^Y, 및 R^Z는 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, "설펜미드" 기는 구조 -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z를 의미하며 여기서 R^X, R^Y, 및 R^Z는 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, "우레아" 기는 구조 -NR^X-CO-NR^YR^Z를 의미하며 그리고 "티오우레아" 기는 구조 -NR^X-CS-NR^YR^Z를 의미한다. R^X, R^Y, 및 R^Z는 전술하였다.

본원에서 사용된 것으로서, 유효량은 치료되는 환자에 대해 치료 효과를 부여하는데 필요한 양으로 정의되며 그리고 통상적으로 환자의 연령, 체표면적, 체중, 및 질병에 기초하여 정의된다. 동물과 인간의 투약량의 관계 (밀리그램 / 제곱 미터의 체표면적)는 Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)에 기재되어 있다.

체표면적은 환자의 신장과 체중으로부터 대략 산출한다. 예컨대, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970) 참조. 본원에서 사용된 것으로서, "환자"는 포유동물을 의미하며, 인간을 포함한다.

길항제는 수용체를 활성화시키지 않으면서 수용체에 결합하는 분자이다. 그것은 내인성 리간드(들) 또는 기질(들)과 수용체 상의 결합 영역(들)에 대해 경쟁하며 그리고, 따라서 내인성 리간드 결합에 대한 반응으로 세포내 시그널을 전달하는 수용체의 능력을 억제하게 된다.

화학식 (I)의 화합물은 TGF β 수용체 유형 I (Alk5) 및/또는 액티빈 수용체 유형 I (Alk4)의 길항제이며, 이들 화합물은 결과적으로 TGF β 및/또는 액티빈 시그널 전달 예컨대 세포막 매트릭스 (예컨대, 콜라겐 및 피브로넥틴)의 생성, 스트로말 세포가 근섬유아세포의 분화, 및 염증 세포의 자극 및 이동을 억제하는데 유용하다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 병리학적인 염증성 및 섬유성 반응을 억제하며 그리고 TGF β 및/또는 액티빈 활성의 감소가 바람직한 질병 또는 질환 (예컨대, 다양한 유형의 섬유증 또는 진행형 암)을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료적 용도를 가진다.

달리 정의되지 않았다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 본 기술 분야에서 당업자에게 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌은 그것의 전문을 참고로 인용하였다. 추가로, 물질, 방법, 및 예시는 단지 설명을 위한 것이며 제한하기 위한 것이 아니다.

본 발명의 다른 특징 및 장점은 이하의 상세한 설명, 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

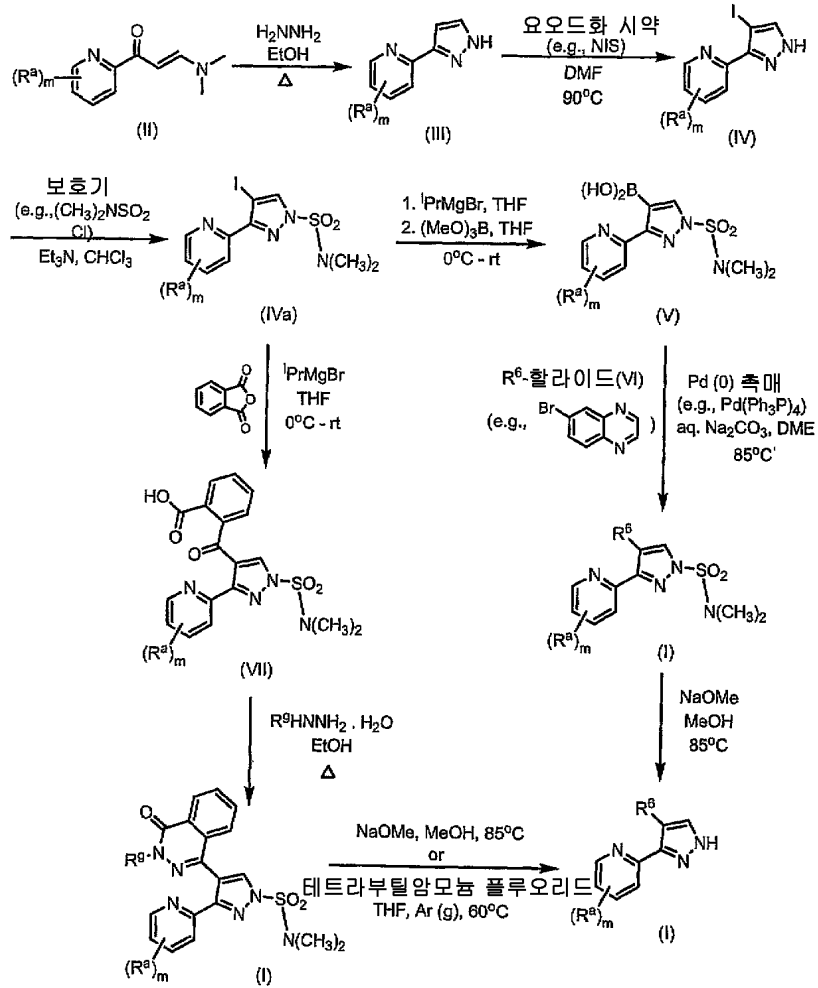
발명의 상세한 설명

일반적으로, 본 발명은, TGF β 패밀리 유형 I 수용체, Alk 5 및/또는 Alk 4에 대한 상당히 높은 친화력을 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다.

화학식 (I)의 화합물의 합성

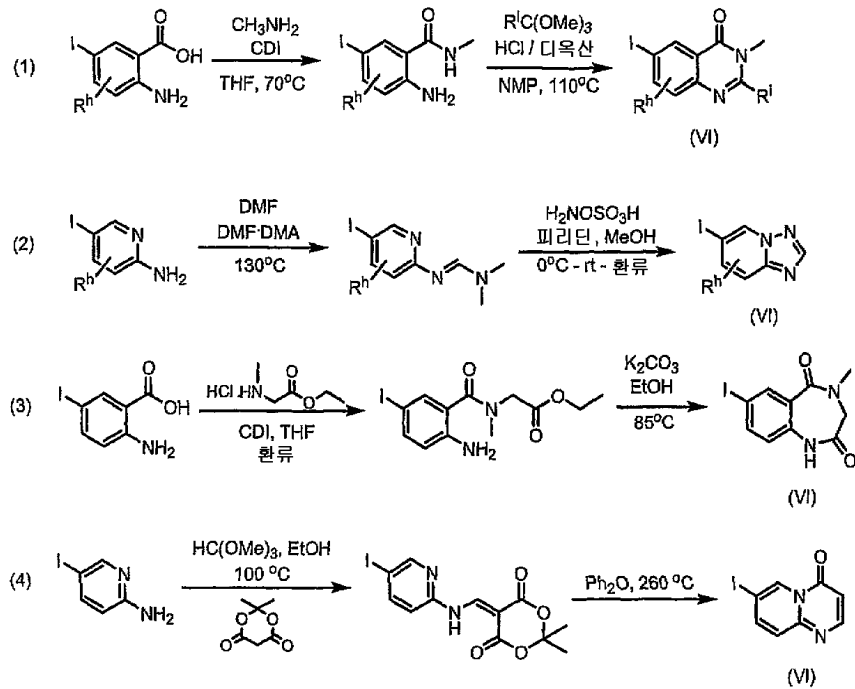
화학식 (I)의 화합물은 상업상 구입할 수 있거나 또는 공지의 출발 물질로부터 몇가지 공지의 방법으로 제조할 수 있다. 하나의 방법에서, 화학식 (I)의 화합물은 이하의 반응식 1에 따라 제조한다. 구체적으로, 2-(α,β -불포화 카보닐) 치환기를 포함하는 화학식 (II)의 피리딘을 하이드라진으로 고리화하여 피라졸 코어 고리를 형성하고 2-(피라졸-3-일)-피리딘 중간체 (III)를 생성하게 된다. 화학식 (II)의 피리딘은 상업상 구입하거나 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, 카탈로그 번호 51, 167-6) 또는 공지의 방법으로 제조할 수 있다는 것을 밝힌다 (예컨대, Jameson, D. and Guise, L. Tetrahedron Letters, 32 (18): 1999-2002 참조). 중간체 (III)는 피라졸 코어 고리의 4-위치에 우수한 이탈기 예컨대 요오드로 요오드화 시약 (예컨대, N-요오도석신이미드)과 반응시킴으로써 더 치환시켜 2-(4-요오도-피라졸-3-일)-피리딘 (IV)을 형성하게 된다. 요오도 치환기는 R⁶ 치환에 대한 이상적인 플랫폼을 형성한다. 예컨대, 요오도 치환기는 보론산 치환기로 전환될 수 있으며 (이하의 화합물 (V) 참조), 스즈키 커플링 반응을 통해 R⁶-할라이드 (VI) (예컨대, 아릴 할라이드 또는 헤테로아릴 할라이드)와 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 생성하게 된다. 예컨대, 이하의 실시예 1 참조. 광범위한 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해 다른 치환 반응 또한 사용할 수 있다 (예컨대, 보호시킨 요오드화 화합물 (IVa)와 프탈산 무수물 사이의 반응을 통해 디-케토 중간체 (VII)를 형성하고, R⁶-치환된 하이드라진과 고리화 반응을 수행하여 화합물 (I)을 생성할 수 있는 반응 참조; 참고로, J. Med. Chem., 44 (16): 2511-2522 (2001) 참조; 또한 이하의 실시예 3 및 4 참조). 목적하지 않는 부반응을 억제하기 위해 피라졸 코어 고리는 반드시 적절하게 보호시켜야 함을 주의한다 (예컨대, 화합물 (IVa)의 N,N-디메틸아미노설포닐 기).

반응식 1



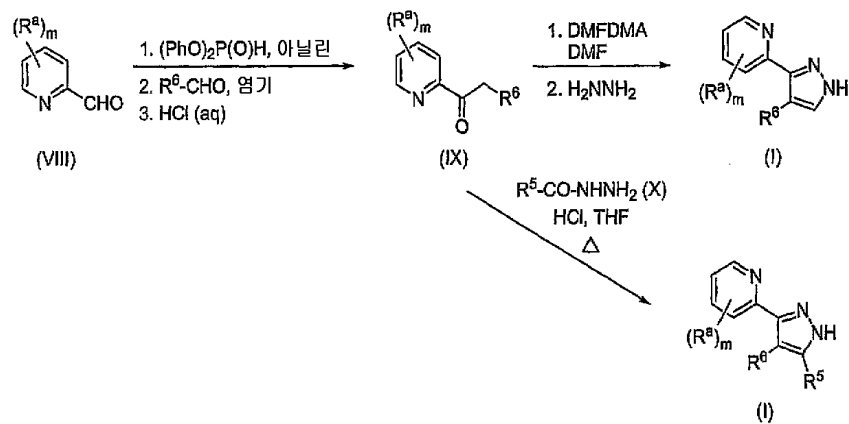
화학식 (VI)의 화합물은 상업상 구입할 수 있거나 또는 공지 방법으로 제조할 수 있다. 화학식 (VI)의 화합물을 제조하는 몇가지 예시적 반응을 이하의 반응식 2에 보였다. 또한 이하의 실시예 A-I 참조.

반응식 2



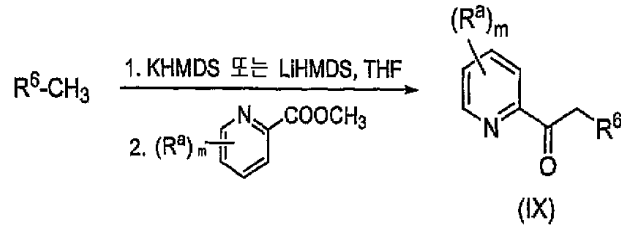
대안으로, 화학식 (I)의 화합물은 페닐아세틸 피리딘 화합물 (IX)을 통해 이하의 반응식 3에 보여지는 바와 같이 제조할 수 있다. 구체적으로, 피리딘-카복시알데히드 화합물 (VIII)을 아닐린과 디페닐포스파이트에 의해 N,P 아세탈 중간체로 전환시킨다. 이 아세탈 중간체를 이후 염기성 조건 하에서 R⁶로 치환된 알데히드와 커플링시켜 (예컨대, Cs₂CO₃) 엔아민 중간체를 형성하고, 화학식 (IX)의 케톤 중간체로 가수분해시킨다. 참고문헌으로는, 예컨대, Journet et al., Tetrahedron Letters v. 39, p.1717-1720 (1998) 참고. 케톤 중간체 (IX)를 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMFDMA)과 하이드라진으로 고리화하여 목적하는 화학식 (I)의 화합물의 피라졸 고리를 얻는다. 예컨대, 이하의 실시예 5 참조. 화학식 (I)의 화합물의 피라졸 고리는 또한 케톤 중간체 (IX)를 R⁵-치환된 카복실산 하이드라지드 (X)로 고리화하여 제조할 수 있다. 참고문헌으로는, 예컨대, Chemistry of Heterocyclic compounds 35(11): 1319-1324 (2000) 참조.

반응식 3



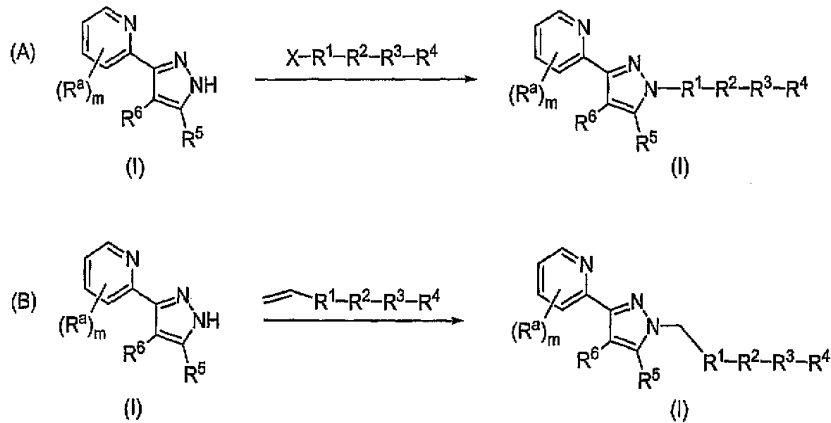
중간체 (IX)를 제조하는 다른 방법을 이하의 반응식 4에 도시하였다. 참고문헌으로는, 예컨대, WO 02/066462, WO 02/062792, 및 WO 02/062787 참고.

반응식 4



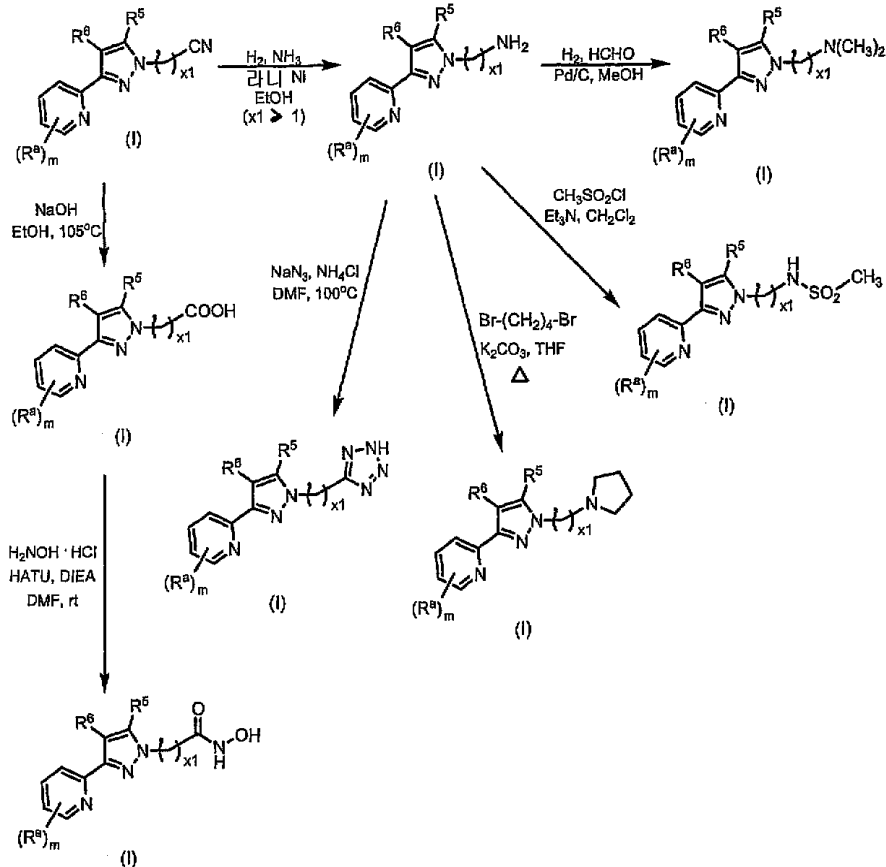
-R¹-R²-R³-R⁴가 수소가 아닌 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 몇가지 방법을 이하의 반응식 5에 도시하였다. 이하의 반응 (A)에서, 피라졸 코어 고리의 1-위치가 치환되지 않은 화학식 (I)의 화합물이 X-R¹-R²-R³-R⁴와 치환 반응을 수행하고 여기서 X는 이탈기 예컨대 트리플루오로메틸설포네이트, 토실레이트, 및 할라이드, 예컨대, Cl, Br, 또는 I이다 (예컨대, 실시예 6-9 참조). 대안으로, 피라졸 코어 고리의 1-위치가 치환되지 않은 화학식 (I)의 화합물은 이하의 반응 (B)에 보여지는 바와 같이 퀸징제이트 부가 반응을 수행시킬 수 있다. 본 기술 분야에서 당업자에게 알려진 바와 같이, 부가 반응에서 친전자체 또는 수용기는 일반적으로 전자-끌리는 기와 연결시킨 이중 결합 또는 카보닐, 시아노, 또는 나이트로와 같은 기에 퀸징제이트시킨 이중 결합을 포함한다. 예컨대, 이하의 실시예 10 참조.

