



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0093552
(43) 공개일자 2010년08월25일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7012153</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월31일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년06월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/081933</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/073300
국제공개일자 2009년06월11일</p> <p>(30) 우선권주장
60/984,875 2007년11월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠프리지 웨이벌리 스트리트 130</p> <p>(72) 발명자
히메네스 후안-미구엘
영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88
물티모어 마이클
영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|--|---|

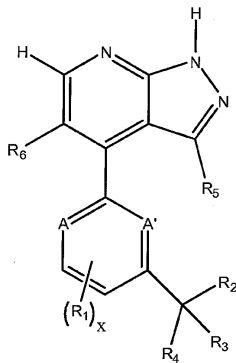
전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 단백질 키나제 C-세타로서의 [1H-피라졸로[3,4-B]피리딘-4-일]-페닐 또는 -피리딘-2-일 유도체

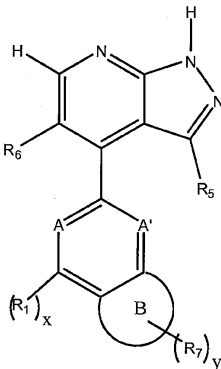
(57) 요약

본 발명은 단백질 키나제(1a)의 억제제로서 유용한 화학식 I 및 IA의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 질환, 상태 또는 장애를 치료하는데 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조방법을 제공한다. (a) : 특히, 단백질 키나제 C 세타.

화학식 I



화학식 IA



위의 화학식 I 및 IA에서,

A 및 A'는 독립적으로 -N- 또는 -C(R+)-이고,

환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, x 및 y는 본원에 기재된 바와 같다.

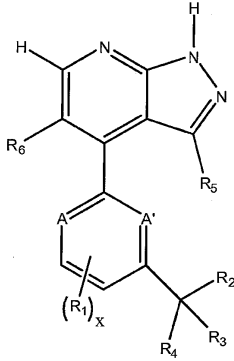
<p>(72) 발명자</p> <p>콜리어 필립 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>밀러 앤드류 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>영 스티븐 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>마크 차우 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>데이비스 크리스토퍼 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>트윈 헤더 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>브렌칠리 가이 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>보알 던 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>켈리 샤지아 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p> <p>세티모 루카 영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙던 밀톤 파크 유닛 88</