반응식 5



-R¹-R²-R³-R⁴ 기는 이하의 반응식 6에 보여지는 바와 같이 다른 작용기로 더 변형시킬 수 있다. 예컨대, -R¹-R²-R³-R⁴ 기가 시아노알킬인 화학식 (I)의 화합물은 아미노알킬로 환원시킬 수 있으며, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 및 카복실산과 같은 다른 작용기로 더 전환시킬 수 있다. 예컨대, 이하의 실시예 11-18 참조.

반응식 6



2-피리딘 고리에서의 치환기 (즉, R^a)는 또한 다른 작용기로 전환시킬 수 있다. 예컨대, R^a가 브롬인 화학식 (I)의 화합물은 (화학식(VIII)의 브롬-치환된 화합물을 사용함으로써 얻을 수 있으며) (Sigma- Aldrich, St. Louis, MO) 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 및 실시예 19-22에 기재된 것 등과 같은 작용기로 전환시킬 수 있다.

마찬가지로, R^b 모이어티의 치환기는 또한 다른 작용기로 더 전환시킬 수 있다. 예컨대, 실시예 23 참조.

본 기술 분야에서 당업자에게 명백한 바와 같이, 몇가지 출발 물질 및 중간체는 전술한 바와 같이 합성 단계에 사용하기 전에 보호시켜야 할 필요가 있다. 적절한 보호기에 대해서는, 예컨대, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York (1981) 참조.

화학식 (I)의 화합물의 용도

전술한 바와 같이, TGFβ 패밀리 시그널링 경로의 과잉 활성화는 세포밖 매트릭스의 과잉 침착 및 염증 반응의 증가를 초래할 수 있으며, 이후 조직 및 기관(예컨대, 폐, 신장, 및 간)에서 섬유증을 유발하게 되며 궁극적으로 장기 손상을 초래한다. 예컨대, Border, W. A. and Ruoslahti E. J. Clin. Invest. 90: 1-7 (1992) 및 Border, W. A. and Noble, N. A. N. Engl. J. Med. 331: 1286-1292 (1994) 참조. 연구 결과는, 다양한 섬유상 질환, 예컨대, 섬유상 신장 질환, 알콜-유도 및 자가면역성 간 섬유증, 골수섬유증, 블레오마이신-유도 폐 섬유증, 및 특발성 폐 섬유증으로 고통받는 환자에게서 TGFβ 및/또는 액티빈 mRNA의 발현 및 TGFβ 및/또는 액티빈의 레벨이 증가한다는 것을 보여 주었다. TGFβ 및/또는 액티빈의 상승은 또한 악액질, 다발성 경화증에서 뉴론의 탈수초화, 알츠하이머 질환, 대뇌 맥관병증 및 고혈압에서도 나타난다.

TGFβ 패밀리 유형 I 수용체, Alk 5 및/또는 Alk 4의 길항제이며, TGFβ 및/또는 액티빈 시그널링 경로를 억제하는 화학식 (I)의 화합물은 따라서 TGFβ 및/또는 액티빈 활성화의 레벨을 증가시킴으로써 유도되는 질환 또는 질병을 치료하거나 및/또는 예방하는데 유용하다. 본원에서 사용된 것으로서, TGFβ 패밀리 시그널링 경로를 억제하는 화합물은, 그것이 경로의 수용체(예컨대, Alk 5 및/또는 Alk 4)에 결합하는 경우 (예컨대, IC₅₀ 수치 10 μM 이하; 바람직하게는 1 μM 이하; 더 바람직하게는 0.1 μM 이하로), 그럼으로써 수용체 상에서 결합 위치(들)에 대한 내인성 리간드(들) 또는 기질(들)과 결합하게 되고 그리고 내인성 리간드 또는 기질 결합에 대한 반응으로 세포내 시그널을 전달하게 되는 수용체의 능력을 감소시키게

된다. 전술한 질환 또는 질병은, (a) TGFβ 및/또는 액티빈의 비정상적으로 높은 레벨의 존재에 의해 식별되는 임의의 질병들; 및/또는 (b) 세포밖 매트릭스의 과잉 침착; 및/또는 (c) 근섬유아세포의 수 및 합성 활성의 증가를 포함한다. 이들 질환 또는 질병은, 섬유상 질환들 예컨대 공피증, 특발성 폐 섬유증, 사구체신염, 당뇨병 신장병, 루프스 신장염, 고혈압-유도 신장병, 안과적 또는 각막 손상, 간 또는 담도 섬유증, 급성 폐 질환, 폐 섬유증, 심근경색 이후 심장 섬유증, 섬유경화증, 섬유상 암, 섬유상, 섬유증, 섬유선종, 및 섬유육종을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 화학식 (I)의 화합물에 의해 예방 치료되는 다른 섬유상 질환은, 방사선 치료-유도 섬유증, 화학요법-유도 섬유증, 수술성 접착, 추궁절제, 및 관상동맥 재발협착증을 포함하는 수술 유도 질환을 포함하는 치료 용도를 가질 수 있다.

TGFβ 활성이 증가하는 것은 또한 진행형 암 환자에서 명백한 것을 발견하였다. 연구 결과는 다양한 암의 말기에서, 종양 세포 및 종양 내의 스트로말 세포가 모두 일반적으로 TGFβ를 과잉 발현한다는 것을 보여주었다. 이는 혈관신생 및 세포 운동성의 자극, 면역 시스템의 억제, 및 종양 세포와 세포밖 매트릭스의 상호작용의 증가를 유도한다. 예컨대, Hojo, M. et al., Nature 397: 530-534 (1999) 참조. 결과적으로, 종양 세포는 더 침투성이 되고 멀리 있는 장기까지 전이된다. 예컨대, Maehara, Y. et al., J. Clin. Oncol. 17: 607- 614 (1999) 및 Picon, A. et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 7: 497-504 (1998) 참조. 따라서, TGFβ 유형 I 수용체의 길항제이며 TGFβ 시그널링 경로를 억제하는 화학식 (I)의 화합물은 또한 TGFβ를 과잉발현하는 다양한 말기 암을 치료하거나 및/또는 예방하는데 유용하다. 그런 말기 암은 폐, 유방, 간, 담도, 위장관, 머리와 목, 췌장, 전립선, 경부의 칼시노마 뿐 아니라 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 및 신경교아세포종을 포함한다.

중요한 것은, TGFβ 및/또는 액티빈의 과잉 발현에 의해 유도되는 질병 또는 질환 (예컨대, 섬유증 또는 암)들의 만성 및 어떤 경우에는 국소화 성질로 인하여, 소형 분자 치료 (예컨대 본 발명에 개시된 치료)가 장기-치료로서 바람직하다는 것에 주의하여야 한다.

화학식 (I)의 화합물은 TGFβ 및/또는 액티빈 활성의 레벨이 높은 것으로부터 유도되는 질환 또는 질병들을 치료하는데 유용할 뿐 아니라, 이들 화합물은 또한 동일한 질병 또는 질환들을 예방하는데도 사용할 수 있다. TGFβ 및/또는 액티빈 생성의 증가를 유도하는 폴리모피즘(polymorphism)이 섬유증 및 고혈압과 관련이 있다는 것이 알려져 있다. 사실, 혈청 TGFβ 레벨이 높다는 것은, 방사선 치료를 받고 있는 유방암, 만성 그래프트-숙주-질환, 특발성 간질성 폐렴, 이식 수혜자의 정맥-폐색성 질환, 및 지속성 외래복막 투석을 받고 있는 환자의 복막 섬유증 환자에서 섬유증의 발생과 관련이 있다. 따라서, 혈청 중 TGFβ 및/또는 액티빈 및 조직 중 TGFβ 및/또는 액티빈 mRNA의 레벨을 측정할 수 있으며 TGFβ 및/또는 액티빈의 과잉 발현에 의해 유도되는 질병 또는 질환에 대한 진단 또는 예후 마커로서 사용할 수 있으며, TGFβ 및/또는 액티빈의 생성을 측정하는 TGFβ에 대한 유전자에서의 폴리모피즘은 또한 질병 또는 질환들에 대한 감수성을 예측하는데 사용할 수 있다. 예컨대, Blobe, G. C. et al., N. Engl. J Med. 342(18): 1350-1358 (2000); Matsuse, T. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. et al., Am. J. Pathol. 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., Hepatology 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., J. Clin. Invest. 100: 639-648 (1997); 및 Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998) 참조.

화학식 (I)의 화합물의 투여

전술한 바와 같이, 유효량은 치료되는 환자에 대해 치료 효과를 제공하는데 필요한 양이다. 화학식 (I)의 화합물의 경우, 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg (예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 100mg/kg)의 범위일 수 있다. 유효 투여량은 또한, 본 기술 분야에서 당업자에게 인식되어진 바와 같이, 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 치료제의 사용 및/또는 방사선 치료를 포함하는 다른 치료적 처리와의 동시-사용의 가능성에 좌우되어 다양할 것이다.

화학식 (I)의 화합물은 약학적 화합물의 투여에 적합한 임의의 방식으로 투여할 수 있으며, 필, 정제, 캡셀, 에어로졸, 좌약, 섭취용 또는 주사용 또는 눈이나 귀 점적에 사용하기 위한 액체 제제, 식이 보조제, 및 외용 제제를 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 약학적 허용 조성물은 등장성 식염액 중의 활성제의 수용액, 5% 글루코즈 또는 기타 주지된 약학적 허용 부형제를 포함한다. 사이클로덱스트린과 같은 용해화제, 또는 본 기술 분야에서 당업자에게 주지된 기타 용해화제를 치료용 화합물을 운반하기 위한 약학적 부형제로서 사용할 수 있다. 투여 경로에 따라, 그 조성물을 경구로, 비강내로, 경피로, 피내로, 질로, 귀내로, 안구내로, 구강으로, 직장으로, 점막 통과로, 또는 흡입을 통해, 이식 (예컨대, 수술에 의해), 또는 정맥내 투여로 투여할 수 있다. 그 조성물은 동물 (예컨대, 포유동물 예컨대 인간, 비-인간 영장류, 말, 개, 소, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 래트, 기니아 피그, 토끼, 햄스터, 게르빌(gerbil), 페레트(ferret), 도마뱀, 파충류, 또는 새)에 투여할 수 있다.

선택적으로, 화학식 (I)의 화합물은 TGF β 시그널링 경로를 억제하거나 또는 대응하는 병리학적 질환들 (예컨대, 섬유증 또는 진행형 암)을 상이한 작용 메커니즘의 방식으로 치료하는 1 또는 그 이상의 다른 제제와 함께 투여할 수 있다. 이들 제제의 예는 안지오텐신 전환 효소 억제제, 비-스테로이드, 스테로이드 항-염제, 및 화학요법제 또는 방사선, 뿐 아니라 리간드 결합 또는 TGF β 수용체, 예컨대, 항-TGF β , 항-TGF β 수용체 항체, 또는 TGF β 유형 II 수용체의 길항제의 활성을 길항하는 제제를 포함한다.

본 발명을 이하의 실시예에서 더 상세히 설명하며, 이는 청구범위에 기재된 발명의 범위를 제한하지 않는다.

화학식 (VI)의 화합물의 합성은 이하의 실시예 A-I에 기재하였다. 또한 이하의 반응식 2 참조.

실시예

실시예 A

6-요오도-3-메틸-3H-퀴나졸린-4-온

200 mL 건조 THF 중 5.0 그램 (19.0 mmol)의 2-아미노-5-요오도벤조산 용액에 4.6 g (28.5 mmol, 1.5 equiv.)의 N,N'-카보닐디이미다졸을 교반하면서 한번에 첨가하여 브라운색의 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 3시간 동안 환류시키면서 가열하고 그리고 실온으로 냉각시켰다. THF 중 메틸아민의 2.0 M 용액 19 mL (38 mmol, 2 equiv.)을 이후 그 혼합물에 첨가하였으며, 발생된 약간의 기체를 배출시켰다. 제조된 혼합물을 2시간 동안 환류시키고 교반시켰으며, 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 퍼플/브라운 오일을 얻었다. 이 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N NaOH로 3회, 5% 시트르산 용액으로 2회, 이후 식염액으로 세척하였으며, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 그리고 농축시켜 퍼플색의 고체를 얻었다. 이 고체를 뜨거운 EtOH에 용해시키고, 혼탁해질 때까지 물을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 0°C로 밤새 냉각시켜 침전을 얻었다. 진공 여과로 침전을 분리하였으며, 물로 세척하고, 그리고 공기-건조시켜 2-아미노-5-요오도-N-메틸-벤즈아미드를 얻었다. 여과물에 물을 첨가하여 추가의 침전을 유도하였으며, 유사한 방식으로 분리하였다. 2회 수득의 총 수득은 4.55 그램 (16.5 mmol, 87%)의 2-아미노-5-요오도-N-메틸-벤즈아미드를 흐린 퍼플색의 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.25 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.36 (1H, d, 8.7 Hz), 7.57 (3H, m), 2.69 (3H, d, 6Hz); $m/z = 277 [M + H]^+$, 246 $[M-NHCH_3]^+$.

20 mL NMP 중 2-아미노-5-요오도-N-메틸-벤즈아미드 용액 2.0 그램 (7.2 mmol)에 6 mL (과량)의 트리메틸 오르소포메이트를 교반시키면서 첨가하여 흐린 브라운색 용액을 얻었다. 이 용액에 디옥산 중 4 N HCl 1.0 mL (촉매량)을 첨가하여 첨가 후 즉시 밝은 색의 침전을 얻었다. 반응 혼합물이 맑아지는 시간 동안 그 혼합물을 110°C로 밤새 교반시키면서 가열시켰다. 그 반응 용액을 이후 냉각시키고 250 mL 얼음물에 부어 즉시 침전을 형성시켰다. 상청액을 포화 NaHCO_3 용액 (약 5 mL)으로 중화시켰다. 고체를 진공 여과로 분리하였으며, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 1.40 g (4.9 mmol, 68%)의 생성물 6-요오도-3-메틸-3H-퀴나졸린-4-온을 밝은 회색 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.63 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.00 (1H, d, 8.4 Hz), 7.43 (1H, d, 8.7 Hz), 3.59 (3H, s); $m/z: 287 [M + H]^+$.

실시예 B

6-요오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

5 mL 건조 DMF 중 2-아미노-5-요오도피리딘 용액 1.0 그램 (4.5 mmol)에 N_2 하에서 5 mL (과량)의 DMF-디메틸아세탈 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; 5 \times 1 mL 앰플)을 첨가하고 그리고 제조된 흐린 노랑색 용액을 2시간 동안 80°C로 교반시키면서 가열하였다. 그 용액을 이후 냉각시키고 진공에서 농축시켜 건조시켰다. 제조된 노랑색 결정형 포름아미딘, N'-(5-요오도-피리딘-2-일)-N,N-디메틸-포름아미딘을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.37 (s, 2H), 7.73 (dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.07 (s, 6H); $m/z: 276 [M + H]^+$.

8 mL 메탄올 중 N'-(5-요오도-피리딘-2-일)-N,N-디메틸-포름아미딘 용액에 0.84 mL (10.4 mmol) 피리딘을 첨가하였으며 제조된 용액을 질소 기체 하에서 교반시키면서 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 0.66 그램 (5.9 mmol) 하이드록실아

민-O-설피산을 첨가하여 흐린 노랑색 현탁액을 얻었다. 이 현탁액을 실온으로 가운시키고, 환류시켜 가열하여 노랑색 용액을 얻었다. 16시간 이후, 결정이 형성되기 시작하는 동안, 그 용액을 실온으로 냉각시켰다. 그 혼합물을 2시간 동안 0°C (얼음조)로 냉각시키고 결정을 여과하였다. 물로 광범위하게 세척한 이후, 결정을 공기-건조시켜 0.74 g (3.0 mmol, 67%)의 표제 화합물을 매우 미세하고, 회색빛의 백색 침상으로 얻었다; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.88 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.71 (1H, dd, 1.2 Hz, 9.3 Hz), 7.57 (1H, d, 9.3 Hz); m/z : 246 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 C

6-요오도-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

DMF 중 DMF-디메틸 아세탈 대신에 10 mL N,N-디메틸아세트아미드 중 N,N-디메틸아세트아미드 디메틸아세탈 5 mL를 사용하여 실시예 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물의 수득량은 0.5 g (1.9 mmol, 22%)이며 매우 미세하고, 햇빛에 그을린 색의 결정이다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.73 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1$ Hz, 9 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); m/z : 260 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 D

6-브로모-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

유사한 방식으로, 2-아미노-5-요오도피리딘 대신에 1 g (5.3 mmol) 6-아미노-3-브로모-2-메틸피리딘 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 사용하여 전술한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물의 수득량은 0.44 g (2.0 mmol, 39%)이며 매우 미세한, 백색 결정이다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.34 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H); m/z : 213 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 E

7-요오도-4-메틸-3,4-디하이드로-1-H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온

THF 중 1.0 g (3.8 mmol)의 2-아미노-5-요오도벤조산 용액에 0.925 g (5.7 mmol, 1.5 equiv.) N,N'-카보닐디이미다졸을 교반시키면서 첨가하여 흐린 노랑색 용액을 3시간 동안 환류시키면서 가열시켰으며, 이후 상온으로 냉각시켰다. 이 용액에 0.7 mL (4.0 mmol) 디이소프로필에틸아민 및 0.875 g (5.7 mmol) 사코신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 제조된 용액을 환류시키면서 가열하고 밤새 교반시켰다. 냉각 및 진공에서 농축 이후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 1N NaOH, 이후 5% 시트르산 용액, 및 식염액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 노랑색 오일을 얻었다. 이 중간체, [(2-아미노-5-요오도-벤조일)-메틸-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 363 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 318 $[\text{M-OEt}]^+$, 317 $[\text{M}(\text{결정형 생성물}) + \text{H}]^+$.

50 mL 에탄올 중 [(2-아미노-5-요오도-벤조일)-메틸-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 용액에 0.5 g (3.6 mmol) K_2CO_3 를 첨가하고 제조된 현탁액을 1시간 동안 교반시키면서 85°C로 가열하였다. 오렌지색 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축시켰으며, 잔류물을 1N HCl 및 CH_2Cl_2 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리하였으며, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 노랑색 거품형 고체를 얻었다. 이 고체를 소량(< 5 mL)의 메탄올에서 슬러리화시키고 제조된 고체를 여과하고, 최소량의, 얼음-냉각 메탄올 및 이후 물로 세척하였으며, 최종적으로 공기-건조시켜 0.52 g (1.6 mmol, 43%)의 표제 화합물을 회색빛의 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 10.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.09 (s, 3H); m/z : 317 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 F

6-요오도-4-메톡시퀴나졸린

메탄올 중 5 mL의 0.5 M 소듐 메톡사이드에서 0.5 g (1.7 mmol) 4-클로로-6-요오도퀴나졸린 (Davos Chemical Corp., Englewood Cliffs, NJ) 현탁액을 밀봉 튜브 중에서 2시간 동안 교반시키면서 가열하였으며, 이후 냉각시켜 결정 형성을 개시시켰다. 그 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물에서 현탁시키고, 여과시키고, 추가의 물로 세척하고, 그리고 공기-건조시켜 0.4 g (1.4 mmol, 82%)의 표제 화합물을 미세한 백색 침상으로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 3$ Hz, 9 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H); m/z : 287 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 G

6-요오도-4-아미노퀴나졸린

메탄올 중 10 mL의 7 M 암모니아에서 0.5 g (1.7 mmol) 4-클로로-6-요오도퀴나졸린 (Davos Chemical Corp., Englewood Cliffs, NJ) 현탁액을 밀봉 튜브 중에서 90분 동안 교반시키면서 가열하였으며, 이후 냉각시켜 결정 형성을 개시시켰다. 그 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 여과시키고, 찬 메탄올 및 이후 페트롤륨 에테르로 세척하고, 공기-건조시켜 0.39 g (1.4 mmol, 82%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.64 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.43(d, $J = 9$ Hz, 1H); m/z : 272 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 H

7-요오도피리도[1,2-a]피리미딘-4-온

2.0 g (9.1 mmol) 2-아미노-5-요오도피리딘과 1.44 g (10 mmol)의 말론산 사이클릭 이소프로필리덴 에스테르의 에탄올 중 현탁액에 1.0mL (9.1 mmol) 트리메틸오르소포메이트를 첨가하고 그 혼합물을 교반시키면서 100°C로 가열하였다. 제조된 흐린 노랑색 용액을 환류시키기 시작하고 용매를 증류시켜 밝은 노랑색 고체를 얻었다. 용매의 증류가 멈출 때까지 15분 동안 계속하여 가열하였으며, 그 고체를 냉각시키고 뜨거운 아세토니트릴에 용해시켜 오렌지색 용액을 얻었다. 냉각 후, 어두운 핑크색 결정이 형성되었다. 이들 결정을 여과하고 아세토니트릴로부터 재결정시켜 2.2g (5.9 mmol, 64%)의 5-[(5-요오도-피리딘-2-일아미노)-메틸렌]-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온을 핑크색 침상과 백색 필라멘트의 혼합물로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.28 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 1.77 (s, 6H); m/z : 375 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

100mL 플라스크에 10 mL 페닐에테르를 교반시키면서 환류시켜 (모래조 사용) 가열하였다. 페닐에테르에 1.0 g (2.7 mmol)의 5-[(5-요오도-피리딘-2-일아미노)-메틸렌]-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온을 한번에 첨가하여 오렌지색 용액을 얻었다. 이 용액을 15분 동안 환류로 가열하였다 (이 기간 동안 색이 어두워졌다). 그 용액을 실온으로 냉각시키고 약 100 mL 헥산으로 희석시켜 옐로우/브라운 결정을 얻었다. 이들 결정을 여과하고 뜨거운 95% 에탄올에 용해시키고, 여과하고, 그리고 0°C로 냉각시켰다. 제조된 노랑색 결정을 여과하였으며 공기-건조시켜 90 mg의 표제 화합물을 얻었다. 여과물을 농축시켜 노랑색 고체를 얻었으며 이는 HPLC로서 > 95% 표제 화합물이다. 표제 화합물 수득량은 노랑색 고체로서 320 mg (1.18 mmol, 44%)이다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 9.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7$ Hz, 1H); m/z : 273 $[\text{M} + \text{H}]^+$. 참고로, 예컨대, 미국특허 3,907,798 참조.

실시예 I

4-브로모-1-메톡시이소퀴놀린

메탄올 중 10 mL (5 mmol) 0.5 M 소듐 메톡사이드에서 0.5 g (2.1 mmol) 4-브로모-1-클로로이소퀴놀린 용액을 70°C로 밤새 교반시키면서 가열하고, 이후 상온으로 냉각하고 30 mL 물로 희석시켜 풍부한 백색 침전을 얻었다. 그 혼합물을

60분 동안 0°C로 냉각시키고, 이후 여과하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 0.44 g (1.8 mmol, 88%)의 표제 화합물을 백색 왁스형 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J = 1$ Hz, 7 Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 1$ Hz, 7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); m/z : 239 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

전술한 반응식 1, 3, 5, 및 6에 도시한 합성 프로세스는 이하의 표제 화합물을 제조하는데 사용하였다.

실시예 1

3-피리딘-2-일-4-퀴녹살린-6-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

표제 화합물의 합성을 이하의 (a) - (e)에 도시하였다.

(a) 2-(1H-피라졸-3-일)-피리딘

100 mL 순수 에탄올 중 10 g (56.7 mmol)의 3-디메틸아미노-1-피리딘-2-일-프로페논 용액에 1.96 mL (62.4 mmol, 1.1 equiv.)의 무수 하이드라진을 교반하면서 첨가하여 흐린 노랑색 용액을 얻었다. 이 용액을 환류시키면서 밤새 가열하고, 이후 농축시켜 불에 그을린 색의 고체를 얻었다.

이후 그 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 8.06 g (55.5 mmol, 98%)의 2-(1H-피라졸-3-일)-피리딘을 불에 그을린 색의 결정으로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.69 (br s, 1H), 8.66 (dd, $J = 1$ Hz, 5 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3$ Hz, 1H); m/z : 146 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(b) 2-(4-요오도-1H-피라졸-3-일)-피리딘

25 mL 건조 DMF 중 3.0 g (20.7 mmol)의 2-(1H-피라졸-3-일)-피리딘의 얼음-냉각시키고, 교반시킨 용액에 4.66 g (20.7 mmol)의 (디옥산/에테르로부터 방금 재결정화시킨) N-요오도석신이미드를 한번에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 제조된 오렌지색의 용액을 실온으로 가온시키고, 이후 90°C로 밤새 교반시키면서 가열하였으며, 이후 그 용액이 어두운 오렌지색으로 바뀌었다. 그 용액을 CH_2Cl_2 와 포화 NaHCO_3 용액 사이에서 분배시켰다. 유기 용액을 포화 NaHCO_3 로 2회, 물로 1회, 이후 식염액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 에탄올/물로부터 2회 재결정시켜 3.77 g (13.9 mmol, 67%)의 2-(4-요오도-1H-피라졸-3-일)-피리딘을 미세하고 베이지-색의 결정으로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.50 (br s, 1H), 8.64 (dd, $J = 2$ Hz, 6 Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 2$ Hz, 8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (qd, $J = 1$ Hz, 5 Hz, 1H); m/z : 272 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(c) 4-요오도-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

100 mL CHCl_3 중 2.46 g (9.1 mmol)의 2-(4-요오도-1H-피라졸-3-일)-피리딘 용액에 7.0 mL (50 mmol, 5.5 equiv.)의 트리에틸아민을 교반시키면서 첨가하여 흐린 노랑색 용액을 얻었다. 이것을 0°C로 냉각시키고 4.9 mL (45.4 mmol, 5 equiv.)의 N,N-디메틸설파모일 클로라이드를 천천히 10분에 걸쳐 첨가하였다. 그 노랑색 용액을 실온으로 가온하고, 이후 환류시키면서 밤새 교반시키면서 가열하였다. 제조된 용액을 냉각시키고, 1N NaOH로 2회, 이후 식염액으로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 약 50 mL의 1:1 에틸아세테이트/헥산에 용해시키고, 1.5 인치 실리카 겔 플러그를 통해 통과시켰다. 실리카 플러그를 추가 200 mL의 1:1 EA/hex으로 세척하여 흐린 오렌지색 여과물을 얻었다. 그 여과물을 농축시키고 오렌지색 잔류물을 에탄올/물로부터 재결정시켜 1.67 g (4.4 mmol, 49%)의 4-요오도-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 미세하고 밝은 오렌지색 결정으로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.74 (dq, $J = 0.9$ Hz, 1.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (dt, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 1.8$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (qd, $J = 1.2$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H); m/z : 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(d) 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산

0.50 g (1.35 mmol)의 4-요오도-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 함유하며 오븐-건조시킨 100 mL 플라스크를 셉텀(septum)으로 밀봉하고 건조 질소를 흘려주었다. 그 고체를 10 mL 건조 THF에 교반시키면서 용해시키고, 제조된 흐린 오렌지색 용액을, 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 THF 중 1.6 mL (1.6 mmol, 1.2 equiv.)의 이소프로필 마그네슘 브로마이드 1.0 M 용액을 시린지로 천천히 첨가하여 오렌지색 용액을 얻었다. 이 용액을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반시키고, 이후 5 mL 건조 THF 중 건조 트리메틸 보레이트의 얼음-냉각 용액 0.30 mL (2.7 mmol, 2 equiv.) 내에서 종료시켜 혼탁한 노랑색 혼합물을 얻었다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반시키고, 이후 5 mL 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭시켜 두층을 얻었다. 여기에 15 mL의 1 N NaOH를 첨가하여 수층의 pH를 약 10으로 증가시켰다. 층을 분리시켰으며 유기 용액을 1 N NaOH로 1회 추출하였다. 수득한 유기 용액을 빙초산으로 약 pH 5-6으로 산성화시켰으며, 반투명의 결정현 침전으로 얻었다. 결정형 침전을 함유하는 이 혼합물을 30분 동안 0°C로 냉각시키고, 그리고 침전을 여과하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 0.27 g (0.9 mmol, 68%)의 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산을 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.74 (br s, 2 H), 8.58 (dq, J = 0.9 Hz, 1.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (dt, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.38 (qd, J = 1.2 Hz, 5.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H); m/z: 297 [M + H]⁺.

(e) 3-피리딘-2-일-4-퀴녹살린-6-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

압력 튜브에서, 425 mg (1.4 mmol) 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산, 200 mg (0.95 mmol) 6-브로모퀴녹살린, 및 66 mg (0.06 mmol, 6 mol%)의 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)을 조합시키고, 교반시키면서 6 mL의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르에 현탁시켰다. 압력 튜브를 캡핑하기 전에 이 반응 혼합물에 3mL의 1M Na₂CO₃ 용액을 첨가하고 85°C로 가열하였다. 그 반응 혼합물이 목적하는 온도에 도달한 때, 노랑색 용액으로 바뀌며, 이를 밤새 교반시키고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 유기층을 1N NaOH로 3회, 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고 농축시켜 흐린 노랑색 고체를 얻었다. 이 고체를 에탄올로부터 재결정화시켜 260 mg (0.68 mmol, 72%)의 3-피리딘-2-일-4-퀴녹살린-6-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 미세하고 흐린 오렌지색 침상으로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.83 (s, 2H), 8.50 (dd, J = 0.3 Hz, 4.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 1.8 Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.29 (qd, J = 0.9 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H); m/z: 381 [M + H]⁺.

실시예 2

6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴녹살린

압력 튜브에서 MeOH 중 4 mL (과량)의 0.5 M NaOMe에서 100 mg (0.26 mmol)의 3-피리딘-2-일-4-퀴녹살린-6-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (전술한 실시예 1 참조)를 용해시켰다. 그 튜브를 이후 캡핑하고 밤새 교반시키면서 85°C로 가열하였다. 제조된 노랑색 용액을 실온으로 냉각시키고, 빙-AcOH로 중화시키고, 이후 역-상 제조용 HPLC(H₂O/아세트니트릴, 완충액 없이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)를 사용하여 정제시켜 18 mg (0.07 mmol, 25%)의 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴녹살린을 백색 보풀형 고체를 얻었으며 이어서 동결건조시켰다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 11.50 (br s, 1H), 8.87 (d, J = 1 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (td, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H); m/z: 274 [M + H]⁺.

실시예 3

4-(4-옥소-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

표제 화합물의 합성은 이하의 (a) 및 (b)에 설명하였다.

(a) 2-(1-디메틸설파모일-3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-카보닐)-벤조산

10 mL THF 중 200 mg (0.53 mmol)의 4-요오도-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 용액(실시예 1, 전술한 (c) 부분 참조)을 건조 N₂ 하에서 교반시키면서 0°C로 냉각시키고, 그리고 0.9 mL (0.9 mmol)의 THF 중 이소프로필 마그네슘 브로마이드 1.0 M 용액을 첨가하여 노랑색 용액을 얻었다. 이 용액을 상온으로 가온하고 2시간 동안 교반시켰다. 노랑색 용액을 0°C로 냉각시킨 이후, 5 mL THF 중 130 mg (0.89 mmol)의 프탈산 무수물의 다른 용액을 첨가하였다. 제조된 용액을 상온으로 가온시키고 90분 동안 교반시키고, 이후 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)으로 희석시키고 그리고 에틸 아세테이트로 1회 세척하였다. 수층을 1 N HCl로 약 pH 5까지 산성화시키고 CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 유기층을 수득하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켜 노랑색 오일을 얻었으며, 즉시 결정화시켜 120 mg (0.30 mmol, 57%)의 2-(1-디메틸설포모일-3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-카보닐)-벤조산을 얻었다. 추가 정제 없이 이 물질을 다음 단계에 사용하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.65 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.80 (td, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.02 (s, 6H); m/z: 401 [M + H]⁺.

(b) 4-(4-옥소-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

10 mL 에탄올 중 120 mg (0.3 mmol)의 2-(1-디메틸설포모일-3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-카보닐)-벤조산의 현탁액에 1 mL (과량)의 하이드라진 하이드레이트를 교반시키면서 첨가하였다. 제조된 용액을 환류시키면서 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 이후 진공에서 농축시켜 핑크/백색 고체를 얻었으며, 이를 뜨거운 에탄올에 현탁시키고, 여과하였다. 여과물을 흔탁해지도록 물로 희석하였다. 얻어진 결정형 침전을 4°C에서 밤새 냉각시켰다. 결정을 여과하고, 물로 세척하고, 그리고 공기-건조시켜 70 mg (0.18 mmol, 59%)의 4-(4-옥소-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 미세하고 흐린 핑크색 결정으로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 3.01 (s, 6H); m/z: 397 [M + H]⁺.

실시예 4

4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-프탈라진-1-온

전술한 실시예 2에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여, 4-(4-옥소-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (전술한 실시예 3 참조)을 과량의 MeOH 중 NaOMe로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.68 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 6 Hz, 1H); m/z: 290 [M + H]⁺.

실시예 5

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-브로모피리딘

표제 화합물의 합성은 이하의 (a) 및 (b)에 설명하였다.

(a) 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1-(6-브로모피리딘-2-일)-에탄온

2-프로판올 중 6-브로모-2-피리딘-카복실알데히드 (10 g, 53.76 mmol) 용액에 아닐린 (6 mL, 64.51 mmol)을 첨가하고 이후 디페닐포스파이트 (16.5 mL, 86.02 mmol)를 첨가하였다. 제조된 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용액 중에 생성된 침전을 수집하고 찬 2-프로판올로 3회 세척하고 건조시켜 [(6-브로모피리딘-2-일)페닐아미노-메틸]-포스폰산 디페닐 에스테르 (N,P-아세탈)를 백색 고체로 얻었다 (19.15 g, 72%). THF (200 mL)와 2-프로판올 (200 mL)의 혼합물 중 N,P-아세탈 (37 g, 74.60 mmol)과 피페로날 (11.2 g, 74.60 mmol) 용액에 탄산세슘 (29 g, 89.52 mmol)을 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후 3M HCl을 반응 혼합물에 첨가하고 3시간 동안 교반시켰다. 제조된 혼합물의 용매를 증발시켰다. 나머지 잔류물을 EtOAc와 물로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 2-프로판올에서 재결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (20 g, 84%).

(b) 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-브로모피리딘

THF (350 mL) 중 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1-(6-브로모피리딘-2-일)-에탄온 용액 (21.8 g, 68 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (DMFDMA) (23.2 mL, 272 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 이후, 나머지 잔류물을 에탄올 (400 mL)에 용해시키고 하이드라진 (8.9 mL, 409 mmol)을 첨가하였다. 제조된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (22.5 g, 96%). ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 7.79-7.20 (m, 4H), 6.92-6.79 (m, 3H), 5.98 (s, 2H).

실시예 6**[4-벤조 [1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-아세트니트릴**

THF 중 150 mg (0.48 mmol)의 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H- 피라졸-3-일)-6-메틸-피리딘 용액에 (상기 실시예 5에서 기재된 것과 동일한 방식으로 제조됨, (a)에서 출발 물질로서 6-브로모2-피리딘-카복실알데히드 대신 6-메틸-2-피리딘-카복실알데히드 사용) MeOH 중 2.0 mL (1.0 mmol)의 0.5 M NaOMe를 첨가하여 반응 혼합물을 얻었다. 0.07 mL (1.0 mmol)의 브로모아세트니트릴을 첨가하여 용액을 형성할 때까지 그 혼합물을 교반시켰으며, 이를 실온에서 밤새 교반시켰다. 그 용액을 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이를 최소의 1:1 MeOH/CH₂Cl₂에 용해시키고, 실리카 상에 로딩하여 CH₂Cl₂ 4% MeOH로 용출시켜 135 mg (0.42 mmol, 88%)의 [4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-아세트니트릴을 무색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.61 (s, 1H), 7.50 (q, J = 6 Hz, 15 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); m/z: 319 [M + H]⁺.

실시예 7**4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르**

표제 화합물의 합성은 이하의 (a)-(c)부분에 설명하였다.

(a) 4-하이드록시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르

메탄올 (5 mL) 중 4-하이드록시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 (0.10 g, 0.59 mmol) 용액에 헥산 중 (트리메틸실일)디아조메탄 용액 (2.0 M, 1 mL)을 천천히 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이후 용매를 제거하여 4-하이드록시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르를 노랑색 고체로 얻었다 (0.105 g, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.56 (s, 3H), 1.85 (m, 6H), 1.59 (m, 6H).

(b) 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르

디클로로메탄 (4 mL) 중 4-하이드록시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르 (0.105 g, 0.57 mmol)과 피리딘 (0.10 mL, 1.24 mmol) 용액에 트리플루오로메탄설포산 무수물 (0.10 mL, 0.59 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하고 3시간 동안 교반시켰다. 그 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시켰다. 그 디클로로메탄 용액을 찬 HCl (1 M), 이어서 10% NaHCO₃, 및 이후 식염액으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 그리고 농축시켜 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르를 붉은색 오일로서 얻었다 (0.11 g, 61%).

(c) 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르

트리플루오로톨루엔 (10 mL) 중 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르 (202 mg, 0.64 mmol)와 DIEA (223 uL, 1.28 mmol) 용액에 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-메틸-피리딘 (268 mg, 0.96 mmol; 상기 실시예 6 참조)을 첨가하였다. 그 혼합물을 29시간 동안 100°C로 가열하고 실온으로

냉각시키고 CH_2Cl_2 로 희석시켰다. 그 혼합물을 이후 물과 식염액으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 그리고 농축시켰다. 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물, 4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르를 얻었다 (10 mg, 4%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.11 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 6H), 1.98-1.94 (m, 6H); MS (ESP+) m/z 446.3 (M + 1) 및 표제 화합물의 이성체.

실시예 8

4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-메틸-피리딘 (0.146 g, 0.52 mmol; 상기 실시예 6 참조)을 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4-트리플루오로메탄설폰닐옥시-바이사이클로[2.2.2] 옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르 (0.11 g, 0.35 mmol; 상기 실시예 7, (a) 및 (b) 부분 참조)와 디이소프로필에틸아민 (0.09 g, 0.70 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 교반시키면서 30시간 동안 100°C 로 가열하였다. 이후 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시켰다. 유기층을 식염액으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축으로부터 얻어진 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물, 4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르를 얻었다 (0.05 g, 27%): ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4 , δ): 8.26 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.84 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (m, 6H), 1.58 (m, 6H). MS (ES+) m/z 534.2 (M + 1) 및 표제 화합물의 이성체.

실시예 9

4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산

농축 하이드로클로르산 (3 mL) 중 4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르 용액 (0.02 g, 0.037 mmol; 상기 실시예 8 참조)을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 그 반응 혼합물을 이후 농축 수산화암모늄으로 킨칭시켰다. 진공 하에서 물을 제거하여 백색 고체를 얻었으며, 이를 염화메틸렌으로 세척하였으며, 염화메틸렌 세척물을 농축시켰다. 제조용 HPLC 정제로 표제 화합물을 노랑색 고체로 얻었다 (0.002 g, 11 %). ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4 , δ): 8.28 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (m, 6H), 1.59 (m, 6H); MS (ESP+) m/z 520.4 (M + 1).

실시예 10

3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴

EtOH 중 250 mg (0.9 mmol) 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-메틸-피리딘 (상기 실시예 6 참조) 용액에 0.25 mL의 50% aq. KOH 용액을 교반시키면서 첨가하여 핑크색 침전을 얻었다. 이 침전에 0.12 mL (1.8 mmol)의 아크릴로니트릴을 첨가하였다. 제조된 용액을 밤새 교반시키고, 이후 여과하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 남기고, 이를 최소의 1:1 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고, 실리카 상에 로딩하고 CH_2Cl_2 중 4% MeOH 로 용출시켜 160 mg (0.48 mmol, 54%)의 3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴을 무색 고체로 얻었다. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.04 (s, 1H), 7.61 (t, J = 12 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); m/z : 333 [M + H] $^+$.

실시예 11

3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로필아민

4 mL의 EtOH 중 130 mg (0.39 mmol)의 3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로피오나이트릴 (상기 실시예 10 참조) 용액에 2 mL (과량)의 EtOH 중 2 M 암모니아 용액을 교반시키면서 첨가하였다. 제조된 이 용액에 EtOH로 미리세척한 효소량의 라니 니켈을 첨가하였다. 그 혼합물을 격렬하게 2시간 동안 교반시키면서 40 psi의 수소 기체로 처리하고, 이후 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 그 여과물을 농축하여 135 mg (정량적)의 표제 화합물을 무색 오일로 얻었으며 추가 정제 없이 다음 전환에 사용하였다; m/z 337 $[M + H]^+$.

실시예 12**3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필아민**

4 mL의 EtOH 중 130 mg (0.39 mmol)의 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피오나이트릴 (4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린을 아크릴리트릴과 반응시킴으로써 제조) 용액에 교반시키면서 EtOH 중 2 mL (과량)의 2 M 암모니아 용액을 첨가하였다. 이 제조된 용액에 EtOH로 미리세척한 효소량의 라니 니켈을 첨가하였다. 그 혼합물을 격렬하게 2시간 동안 교반시키면서 40 psi의 수소 기체로 처리하고, 이후 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 그 여과물을 농축하여 135 mg (정량적)의 표제 화합물을 무색 오일로 얻었으며 추가 정제 없이 다음 전환에 사용하였다. 30 mg 분획을 5 mL CH_2Cl_2 에 용해시키고, 에테르 중 1.0 mL의 1 M HCl을 첨가하여 침전을 얻었으며, 그 침전을 여과로 분리하였으며 공기-건조시켜 표제 화합물을 그것의 하이드로클로라이드 염으로 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 9.18 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 2H), 8.10 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.72 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.27 (m, 2H); m/z 330.8 $[M + H]^+$.

실시예 13**N-{3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로필}-메탄설포나미드**

CH_2Cl_2 중 135 mg (0.39 mmol)의 3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로필아민 (상기 실시예 11 참조) 용액에 0.14 mL (1.0 mmol)의 트리에틸아민을 교반시키면서 첨가하고, 이어서 0.06 mL (0.8 mmol)의 메탄설포닐 클로라이드를 첨가하여 노랑색 용액을 얻었다. 이 노랑색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이후 농축시키고, MeOH에 재용해시키고 그리고 제조용 HPLC (H_2O /아세트오나이트릴, 완충액 없이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)로 정제하여 21 mg의 표제 화합물을 흐린 노랑색 고체로 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.97 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.46 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.20 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 6$ Hz, 2H); m/z : 415 $[M + H]^+$.

실시예 14**디메틸-3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-아민**

3 mL 메탄올 중 50 mg (0.15 mmol)의 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필아민 (유리 염기, 상기 실시예 12 참조) 용액에 0.025 mL의 37% 포름알데히드 수용액을 교반시키면서 첨가하고 이어서 촉매량의 10% 팔라듐 온 탄소를 첨가하여 흑색 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 50 psi의 수소 기체 하에 위치시키고 실온에서 밤새 교반시켰으며, 이후 퍼징시키고 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고 제조용 HPLC (H_2O /아세트오나이트릴, 완충액 없이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)로 정제하여 17 mg (0.048 mmol, 32%)의 표제 화합물을 무색 고체로 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.49 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.95 (m, 5H), 6.68 (dd, $J = 2$ Hz, 5 Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.81 (t, $J = 7$ Hz, 2H); m/z : 319 $[M + H]^+$.

실시예 15

4-[3-피리딘-2-일-1-(3-피롤리딘-1-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린, HCl 염

5 mL THF 중 50 mg (0.15 mmol)의 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필아민 (유리 염기, 상기 실시예 12 참조) 용액에 138 mg (1 mmol) K_2CO_3 이어서 0.04 mL (0.32 mmol)의 1,4-디브로모부탄을 첨가하여 무색 혼합물을 얻었다. 환류로 밤새 가열한 이후, 제조된 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고 제조용 HPLC (H_2O /아세트니트릴, 완충액 없이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)로 정제하여 무색 고체를 얻었으며, 5 mL CH_2Cl_2 에 그것을 용해시키고 그리고 Et₂O 중 1.2 당량의 1M HCl을 첨가함으로써 그것의 HCl 염으로 전환시켰다. 제조된 용액을 이후 농축시켜 11 mg의 표제 화합물을 흐린 노랑색 고체로 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 11.02 (br s, 1H), 9.17 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.06 (m, 3 H), 7.89 (m, 3 H), 7.71 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 2 Hz, 6 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.95 (m, 4H); m/z: 385 [M + H]⁺.

실시예 16**4-{3-피리딘-2-일-1-[2-(2H-테트라졸-5-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-퀴놀린**

70 mg (0.20 mmol) 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피오니트릴 (상기 실시예 12 참조), 30 mg (0.44 mmol) 소듐 아지드, 및 24 mg (0.44 mmol) 암모늄 클로라이드의 혼합물에 고-압력 튜브에서 3 mL 건조 DMF를 첨가하였다. 제조된 현탁액을 100°C로 가열하고 밤새 교반시키고, 이후 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 5 mL의 1 M Na_2CO_3 수용액에 용해시키고, CH_2Cl_2 로 2회 세척하고, 진공에서 부피를 반으로 감소시키고 그리고 빙-AcOH으로 중화시켰다. 제조된 혼합물을 제조용 HPLC (H_2O /아세트니트릴, 완충액 없이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)로 정제하여 26 mg (0.07 mmol, 35%)의 표제 화합물을 보풀형 백색 고체로 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.79 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.39 (td, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 7 Hz, 2H); m/z: 369 [M + H]⁺.

실시예 17**3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피온산**

5 mL 에탄올 중 110 mg (0.34 mmol) 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피오니트릴 (상기 실시예 12 참조) 용액에 10 mL의 5 M NaOH 수용액을 첨가하여 탁한 혼합물을 얻었다. 이 반응 혼합물을 교반시키면서 밤새 105°C로 가열하여 무색 용액을 얻었다. 제조된 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 빙-아세트산으로 중화시켜 백색 침전을 얻었다. 그 침전을 분리시켰으며 그 여과물을 50 mL CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 유기물을 수득하였으며 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 노랑색 고체를 얻었다. 이 고체를 침전으로 수득하고 제조용 HPLC (H_2O /아세트니트릴, 완충액 없이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)로 정제하여 25 mg (0.07 mmol, 21%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 12.48 (br s, 1H), 8.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.38 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 1 Hz, 6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7 Hz, 2H); m/z: 345 [M + H]⁺.

실시예 18**N-하이드록시-3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피온아미드**

2 mL DMF 중 35 mg (0.1 mmol) 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피온산 (상기 실시예 17 참조) 용액에 14 mg (0.2 mmol) 하이드록실아민 하이드로클로라이드, 46 mg (0.12 mmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU), 이후 0.09 mL (0.5 mmol) 디소프로필에틸아민을 첨가하여 노랑색 용액을 얻었다. 이것을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 이후 제조용 HPLC (H_2O /아세트니트릴, 완충액 없

이; 5% AcCN으로부터 80% AcCN까지 10분에 걸쳐)로 정제하여 2 mg (0.06 mmol, 6%)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.17 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.68 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 4.57 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7$ Hz, 2H); m/z : 360 [$M + H$] $^+$.

실시예 19

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-비닐-피리딘

표제 화합물의 합성은 이하의 (a) 및 (b) 부분에 설명하였다.

(a) 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-브로모피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

CH_2Cl_2 (250 mL) 중 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-브로모피리딘 (11.8 g, 34 mmol; 상기 실시예 5 참조) 용액에 디메틸설파모일 클로라이드 (14.7 mL, 136 mmol), 트리에틸아민 (28.8 mL, 204 mmol) 및 DMAP (1.0 g)을 첨가하였다. 그 혼합물을 60°C에서 3일 동안 교반시키고, 이후 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (150 mL)를 잔류물에 첨가하였으며, 불용성 고체를 여과시켰다. 여과물을 농축시키고 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 노랑색 고체로 얻었다 (12.1 g, 78%).

(b) 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-비닐-피리딘

THF (2 mL) 중 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-브로모피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (210 mg, 0.47 mmol), 트리부틸(비닐)주석 (295 mg, 0.93 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스피노)팔라듐 (27 mg, 0.024 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 120°C로 밤새 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 CHOC_2 및 포화 탄산나트륨으로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 나머지 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 0-5% EtOAc/ CH_2Cl_2 로 정제하여 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-비닐-피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (183 mg, 99%)를 얻었다. 100 mg의 이 설폰산 디메틸아미드 (0.25 mmol)를 이후 THF (2 mL)와 EtOH (8 mL)의 혼합물에 용해시키고 그리고 EtOH 중 NaOEt 용액 (23%, 1 mL)을 첨가하였다. 제조된 용액을 환류시키면서 밤새 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 나머지 잔류물을 짧은 실리카 겔 칼럼으로 여과시키고 THF로 세척하였다. 여과물을 농축하고 DMSO에 재용해시켰다. 제조된 용액을 반-제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (30 mg, 41%). MS(ESP $^+$) m/z 292.3 ($M + 1$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4 , δ): 8.30 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.90-6.82(m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.02 (s, 2H).

실시예 20

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-에틸-피리딘

MeOH (5 mL)와 EtOAc (5 mL)의 혼합물 중 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-비닐-피리딘 (20 mg, 0.069 mmol; 상기 실시예 19 참조)와 Pd/C (10%, 50 mg)의 현탁액을 실온에서 1 기압의 수소 기체하에서 1시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 셀라이트 케이크를 통해 여과시키고 THF로 세척하였다. 여과물을 농축시키고 반-제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (10 mg, 50%). MS(ESP $^+$) m/z 294.1 ($M + 1$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4 , δ): 8.28 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.90-6.82(m, 3H), 6.01 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.43 (t, 3H).

실시예 21

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-사이클로프로필-피리딘

THF 중 사이클로프로필마그네슘 브로마이드 용액 (0.5 M, 0.5 mL)을 THF 중 ZnCl_2 용액 (0.5 M, 0.5 mL)에 -78°C에서 교반시키면서 적가하였다. 제조된 현탁액을 실온으로 가온시키고 추가 1.5시간 동안 계속하여 교반시켰다. 그 현탁액을 이후 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-브로모피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (100 mg, 0.22 mmol; 상기

실시에 19, (a) 참조) 및 테트라키스-(트리페닐포스피노)팔라듐 (25 mg, 0.022mmol)과 함께 밀봉 튜브에 옮겼다. 그 혼합물을 2시간 동안 120°C까지 가열하고 실온으로 밤새 교반시키면서 냉각시켰다. 제조된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 포화 NH₄Cl로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 5% EtOAc/CH₂Cl₂로 정제하여 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (51 mg, 56%)를 얻었다. 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (50mg, 0.12 mmol)을 이후 THF (1 mL)와 EtOH (4 mL)의 혼합물에 용해시키고 그리고 EtOH 중 NaOEt 용액 (23%, 1 mL)을 첨가하였다. 제조된 용액을 이후 환류시키면서 2시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 짧은 실리카 겔 케이크를 통해 여과하고 THF로 세척하였다. 여과물을 농축시키고 DMSO에 재용해시켜 반-제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (10 mg, 27%). MS(ESP⁺) m/z 306.3 (M + 1). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 8.23 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.90-6.81(m, 3H), 6.01 (s, 2H), 2.6-2.5 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.27-1.22(m, 2H).

실시예 22

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-트리플루오로메틸-피리딘

무수 DMF (4 mL) 중 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-브로모피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (170 mg, 0.37 mmol; 상기 실시예 19, (a) 부분 참조)와 메틸플루오로설폰닐디플루오로아세테이트 (362 mg, 1.87 mmol) 용액을 질소 기체로 3회 플라싱시켰다. 구리 분말 (12 mg, 0.19 mmol)을 이후 그 반응 혼합물에 첨가하고, 80°C까지 4시간 동안 가열하였다. 그것을 실온으로 냉각시키고 디에틸 에테르와 물로 추출시켰다. 에테르 추출물을 EDTA (0.5 M, 20 mL)로 2회 및 물로 1회 세척하고, 이후 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (160 mg)를 밝은 노랑색 거품으로 얻었다. 조 생성물을 이후 EtOH (10 mL)에 용해시키고 EtOH 중 NaOEt 용액 (23%, 1 mL)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 이후 환류시키면서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 E은 실리카 겔 케이크를 통해 여과하고 THF로 세척하였다. 여과물을 농축시키고 DMSO에 재용해시키고 그리고 반-제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (65 mg, 2 단계에 대해 52%)을 얻었다. MS(ESP⁺) m/z 334.2 (M + 1). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 7.94 (t, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 6.87-6.74 (m, 3H), 5.95 (s, 2H).

실시예 23

4-(1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-4-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드

5 mL 건조 아세트니트릴 중 55 mg (0.13 mmol)의 4-(1-메톡시-이소퀴놀린-4-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 용액 (4-브로모-1-메톡시이소퀴놀린 (상기 실시예 1의 표제 화합물)과 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산 (상기 실시예 1(d)의 표제 화합물)을 상기 실시예 1(e)에 기재된 바와 동일한 방식으로 커플링시켜 제조)에 0.37 mL (2.6 mmol, 20 equiv.) 요오도트리메틸실란을 첨가하여 오렌지색 용액을 얻었다. 그 반응 혼합물을 교반시키면서 밤새 70°C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 그리고 10% aq. 소듐 티오설파이트, 물, 및 식염액으로 세척하였다. 이후 제조된 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제없이 노랑색 고체로서 얻었다; m/z 396 [M + H]⁺.

실시예 24

2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-6-브로모피리딘

무수 THF (5 mL) 중 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1-(6-브로모피리딘-2-일)-에탄올 용액 (0.359 mmol)을 무수 THF (5 mL) 중 소듐 하이드리드 (0.725 mmol) 슬러리에 RT에서 첨가하였다. 5분 이후, N-트리플루오로아세틸이미다졸 (0.395 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 추가 30분 이후, 하이드라진 (1.5 mL)을 첨가하였다. 추가 30분 이후, 빙초산 (10 mL)을 첨가하고 반응을 1시간 동안 100°C로 가온시켰다. 이후 반응을 진공에서 농축시키고 역상 HPLC (아세트니트릴-물 구배)를 통해 정제하여 고체를 얻었으며 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-6-브로모피리딘으로 확인하였다: MS (ESP⁺) 411.9 (M + 1).

실시예 25**1-tert-부틸-3-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-우레아**

오븐-건조시킨 100mL 둥근 바닥 플라스크에 500 mg (1.26 mmol)의 4-(4-아미노-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (6-요오도-4-아미노퀴나졸린 (상기 실시예 G의 표제 화합물)과 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산 (상기 실시예 1(d)의 표제 화합물)을 상기 실시예 1(e)에 기재된 바와 동일한 방식으로 커플링시켜 제조)을 첨가하고, 그 플라스크를 고무 셉텀으로 밀봉시키고 아르곤으로 플라싱시켰다. 여기에 15 mL 건조 DMF를 교반시켜 무색 용액을 얻었으며, 이후 60 mg (1.5 mmol, 1.2 equiv.)의 NaH (무기 오일 중 60% w/w)를 첨가하여, 방대한 기체가 발생하였으며 노랑색 혼합물을 생성시켰다. 이것을 상온에서 30분 동안 교반시키고, 이후 145 μ L (1.26 mmol)의 tert-부틸 이소시아네이트를 첨가하고 제조된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 노랑색 반응을 약 0.5 mL 병-AcOH로 캔칭시키고 무색 용액을 농축시켰다. 잔류물을 H₂O로 처리하여 밝은 브라운색 고체를 얻었다. 이것을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기-건조시키고, 이후 에탄올/물로부터 재결정화시켜 585 mg (1.18 mmol, 94%)의 4-[4-(3-tert-부틸-우레이도)-퀴나졸린-6-일]-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 불에 그을린 고체로 얻었다. X-선 회절-품질 결정을 클로로포름/헥산으로부터 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 9.95 (1H; s), 9.93(1H; s), 8.83 (1H; s), 8.73 (1H; s), 8.70 (1H; s), 8.50 (1H; d, J = 4 Hz), 7.93 (1H; t, J = 4 Hz), 7.88 (1H; d, J = 8 Hz), 7.71 (2H; m), 7.45 (1H; m), 2.94 (6H; s), 1.36 (9H; s); m/z 495 [M + H]⁺.

4-[4-(3-tert-부틸-우레이도)-퀴나졸린-6-일]-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 이후 실시예 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 탈보호시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.19 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 1.54 (s, 9H); m/z 388 [M + H]⁺.

실시예 26**4-모폴린-4-일-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린**

4 mL 아세트니트릴 중 0.2 그램 (0.48 mmol)의 4-(4-클로로-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (Davos Chemical Corp., Upper Saddle River, NJ)와 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산 (상기 실시예 1(d)의 표제 화합물)을 상기 실시예 1(e)에 기재된 바와 동일한 방식으로 커플링시켜 제조) 용액에 고압 튜브에서 0.13 mL (1.5 mmol) 모폴린을 첨가하여 무색 용액을 얻었다. 그 튜브를 캡핑하고 용액을 교반시키면서 3시간 동안 85°C로 가열하였다. 제조된 용액을 냉각시키고, 농축시키고, 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트에서 취하였다. 이것을 5% 시트르산 용액, 이후 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켜 4-(4-모폴린-4-일-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (0.14 그램, 0.39 mmol, 70%)를 얻었으며, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; m/z: 466 (M + 1)⁺.

4-(4-모폴린-4-일-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 이후 실시예 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 탈보호시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.73 (m, 4H); m/z 359 [M + H]⁺.

실시예 27**4-(4-메톡시-페닐)-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린**

5 mL 톨루엔 중 180 mg (0.43 mmol)의 4-(4-클로로-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (Davos Chemical Corp., Upper Saddle River, NJ)와 1-(N,N-디메틸)-설파모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산 (상기 실시예 1(d)의 표제 화합물)을 상기 실시예 1(e)에 기재된 바와 동일한 방식으로 커플링시켜 제조) 용액에 고압 튜브에서 99 mg (0.65 mmol, 1.5 equiv.) 4-메톡시벤젠보론산, 90 mg (0.65 mmol) 고체

K_2CO_3 , 및 25 mg (0.022 mmol, 5 mol%) 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0)를 첨가하여 노랑색 용액을 얻었다. 뉴브를 아르곤으로 플라싱시키고, 캡핑하고 그 용액을 교반시키면서 밤새 100°C로 교반시켰다. 제조된 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 5% 시트르산 용액, 이후 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축시켜 4-[4-(4-메톡시-페닐)-퀴나졸린-6-일]-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (160 mg, 0.33 mmol, 77%)를 얻었으며 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; m/z: 487 (M + 1)⁺.

4-[4-(4-메톡시-페닐)-퀴나졸린-6-일]-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 이후 실시예 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 탈보호시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.55 (tt, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H); m/z: 380 (M + 1)⁺.

실시예 28

5-메틸-티오펜-2-카복실산[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아미드

10 mL CH₃CN 중 200 mg (0.5 mmol)의 4-(4-아미노-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (6-요오도-4-아미노퀴나졸린 (상기 실시예 G의 표제 화합물)과 1-(N,N-디메틸)-설폰아모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산 (상기 실시예 1(d)의 표제 화합물)을 상기 실시예 1(e)에 기재된 바와 동일한 방식으로 커플링시켜 제조) 용액에 0.28mL (2.0 mmol) 트리에틸아민, 이후 97 mg (0.6 mmol) 5-메틸티오펜-2-카보닐 클로라이드 (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC)를 교반시키면서 첨가하여 노랑색 용액을 얻었다. 이것을 밤새 환류시키면서 가열하고, 이후 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 이후 시트르산의 5% 용액, 이후 식염액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 5-메틸-티오펜-2-카복실산[6-(1-디메틸설폰아모일-3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아미드, 노랑색 고체를 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; m/z: 520 [M + H]⁺.

5-메틸-티오펜-2-카복실산[6-(1-디메틸설폰아모일-3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아미드를 이후 실시예 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 탈보호시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.56 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 2.50 (s, 3H); m/z: 413 [M + H]⁺.

실시예 29

(4-메톡시-페닐)-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-메탄올

디옥산 중 500 mg (1.2 mmol) 4-(4-아미노-퀴나졸린-6-일)-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드 (6-요오도-4-아미노퀴나졸린 (상기 실시예 G의 표제 화합물)과 1-(N,N-디메틸)-설폰아모일-3-피리딘-2-일-피라졸-4-보론산 (상기 실시예 1(d)의 표제 화합물)을 상기 실시예 1(e)에 기재된 바와 동일한 방식으로 커플링시켜 제조), 0.16 mL (1.3 mmol) p-아니스알데히드, 및 53 mg (0.4 mmol) 1,3-디메틸이미다졸륨메탄설포네이트 (Fluka)의 교반시킨 용액에 아르곤 하에서 53 mg (1.3 mmol)의 오일 중 60% 소듐 하이드리드 분산액을 첨가하여 노랑색 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 환류시켜 밤새 가열하고, 이후 냉각시키고, 얼음-물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기층을 1N NaOH, 시트르산의 5% 용액, 이후 식염액으로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 여과 및 증발시켜 노랑색 잔류물을 얻었으며, 에탄올/물로부터 재결정화시켜 276 mg (0.5 mmol, 45%)의 4-[4-(4-메톡시-벤조일)-퀴나졸린-6-일]-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 미세하고 흐린 노랑색 결정으로 얻었다; m/z: 516 [M + 1]⁺.

4-[4-(4-메톡시-벤조일)-퀴나졸린-6-일]-3-피리딘-2-일-피라졸-1-설폰산 디메틸아미드를 이후 실시예 2에 기재된 바와 동일한 방식으로 탈보호시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.86 (d, J = 2 Hz, 1H),

8.64 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.51 (tt, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H); m/z: 408 [M + 1]⁺.

이하의 표에 나열된 화합물들은 전술한 방법 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조한 것이다. 이들 화합물의 NMR 및 질량 스펙트로스코피 데이터는 표에 포함되어 있다 ("n/a"는 그 화합물의 NMR 데이터를 얻을 수 없음을 의미한다는 것에 주의한다).

실시예	화합물명	¹ H-NMR	질량 스펙트럼 (m/z)	합성 방법
Ex. 30	N-[3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-아세트아미드	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz, δ) 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H).	372 [M+H] ⁺	Ex. 10, 11, 13
Ex. 31	N-[3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-메탄설포아미드	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.45 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.30 (q, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H).	408 [M+H] ⁺	Ex. 10, 11, 13
Ex. 32	4-[3-피리딘-2-일-1-[2-(1H-데트라졸-5-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.79 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.39 (td, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 7 Hz, 2H);	369 [M+H] ⁺	Ex. 10, 11, 16
Ex. 33	2-[4-(4-메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.50 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H); 7.89 (tt, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 1 Hz, 5 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 1 Hz, 5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).	252 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2

Ex. 34	2-클로로-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.3 (br s, 1H), 8.70 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H).	257.7 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 35	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-일아민	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.35 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H).	238 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 36	2,4-디메톡시-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리미딘	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.31 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).	284 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 37	2-[4-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.35 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).	282 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2

Ex. 38	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (q, J = 1 Hz, 4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.58 (d, J = 4 Hz, 1H).	281 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 39	2-[4-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-일]-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.53 (br s, 1H), 8.64 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).	252 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 40	2-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-피라졸-3-일]-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.17 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.32 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 1 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.22 (s, 4H).	280 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 41	2-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-에틸아민	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 9.20 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (br s, 2H), 8.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.72 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7 Hz, 2H).	316 [M+H] ⁺	Ex. 6, 11

<p>Ex. 42</p>	<p>N-[2-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-에틸]-메탄설폰아미드</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.60 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H).</p>	<p>394 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 6, 11, 13</p>
<p>Ex. 43</p>	<p>2-메틸-4-메틸설파닐-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리미딘</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.32 (q, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 2.47 (s, 6H).</p>	<p>284 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 44</p>	<p>3-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조니트릴</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.68 (m, 5H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H).</p>	<p>247 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 45</p>	<p>3-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조산</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.87 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.86 (t, J = 4 Hz, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 2 Hz, 6 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (t, J = 4 Hz, 1H);</p>	<p>266 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>

<p>Ex. 46</p>	<p>2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-피리딘</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 12.59 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.37 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.02 (s, 2H).</p>	<p>266 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 47</p>	<p>2-[4-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-3-일]-피리딘</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 12.59 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.63 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8 Hz, 2H).</p>	<p>264 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 48</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[d]이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.03 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.60 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.94 (m, 1H).</p>	<p>263 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 49</p>	<p>3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴</p>	<p>Data for free base: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.04 (s, 1H), 7.61 (t, J = 12 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H). Regiochemistry assigned by 2D-NMR.</p>	<p>333 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 10, 11</p>

<p>Ex. 50</p>	<p>N-[3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로필]-메탄설폰아미드</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.97 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.46 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.20 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (t, J = 6 Hz, 2H)</p>	<p>415 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 10, 11, 13</p>
<p>Ex. 51</p>	<p>2-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-피라졸-3-일]-6-메틸-피리딘</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ) 8.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 2.73 (s, 3H).</p>	<p>294 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 52</p>	<p>[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-아세트오트릴</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.61 (s, 1H), 7.50 (q, J = 6 Hz, 15 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); m/z: 319 [M+H]⁺. Regiochemistry assigned by 2D-NMR.</p>	<p>319 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 6</p>
<p>Ex. 53</p>	<p>N-[2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에틸]-메탄설폰아미드</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.97 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.56 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).</p>	<p>401 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 6, 11, 13</p>

Ex. 54	4-(3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-메틸설파닐-피리미딘	n/a	284 [M+H] ⁺	Ex. 5
Ex. 55	4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-프탈라진-1-온	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 12.68 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 6 Hz, 1H).	290 [M+H] ⁺	Ex. 2, 4
Ex. 56	1-[5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-에탄온	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.20 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.23 (s, 2H).	305 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 57	6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.12 (br s, 1H), 8.73 (q, J = 1 Hz, 2 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 1 Hz, 5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1 Hz, 9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (qd, J = 2 Hz, 9 Hz, 16 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H).	263 [M+H] ⁺	Ex. B, 1, 2

Ex. 58	3-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.24(br s, 1H), 8.63 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.74 (q, J = 3 Hz, 8 Hz, 2H), 7.54 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.62 (s, 3H).	304 [M+H] ⁺	Ex. A, 1, 2
Ex. 59	6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온	n/a	293 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 60	6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴녹살린	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.50 (br s, 1H), 8.87 (d, J = 1 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (td, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H).	274 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 61	3-(4-니트로-벤질)-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.56 (t, J = 9 Hz, 3H), 7.32 (m, 2H), 5.30 (s, 2H).	425 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2

Ex. 62	5-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.35 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).	277 [M+H] ⁺	Ex. B, 1, 2
Ex. 63	4-메틸-7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.00 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).	334 [M+H] ⁺	Ex. E, 1, 2
Ex. 64	2,3-디메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.74 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).	318 [M+H] ⁺	Ex. A, 1, 2
Ex. 65	6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1 Hz, 9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).	277 [M+H] ⁺	Ex. 5

<p>Ex. 66</p>	<p>1-메톡시-4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-이소퀴놀린</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.60 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.04 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.15 (q, J = 2 Hz, 5 Hz, 1H), 6.90 (d, 9 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H).</p>	<p>303 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. I, 1, 2</p>
<p>Ex. 67</p>	<p>2-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 9.63 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 1 Hz, 6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).</p>	<p>277 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. B, 1, 2</p>
<p>Ex. 68</p>	<p>4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-이소퀴놀린-1-온</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.40 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H);</p>	<p>289 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. I, 1, 2, 23</p>
<p>Ex. 69</p>	<p>2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-프로페닐-피리딘</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 8.28 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 1.89 (d, 3H)</p>	<p>306.3 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 19</p>

Ex. 70	2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-프로필-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄ , δ): 8.29 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H)	308.1 [M+H] ⁺	Ex. 19
Ex. 71	1-[6-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-피리딘-2-일]-에탄올	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄ , δ): 8.25 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.92-6.89 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 5.14 (q, 1H), 1.58 (d, 3H)	310.0 [M+H] ⁺	Ex. 19
Ex. 72	4-메톡시-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.79 (br s, 1H), 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.55 (tt, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.18 (s, 3H)	304 [M+H] ⁺	Ex. F, 1, 2
Ex. 73	6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.96 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.54 (td, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H)	273 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2

Ex. 74	6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일아민	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.55 (tt, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H)	289 [M+H] ⁺	Ex. G, 1, 2
Ex. 75	6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.38 (br s, 1H), 12.19 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 6 Hz, 1H)	290 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2, 23
Ex. 76	7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.22 (br s, 1H), 9.22 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.68 (td, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7 Hz, 1H)	290 [M+H] ⁺	Ex. H, 1, 2
Ex. 77	6-[3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄ , δ): 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H)	334.2 [M+H] ⁺	Ex. 5

Ex. 78	3-메틸-6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3H-퀴나졸린-4-온	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄ , δ): 8.45 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.21-8.20 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)	318.2 [M+H] ⁺	Ex. 5
Ex. 79	2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-이소프로필-피리딘	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7.89 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 3.07 (m, 1H), 1.20 (d, 6H)	308.2 [M+H] ⁺	Ex. 21
Ex. 80 BIO-013075-01	6-[3-(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘	¹ H-NMR (300MHz, MeOH-d ₄ , δ): 9.09(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.86(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.56(t, 1H), 2.46(d, 3H)	295.3 [M+H] ⁺	Ex. 5
Ex. 81 BIO-013076-01	6-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘	¹ H-NMR (300MHz, MeOH-d ₄ , δ): 8.97(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.06(d, 1H), 8.00-7.92(m, 2H), 7.86(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.60(d, 1H)	331.3 [M+H] ⁺	Ex. 5

<p>Ex. 82 BIO- 013077-01</p>	<p>6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴녹살린</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 8.89 (s, 2H), 8.24 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 2.82 (s, 3H)</p>	<p>344.5 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 83 BIO- 013078-01</p>	<p>6-[3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-메틸-3H-퀴나졸린-4-온</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 8.89 (s, 2H), 8.24 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 2.82 (s, 3H)</p>	<p>288.3 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 84 BIO- 013168-00</p>	<p>6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-b]피리다진</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO -d₆, δ): 13.38 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.08 (t, J = 6 Hz, 1H)</p>	<p>264 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 85 BIO- 013185-01</p>	<p>6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, δ): 9.13 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 8.24 (m, 4H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 2.80 (s, 3H)</p>	<p>287.3 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>

<p>Ex. 86 BIO- 013203-01</p>	<p>6-(4-벤조[1,3] 디옥솔-5-일-1H- 피라졸-3-일)-3- 플루오로-2-메틸- 피리딘</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, MeOH-d₄, δ): 7.76(s, 1H), 7.61(t, 1H), 7.37(dd, 1H), 6.88-6.81(m, 3H), 5.97(s, 2H), 2.60(s, 3H)</p>	<p>298.3 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 87 BIO- 013209-00</p>	<p>7-메톡시-3-메틸-6- (3-피리딘-2-일-1H- 피라졸-4-일)-3H- 퀴나졸린-4-온</p>	<p>n/a</p>	<p>334 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 88 BIO- 013220-00</p>	<p>(4-모폴린-4-일- 페닐)-[6-(3-피리딘- 2-일-1H-피라졸-4- 일)-퀴나졸린-4-일]- 아민</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.55 (tt, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27(m, 2H), 7.23 (m, 3H), 3.81(m, 4H), 2.85 (m, 4H)</p>	<p>450 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 89 BIO- 013298-00</p>	<p>4-이소프로폭시-6- (3-피리딘-2-일-1H- 피라졸-4-일)- 퀴나졸린</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.30 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.93 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 1.39 (s, 6H)</p>	<p>332 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>

<p>Ex. 90 BIO- 013299-00</p>	<p>6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-4-일아민</p>	<p>n/a</p>	<p>288 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 91 BIO- 013303-00</p>	<p>{4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-사이클로헥실}-카복산 벤질 에스테르</p>	<p>n/a</p>	<p>511 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 6</p>
<p>Ex. 92 BIO- 013307-01</p>	<p>4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-사이클로헥실아민</p>	<p>n/a</p>	<p>377 [M+H]⁺</p>	<p>Scheme 1</p>
<p>Ex. 93 BIO- 013314-00</p>	<p>N-{4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-사이클로헥실}-메탄술폰아미드</p>	<p>n/a</p>	<p>455 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 13</p>

<p>Ex. 94 BIO- 013317-01</p>	<p>6-[3-(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀살린</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, MeOH-d₄, δ): 8.84(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.84(dt, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.50(dd(br), 1H), 2.25(d, 3H)</p>	<p>306.2 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 95 BIO- 013323-00</p>	<p>7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.69 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2 Hz, 7 Hz, 1H)</p>	<p>263 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 96 BIO- 013326-00</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[1,2,5]티아디아졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.62 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H)</p>	<p>280 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 97 BIO- 013337-00</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[1,2,5]옥사디아졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H)</p>	<p>264 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>

<p>Ex. 98 BIO- 013339-00</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H)</p>	<p>263 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 99 BIO- 013366-01</p>	<p>6-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀살린</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 9.91(s, 2H), 8.22(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.87(s, 1H), 7.77(t, 1H), 7.65(d, 1H), 7.62(d, 1H)</p>	<p>342.03 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 100 BIO- 013384-01</p>	<p>5-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-벤조[1,2,5]티아디아졸</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ): 8.25(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.87(dt, 1H), 7.74(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.62(d, 1H), 2.50(s, 3H)</p>	<p>293.92 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 101 BIO- 013387-00</p>	<p>6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조티아졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 9.05 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 6 Hz, 1H)</p>	<p>279 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>

<p>Ex. 102 BIO- 013392-00</p>	<p>3-(3-메톡시-페닐)- 5-(3-피리딘-2-일- 1H-피라졸-4-일)- 벤조[c]이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)</p>	<p>369 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 103 BIO- 013396-01</p>	<p>5-[3-(6-메틸- 피리딘-2-일)-1H- 피라졸-4-일]-3- 페닐-벤조[c] 이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, MeOH-d₄, δ): 8.30(t, 1H), 8.17(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.83(m, 3H), 7.69(d, 1H), 7.60-7.52(m, 4H), 7.35(d, 1H), 2.67(s, 3H)</p>	<p>352.3 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 5</p>
<p>Ex. 104 BIO- 013409-00</p>	<p>3-(4-메톡시-페닐)- 5-(3-피리딘-2-일- 1H-피라졸-4-일)- 벤조[c]이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).</p>	<p>369 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 105 BIO- 013414-00</p>	<p>3-(4-클로로-페닐)- 5-(3-피리딘-2-일- 1H-피라졸-4-일)- 벤조[c]이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.32 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2H)</p>	<p>374 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>

<p>Ex. 106 BIO- 013416-00</p>	<p>3-(4-에틸-페닐)-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조 [c]이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.68 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 2.76 (q, J = 8 Hz, 15 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 8 Hz, 3H)</p>	<p>367 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 107 BIO- 013425-00</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3-티오펜-3-일-벤조 [c]이소옥사졸</p>	<p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.37 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H)</p>	<p>345 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 108 BIO- 013492</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆, δ): 8.61 (d, J=5Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s,1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 1H)</p>	<p>306 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>
<p>Ex. 109 BIO- 013512</p>	<p>5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 메틸아미드</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆, δ): 8.60 (d, J=5Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (s,1H), 7.72 (t, J=8Hz, 1H), 7.62 (d, J=9Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 2.95 (s, 3H)</p>	<p>319 [M+H]⁺</p>	<p>Ex. 1, 2</p>

Ex. 110 BIO- 013524	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 디메틸아미드	¹ H NMR (300 MHz, acetone-d ₆ , δ): 8.57 (d, J=5Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)	333 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 111 BIO- 013525	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 (2,2-디메틸-프로필)-아미드	n/a	375 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 112 BIO- 013526	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 페닐아미드	n/a	381 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 113 BIO- 013527	모폴린-4-일-[5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-일]-메탄온	¹ H NMR (300 MHz, acetone-d ₆ , δ): 8.54 (d, J=5Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, J=7Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.65-3.31 (m, 8H)	375 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2

Ex. 114 BIO- 013528	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 벤질아미드	n/a	395 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2
Ex. 115 BIO- 013529	5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 사이클로펜틸아미드	n/a	373 [M+H] ⁺	Ex. 1, 2

화학식 (I)의 화합물의 TGFβ 또는 액티빈 억제 활성은 이하의 실시예에 설명하는 방법으로 추적하였다.

실시예 116

TGFβ 유형 I 수용체의 자가인산화의 억제를 측정하기 위한 유리-세포 분석(Cell-Free Assay)

TGFβ 유형 I 수용체의 세린-트레오닌 키나제 활성을, N-말단 폴리 히스티딘, TEV 개열 위치-태그, 예컨대, His-TGFβRI를 포함하는 수용체의 원형질내 도메인의 자가인산화 활성으로서 측정하였다. His-태깅시킨 수용체 원형질내 키나제 도메인을 감염시킨 곤충 세포 배양물로부터 Gibco-BRL FastBac HTb 바큇로바이러스 발현 시스템을 사용하여 정제시켰다.

96-웰 니켈 플래시플레이트(NEN Life Science, Perkin Elmer)에 어세이 버퍼 (50 mM Hepes, 60 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 5 mM MnCl₂, 2% 글리세롤, 및 0.015% Brij®35) 중 20 μL의 1.25 μCi ³³P-ATP/25 μM ATP를 첨가하였다. 10 μL의 화학식 (I)의 테스트 화합물을 5% DMSO 용액 중에서 제조하고 플래시플레이트에 첨가하였다. 이후 12.5 pmol의 His-TGFβRI를 함유하는 20 μL의 어세이 버퍼를 각 웰에 추가함으로써 분석을 개시하였다. 플래시플레이트를 30 분 동안 실온에서 배양시키고 이후 TBS로 1회 린싱함으로써 종결시켰다. 플래시플레이트의 각 웰로부터 방사선을 TopCount (PerkinElmer Lifesciences, Inc., Boston MA)를 사용하여 측정하였다. (억제 없는) 전체 결합을 테스트 화합물을 포함하지 않는 DMSO 용액의 존재시 측정된 카운트로 정의하였으며 비-특이적 결합을 EDTA 또는 비-키나제 대조군의 존재시 측정된 카운트로 정의하였다.

대안으로, 상기 시약 및 배양 조건을 사용하여 반응을 수행하였지만 마이크로원심분리 튜브를 4-20% SDS-PAGE 겔 상에서 분리시킴으로써 분석하였으며 그리고 40 kDa His-TGFβRI SDS-PAGE 밴드 내로의 방사선라벨의 도입은 Storm Phosphoimager (Molecular Dynamics) 상에서 정량하였다.

화학식 (I)의 화합물은 통상적으로 IC₅₀ 수치 10 μM 이하; 일부는 IC₅₀ 수치 1.0 μM 이하; 그리고 일부는 심지어 IC₅₀ 수치 0.1 μM 이하를 나타내었다.

실시예 117

액티빈 유형 I 수용체 키나제 활성억제를 측정하기 위한 유리-세포 분석

화학식 (I)의 테스트 화합물에 의한 액티빈 유형 I 수용체 (Alk 4) 키나제 자가인산화 활성의 억제를 상기 실시예 116에 설명한 것과 유사한 방식으로 측정할 수 있지만 다만 유사하게 Alk 4 (His-Alk 4)의 His-태깅시킨 형태를 His-TGFβRI 대신 사용하였다.

실시예 118

TGFβ 유형 I 수용체 리간드 변위 플래시플레이트 분석

어세이 버퍼 (50 mM Hepes, 60 mM NaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM MnCl₂, 2 mM 1,4-디티오프레이트 (DTT), 2% Brij®35; pH 7.5) 중 50 nM의 삼중수소화 4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린 (PerkinElmer Life Science, Inc., Boston, MA로부터 사용자-주문)을 1% DMSO 용액 중 화학식 (I)의 테스트 화합물과 v-바닥 플래시플레이트에서 미리 혼합하였다. DMSO 중 테스트 화합물 또는 대조군 화합물을 포함하지 않으면서 DMSO를 함유하는 대조군 웰을 사용하였다. 분석을 개시하기 위해, 동일한 어세이 버퍼 (Hepes, NaCl₂, MgCl₂, MnCl₂, DTT, 및 방금 첨가한 30% Brij®) 중 His-TGFβ 유형 I 수용체를 니켈 코팅시킨 플래시플레이트 (PE, NEN 카탈로그 번호: SMP107)에 첨가하고, 대조군 웰은 단지 버퍼만 함유시켰다 (즉, His-TGFβ 유형 I 수용체가 없다). 삼중수소화 4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린과 화학식 (I)의 테스트 화합물의 미리혼합한 용액을 웰에 첨가하였다. 1시간 이후 실온에서 웰을 흡인시키고 웰에서 방사선 활성 (삼중수소화 화합물로부터 방출)을 TopCount (PerkinElmer Lifesciences, Inc., Boston MA)를 사용하여 측정하였다.

화학식 (I)의 화합물은 통상적으로 K_i 수치 10 μM 이하; 일부는 IC₅₀ 수치 1.0 μM 이하; 그리고 일부는 심지어 IC₅₀ 수치 0.1 μM 이하를 나타내었다.

실시예 119

TGFβ 시그널링 및 세포독성의 세포에 의한 억제를 측정하기 위한 분석

HepG2 세포에서 TGFβ-유도 PAI-루시퍼라제 리포터 활성을 억제하는 그들의 능력을 측정함으로써 화학식 (I)의 화합물의 생물학적 활성을 결정하였다.

10% FBS, 페니실린 (100U/ml), 스트렙토마이신 (100, µg/ml), L-글루타민 (2 mM), 소듐 파이루베이트 (1 mM), 및 불필수 아미노산(1×)을 함유하는 DMEM 배지에서 성장시킨 PAI-루시퍼라제 리포터로 HepG2 세포를 안전하게 형질감염시켰다. 이후 형질감염시킨 세포를 96 웰 플레이트에 농도 2.5×10^4 세포/웰로 플레이팅하였으며 5% CO2 인큐베이터에서 37°C에서 3-6시간 동안 배지에서 0.5% FBS로 단식시켰다. 이후 그 세포를, 1% DMSO를 함유하는 단식 배지에서 2.5 ng/ml TGFβ 또는 화학식 (I)의 테스트 화합물 리간드로 자극시키고 그리고 24시간 동안 전술한 것과 같이 배양시켰다. 다음날 배지를 세척하고 LucLite 루시퍼라제 리포터 유전자 어셈블리 키트 (Packard, cat. no. 6016911)를 설명된 바와 같이 사용하여 루시퍼라제 리포터 활성을 검출하였다. 플레이트를 Wallac Microbeta 플레이트 판독기에서 판독하고, 그 판독으로 HepG2 세포에서 TGFβ-유도 PAI-루시퍼라제 리포터 활성을 억제하는 화학식 (I)의 화합물의 IC₅₀ 수치를 결정하였다. 화학식 (I)의 화합물은 통상적으로 IC₅₀ 수치 10 µM 이하를 나타내었다.

전술한 것과 동일한 세포 배양 조건을 사용하여 세포독성을 측정하였다. 구체적으로, CytoLite 세포 생존성 키트 (Packard, cat. no. 6016901)로 밤새 배양시킨 후에 세포 생존성을 측정하였다. 화학식 (I)의 화합물은 통상적으로 LD₂₅ 수치 10 µM 이하를 나타내었다.

실시예 120

TGFβ 시그널링의 세포성 억제를 측정하기 위한 분석

화학식 (I)의 테스트 화합물에 의한 액티빈 시그널링 활성의 세포성 억제를 상기 실시예 119에 설명한 것과 유사한 방식으로 측정하였으며 다만 혈청 단식 세포에 100 ng/ml의 액티빈을 2.5 ng/ml TGFβ 대신 첨가하였다.

실시예 121

TGFβ-유도 콜라겐 발현에 대한 분석

불멸화시킨 콜라겐 프로모터-그린 형광 단백질 세포의 제조

콜라겐 1A1 프로모터의 조절 하에서 그린 형광 단백질 (GFP)를 발현하는 성인 유전자전이 마우스의 피부로부터 섬유아세포를 유도시켰다 (Krempen, K. et al., Gene Exp. 8: 151-163 (1999) 참조). 33°C에서 활성인 온도 민감성 대형 T 항원으로 세포를 불멸화시켰다. 세포를 33°C에서 팽창시키고 이후 37°C로 전이시켜 대형 T가 불활성이 되게 하였다 (Xu, S. et al., Exp. Cell Res. 220: 407-414 (1995) 참조). 약 4일 및 1회의 분리 기간에 걸쳐, 그 세포들이 증식을 멈추었다. 이후 단일 96 웰 플레이트에 충분한 분취량으로 세포를 냉각시켰다.

TGFβ-유도 콜라겐-GFP 발현의 분석

세포를 녹이고, 10% 송아지 태아 혈청을 가지는 완전 DMEM (불필수 아미노산, 1mM 소듐 파이루베이트 및 2mM L-글루타민 함유)에 플레이팅시키고, 5% CO2에서 37°C에서 밤새 배양시켰다. 다음 날, 세포를 트립신화시키고 2% 송아지 혈청을 포함하지만, 페놀 레드 포함하지 않는 50 µL 완전 DME에 웰 당 30,000 세포로 96 웰 포맷 내로 이동시킨다. 세포를 37°C에서 3 내지 4시간 동안 배양하여 세포가 플레이트에 달라붙게 하고, 이후 화학식 (I)의 테스트 화합물을 함유하는 용액을 첨가하여 TGFβ 없이 3배화하고, 그리고 1 ng/ml TGFβ로 웰을 3배화하였다. 또한 DMSO를 최종 농도 0.1%로 모든 웰에 첨가하였다. 테스트 화합물을 함유하는 용액의 첨가 48시간 이후에 530 nM에서 이어서 485 nM에서 여기서 GFP 형광 방출을 CytoFluor 마이크로플레이트 판독기 (PerSeptive Biosystems) 상에서 측정하였다. 이후 데이터를 각 테스트 시료의 TGFβ-유도 대비 비-유도의 비율로 표시하였다.

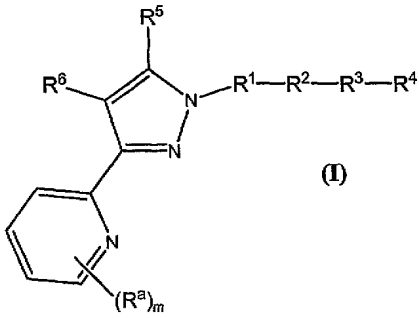
기타 구체예

본 발명은 본 발명의 상세한 설명과 연계하여 기재하였으며, 전술한 설명은 본 발명을 예시하는 것으로 의도되는 것이지 첨부된 청구범위의 범위로 정의되는 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않음을 이해하여야 한다. 다른 측면, 장점, 및 변형은 이하의 청구범위의 범위 내에 속한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 (I)의 화합물 또는 그들의 N-옥사이드 또는 약학적 허용 염:



여기서

각 R^a 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 시아노, 구아니디노, 아미디노, 카복시, 설포, 머캅토, 알킬설포닐, 알킬설폰, 알킬설폰, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬설폰아미노, 아릴설폰아미노, 헤테로아릴설폰아미노, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 카바모일, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬설포닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬설포닐, 헤테로사이클로알킬카보닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설포닐, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설포닐, 또는 헤테로아로일이고;

R^1 은 하나의 결합, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 $-(CH_2)_{r1}-O-(CH_2)_{r2}-$ 이며, 여기서 각 r_1 및 r_2 는 독립적으로 2 또는 3이고;

R^2 는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 하나의 결합이고;

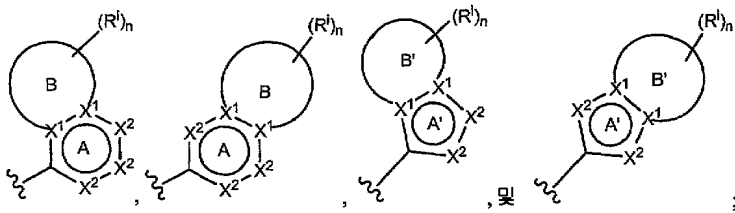
R^3 는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-N(R^b)-$, $-N(R^b)-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^b)-$, $-N(R^b)-C(O)-O-$, $-O-S(O)_p-$, $N(R^b)-$, $-N(R^b)-S(O)_p-O-$, $-N(R^b)-C(O)-N(R^c)-$, $-N(R^b)-S(O)_p-N(R^b)-$, $-C(O)-N(R^b)-S(O)_p-$, $-S(O)_p-N(R^b)-C(O)-$, $-S(O)_p-N(R^b)-$, $-N(R^b)-S(O)_p-$, $-N(R^b)-$, $-S(O)_p-$, $-O-$, $-S-$, 또는 $-(C(R^b)(R^c))_q-$, 또는 하나의 결합이고; 여기서, 각 R^b 및 R^c 는 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이고; p 는 1 또는 2이고; 그리고 q 는 1-4이고;

R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 사이클로알케닐, (사이클로알케닐)알킬, 헤테로사이클로알케닐, (헤테로사이클로알케닐)알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이고;

R^5 는 수소, 치환되지 않은 알킬, 할로-치환된 알킬, 알콕시, 알킬설포닐, 아미노, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알킬설포닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알콕시, 헤테로사이클로알킬설포닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 또는 헤테로아릴설포닐이고;

R⁶는 (1) 5- 내지 6-원 헤테로사이클일 (예컨대, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 또는 헤테로아릴)로서 -O-, -S-, -N=, 및 -NR^d-로 구성되는 군으로부터 선택되는 1-3 헤테로 고리 원자를 포함하며, 여기서 R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이고; 상기 헤테로사이클일은 R^e로 치환되고 그리고 1 내지 2의 R^f로 선택적으로 치환되고; 여기서 R^e는 옥소, 티옥소, 알콕시, 알킬설퍼닐, -NH₂, -NH(치환되지 않은 알킬), 또는 -N(치환되지 않은 알킬)₂이고, 그리고 R^f는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 시아노, 구아니디노, 아미디노, 카복시, 설펜, 머캅토, 알킬설퍼닐, 알킬설퍼닐, 알킬설펜, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬설펜아미노, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 카바모일, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬설펜, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬설펜, 아릴, 아릴옥시, 아릴설펜, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설펜, 또는 헤테로아로일이며; 또는

(2) 융합 고리 헤테로아릴로서 다음으로 구성된 군으로부터 선택되며;



여기서 고리 A는 방향족 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하고, 그리고 고리 B는 5- 내지 7-원 방향족 또는 비방향족 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하며; 다만 고리 A와 고리 B 중 적어도 하나는 1 또는 그 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하고; 고리 A'는 방향족 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하고, 그리고 고리 B'는 5- 내지 7-원 포화 또는 불포화 고리로서 0-4 헤테로 고리 원자를 포함하며; 다만 고리 A'와 고리 B' 중 적어도 하나는 1 또는 그 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하며; 융합 고리 헤테로아릴의 각 헤테로 고리 원자는 -O-, -S-, -N-, 또는 -NR^g-이고; 각 X¹은 독립적으로 N 또는 C이고; 각 X²는 독립적으로 -O-, -S-, -N=, -NR^g-, 또는 -CHR^h-이며; 여기서 R^g는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬이며, 각 R^h 및 Rⁱ는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 할로, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 시아노, 구아니디노, 아미디노, 카복시, 설펜, 머캅토, 알킬설퍼닐, 알킬설퍼닐, 알킬설펜, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬설펜아미노, 아릴설펜아미노, 헤테로아릴설펜아미노, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 우레아, 티오우레아, 설펜모일, 설펜미드, 카바모일, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬설펜, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬설펜, 헤테로사이클로알킬카보닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴설펜, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설펜, 또는 헤테로아로일이며; 그리고 n은 0-2이고; 그리고

m은 0-3이며; 다만 m이 2인 때, 두 인접한 R^a 기가 함께 연결되어 4- 내지 8-원 선택적으로 치환된 사이클릭 모이어터를 형성할 수 있으며;

다만, R⁶가 2-나프티리디닐, 4-퀴놀리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 또는 벤즈이미다졸일이라면, 이 때 -R¹-R²-R³-R⁴가 H, 치환되지 않은 알킬, -CH₂-C(O)-N(H)-알킬, -CH₂-C(O)-N(알킬)₂, 또는 벤질이 아니다.

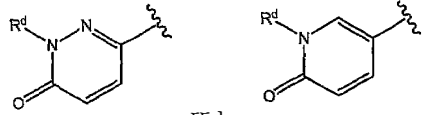
청구항 2.

제1항에 있어서, R⁶가 5- 내지 6-원 헤테로사이클일로서 -O-, -S-, -N=, 및 -NR^d-로 구성되는 군으로부터 선택되는 1-3 헤테로 고리 원자를 포함하며 여기서 R^d가 수소 또는 알킬인 화합물.

청구항 3.

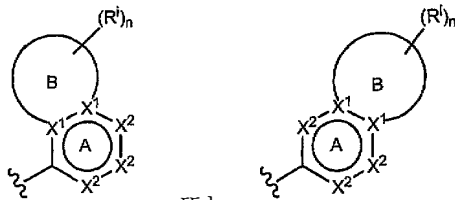
제2항에 있어서, R⁶가 6-원 헤테로아릴로서 1 또는 2 헤테로 고리 원자를 포함하며 여기서 각 헤테로 고리 원자가 -N= 또는 -NR^d-인 화합물.

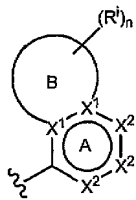
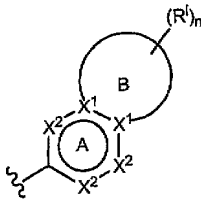
청구항 4.



제3항에 있어서, R⁶가  또는  인 화합물.

청구항 5.



제1항에 있어서, R⁶가  또는  인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 고리 B가 5- 내지 6-원 방향족 또는 비방향족 고리인 화합물.

청구항 7.

제5항에 있어서, R⁶가 2 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하는 것인 화합물.

청구항 8.

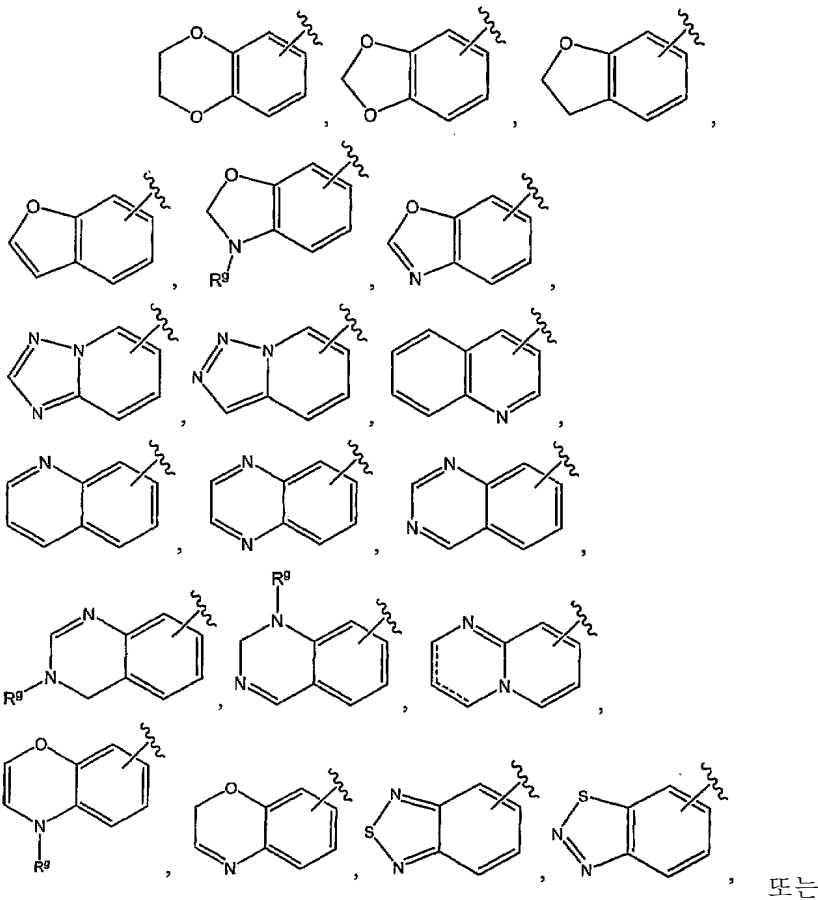
제5항에 있어서, R⁶가 3 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하는 것인 화합물.

청구항 9.

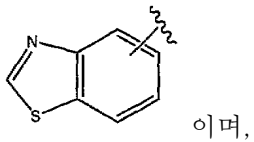
제7항 또는 제8항에 있어서, 고리 A의 파라-위치가 상기 헤테로 고리 원자 중 하나로 치환되거나 또는 채워지며 또는 고리 A의 파라-위치가 -OR^j, -SR^j, -O-CO-R^j, -O-SO₂-R^j, -N(R^j)₂, -NR^j-CO-R^j, -NR^j-SO₂-R^j, 또는 -NR^j-CO-N(R^j)₂로 치환되며, 여기서 각 R^j가 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬인 화합물.

청구항 10.

제6항에 있어서, R⁶가



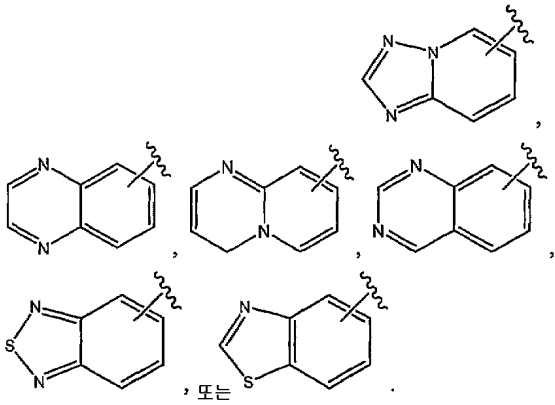
또는



각각이 알킬, 알콕시, 할로, 옥소, 티옥소, 아미노, 알킬설피닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되며 그리고 R⁶가 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬인 화합물.

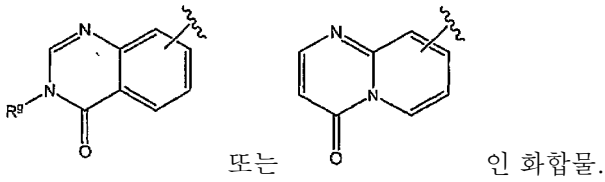
청구항 11.

제10항에 있어서, R⁶가 다음의 구조인 화합물:



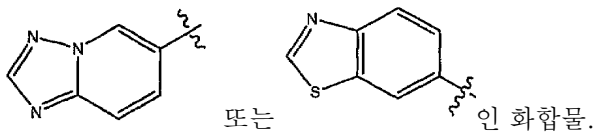
청구항 12.

제11항에 있어서, R⁶가



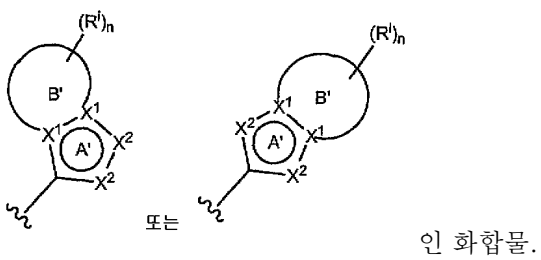
청구항 13.

제11항에 있어서, R⁶가



청구항 14.

제1항에 있어서, R⁶가



청구항 15.

제14항에 있어서, 고리 B'가 5- 내지 6-원 방향족 또는 비방향족 고리인 화합물.

청구항 16.

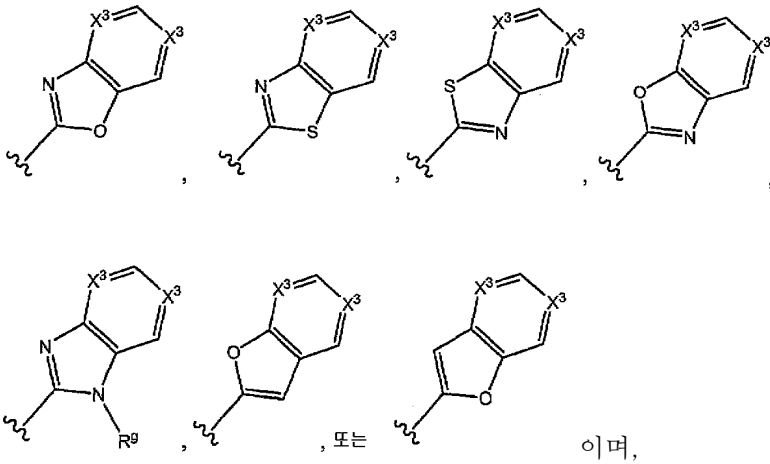
제14항에 있어서, R⁶가 2 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하는 것인 화합물.

청구항 17.

제14항에 있어서, R⁶가 3 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하는 것인 화합물.

청구항 18.

제15항에 있어서, R⁶가



여기서 X³이 독립적으로 N 또는 C이고; 그리고 각 R⁶가 알킬, 알콕시, 할로, 옥소, 티옥소, 아미노, 알킬설피닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되는 것인 화합물.

청구항 19.

제1항에 있어서, R¹이 하나의 결합, 알킬렌, 또는 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-인 화합물.

청구항 20.

제2항에 있어서, R²가 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 하나의 결합인 화합물.

청구항 21.

제1항에 있어서, R³가 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, -N(R^b)-C(O)-O-, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)-, 또는 하나의 결합인 화합물.

청구항 22.

제1항에 있어서, R⁴가 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 23.

제1항에 있어서, R¹이 하나의 결합 또는 알킬렌이고; R²가 하나의 결합이고; R³가 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이고; 그리고 R⁴가 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 24.

제1항에 있어서, R¹이 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-이고; R²가 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.1]옥탄, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 쿠마닐, 또는 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄이고; R³가 하나의 결합이고; 그리고 R⁴가 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 25.

제1항에 있어서, R¹이 하나의 결합이고; R²가 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.1]옥탄, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 쿠마닐, 또는 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄이고; R³가 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이고; 그리고 R⁴가 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 26.

제1항에 있어서, 각 R¹, R², 및 R³가 하나의 결합이고; 그리고 R⁴가 수소 또는 시아노로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 27.

제1항에 있어서, R⁵가 수소, 치환되지 않은 알킬, 또는 할로-치환된 알킬인 화합물.

청구항 28.

제1항에 있어서, m이 0, 1, 또는 2인 화합물.

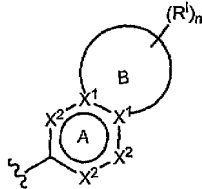
청구항 29.

제1항에 있어서, R^a가 6-위치에서 치환된 화합물.

청구항 30.

제1항에 있어서, 각 R^a가 독립적으로 알킬, 알콕시, 알킬설퍼닐, 할로, 아미노, 아미노카보닐, 알콕시카보닐, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 31.



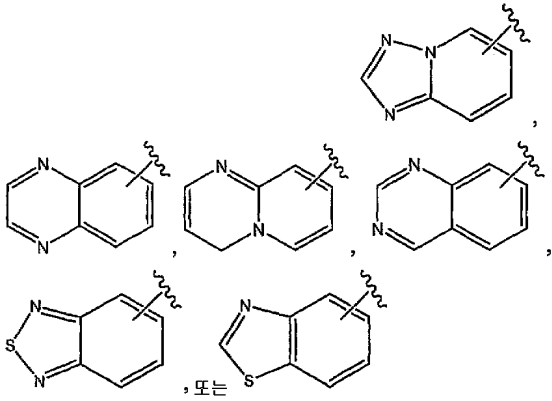
제1항에 있어서, R⁶가 수소, 치환되지 않은 알킬, 또는 할로- 치환된 알킬이고; R⁴는 수소, 알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R³는 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-, -O-, -S-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이고; R²가 하나의 결합이고; R¹이 하나의 결합 또는 알킬렌이며; 그리고 R^a가 알킬, 알콕시, 알킬설퍼닐, 할로, 아미노, 아미노카보닐, 또는 알콕시카보닐이며; 만약 m이 0이 아니라면, 적어도 하나의 R^a가 6-위치에서 치환된 화합물.

청구항 32.

제31항에 있어서, R⁶의 고리 A의 파라-위치가 헤테로 고리 원자로 치환되거나 또는 채워지며 또는 고리 A의 파라-위치가 -OR^j, -SR^j, -O-CO-R^j, -O-SO₂-R^j, -N(R^j)₂, -NR^j-CO-R^j, -NR^j-SO₂-R^j, 또는 -NR^j-CO-N(R^j)₂로 치환되며 여기서 각 R^j가 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬인 화합물.

청구항 33.

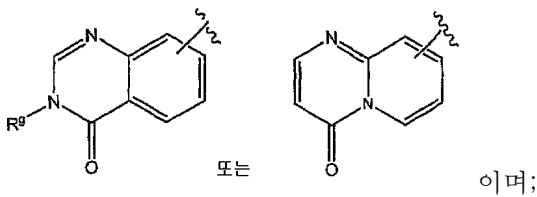
제31항에 있어서, R⁶가



각각이 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시, 옥소, 아미노, 알킬설피닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 화합물.

청구항 34.

제33항에 있어서, R⁶가



각각이 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시, 옥소, 아미노, 알킬설피닐, 시아노, 카복시, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 화합물.

청구항 35.

제31항에 있어서, R⁴가 수소 또는 알킬이고; R³가 -N(R^b)-C(O)-, -N(R^b)-S(O)_p-, -C(O)-N(R^b)-, -S(O)_p-N(R^b)-, -N(R^b)-, 또는 하나의 결합이고; R²가 사이클로알킬 또는 하나의 결합이고; 그리고 R¹이 하나의 결합, 알킬렌, 또는 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-인 화합물.

청구항 36.

제35항에 있어서, R⁴-R³-R²-R¹-이 수소인 화합물.

청구항 37.

제34항에 있어서, R⁵가 수소, 치환되지 않은 메틸, 또는 트리플루오로메틸인 화합물.

청구항 38.

제37항에 있어서, R⁵가 수소인 화합물.

청구항 39.

제1항에 있어서, 상기 화합물이

3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필아민, N-[3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-아세트아미드, N-[3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-메탄설폰아미드, 디메틸-[3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-아민, 4-{3-피리딘-2-일-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-퀴놀린, 4-[3-피리딘-2-일-1-(3-피롤리딘-1-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-일아민, 2,4-디메톡시-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리미딘, 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피온산, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌, 2-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-피라졸-3-일]피리딘, N-하이드록시-3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피온아미드, 2-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-에틸아민, N-[2-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-에틸]-메탄설폰아미드, 2-메틸-4-메틸설파닐-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리미딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-피리딘, 2-[4-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-3-일]-피리딘, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[d]이소옥사졸, 3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴, N-{3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로필}-메탄설폰아미드, 2-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-피라졸-3-일]-6-메틸-피리딘, [4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-아세트니트릴, N-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에틸}-메탄설폰아미드, 4-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-2-메틸설파닐-피리미딘, 4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-프탈라진-1-온, 1-[5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-에탄온, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 3-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴녹살린, 3-(4-니트로-벤질)-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 5-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 4-메틸-7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온, 2,3-디메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 1-메톡시-4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-이소퀴놀린, 2-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-이소퀴놀린-1-온, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-트리플루오로메틸-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-비닐-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-프로페닐-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-에틸-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-프로필-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-사이클로프로필-피리딘, 1-[6-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-피리딘-2-일]-에탄올, 4-메톡시-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일아민, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 6-[3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 3-메틸-6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3H-퀴나졸린-4-온, 4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산, 4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르, 4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-이소프로필-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-6-브로모피리딘, 6-[3-(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 6-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘, 6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴녹살린, 6-[3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-메틸-3H-퀴나졸린-4-온, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-b]피리다진, 6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린, 6-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-3-플루오로-2-메틸-피리딘, 7-메톡시-3-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, (4-모폴린-4-일-페닐)-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아민, 4-이소프로폭시-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-4-일아민, {4-[4-벤조

[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-사이클로헥실}-카밤산 벤질 에스테르, 4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-사이클로헥실아민, N-{4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-사이클로헥실}-메탄설폰아미드, 6-[3-(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀살린, 7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 1-tert-부틸-3-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-우레아, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[1,2,5]티아다리아졸, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[1,2,5]옥사디아졸, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조옥사졸, 4-모폴린-4-일-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 6-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀살린, 4-(4-메톡시페닐)-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 5-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-벤조[1,2,5]티아다리아졸, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조티아졸, 3-(3-메톡시-페닐)-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[c]이소옥사졸, 5-메틸-티오펜-2-카복실산[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아미드, 5-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-페닐-벤조[c]이소옥사졸, 3-(4-메톡시-페닐)-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[c]이소옥사졸, 3-(4-클로로-페닐)-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[c]이소옥사졸, 3-(4-에틸-페닐)-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[c]이소옥사졸, (4-메톡시-페닐)-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-메탄온, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3-티오펜-3-일-벤조[c]이소옥사졸, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 메틸아미드, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 디메틸아미드, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 페닐아미드, 모폴린-4-일-[5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-일]-메탄온, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 벤질아미드, 및 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실산 사이클로펜틸아미드

로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 40.

제1항에 있어서, 상기 화합물이

4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-이소퀴놀린-1-온, 4-메톡시-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린, 7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일아민, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 6-[3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 3-메틸-6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3H-퀴나졸린-4-온, 3-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 2-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-피라졸-3-일]-6-메틸-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-에틸-피리딘, 4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-비닐-피리딘, 4-(2-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에톡시}-에톡시)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르, 3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로피오나이트릴, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-사이클로프로필-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-프로필-피리딘, N-[2-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-에틸]-메탄설폰아미드, N-{3-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-프로필}-메탄설폰아미드, 3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로피온산, [4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-아세토나이트릴, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, 4-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-2-메틸설파닐-피리미딘, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[d]이소옥사졸, N-{2-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-에틸}-메탄설폰아미드, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-트리플루오로메틸-피리딘, N-[3-(3-피리딘-2-일-4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-프로필]-메탄설폰아미드, 4-{3-피리딘-2-일-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-퀴놀린, 4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(6-메틸-피리딘-2-일)-피라졸-1-일]-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 메틸 에스테르, 4-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-2H-프탈라진-1-온, 3-(4-니트로-벤질)-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3H-퀴나졸린-4-온, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-프로페닐-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-6-이소프로필-피리딘, 1-[6-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-피리딘-2-일]-에탄올, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라

졸-4-일)-퀴녹살린, 5-메틸-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 2-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-피라졸-3-일]-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-피리딘, 2-[4-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-3-일]-피리딘, 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-6-브로모-피리딘, 6-[3-(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 6-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴녹살린, 6-[3-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-메틸-3H-퀴나졸린-4-온, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-b]피리다진, 6-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린, 6-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-피라졸-3-일)-3-플루오로-2-메틸-피리딘, (4-모폴린-4-일-페닐)-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아민, 4-이소프로폭시-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-4-일아민, 6-[3-(5-플루오로-6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴녹살린, 7-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 1-tert-부틸-3-[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-우레아, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[1,2,5]티아디아졸, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[1,2,5]옥사디아졸, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조옥사졸, 4-모폴린-4-일-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 6-[3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-퀴녹살린, 4-(4-메톡시-페닐)-6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린, 5-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-벤조[1,2,5]티아디아졸, 6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조티아졸, 5-메틸-티오펜-2-카복실산[6-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-퀴나졸린-4-일]-아미드, 5-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-페닐-벤조[c]이소옥사졸렘 3-(4-에틸-페닐)-5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-벤조[c]이소옥사졸, 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-3-티오펜-3-일-벤조[c]이소옥사졸, 및 5-(3-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3- 카복실산 메틸아미드

로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 41.

제1항의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 42.

제39항의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 43.

제40항의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 44.

대상에서 TGFβ 시그널링 경로를 억제하는 방법으로서, 제1항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 45.

대상에서 TGFβ 시그널링 경로를 억제하는 방법으로서, 제39항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 46.

대상에서 TGFβ 시그널링 경로를 억제하는 방법으로서, 제40항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 47.

세포에서 TGFβ 유형 I 수용체를 억제하는 방법으로서, 제1항의 화합물의 유효량을 상기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48.

세포에서 TGFβ 유형 I 수용체를 억제하는 방법으로서, 제39항의 화합물의 유효량을 상기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49.

세포에서 TGFβ 유형 I 수용체를 억제하는 방법으로서, 제40항의 화합물의 유효량을 상기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50.

대상에서 TGFβ에 의해 유도된 세포밖 매트릭스의 과잉 축적을 감소시키는 방법으로서, 제1항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 51.

대상에서 TGFβ에 의해 유도된 세포밖 매트릭스의 과잉 축적을 감소시키는 방법으로서, 제39항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 52.

대상에서 TGFβ에 의해 유도된 세포밖 매트릭스의 과잉 축적을 감소시키는 방법으로서, 제40항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 53.

대상에서 섬유성 질환(fibrotic condition)을 치료하거나 또는 예방하는 방법으로서, 제1항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 54.

대상에서 섬유성 질환을 치료하거나 또는 예방하는 방법으로서, 제39항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 55.

대상에서 섬유성 질환을 치료하거나 또는 예방하는 방법으로서, 제40항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 56.

제53항 내지 제55항 중 어느 하나의 항에 있어서, 섬유성 질환이

공피증, 루프스 신장염, 결합 조직 질환, 상처 치료, 수술에 의한 손상, 척수 질환, CNS 손상, 급성 폐 질환, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환, 성인성 호흡 곤란 증후군, 급성 폐 질환, 약물-유도 폐 질환, 사구체신염, 당뇨병 신장병, 고혈압-유도 신장병, 간 또는 담도 섬유증, 간 경화, 원발성 담즙 경변, 지방성 간 질환, 원발성 경화성 담관염, 재발협착증, 심장 섬유증, 안과적 손상, 섬유경화증, 섬유상 암, 섬유상, 섬유종, 섬유선종, 섬유육종, 이식 동맥질환, 및 켈로이드

로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 57.

대상에서 종양 세포의 전이를 억제하는 방법으로서, 제1항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 58.

대상에서 종양 세포의 전이를 억제하는 방법으로서, 제39항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 59.

대상에서 종양 세포의 전이를 억제하는 방법으로서, 제40항의 화합물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 60.

TGFβ의 과잉 발현에 의해 유도되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 61.

TGFβ의 과잉 발현에 의해 유도되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 제39항의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 62.

TGFβ의 과잉 발현에 의해 유도되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 제40항의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 63.

제60항 내지 제62항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이

다발성 경화증에서 신경의 탈수초화, 알츠하이머 질환, 대뇌 맥관병증, 편평 세포 칼시노마, 다발성 골수종, 흑색종, 신경교종, 신경교아세포종, 백혈병, 및 폐, 유방, 난소, 경부, 간, 담도, 위장관, 췌장, 전립선, 및 머리와 목의 칼시노마

로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 방법.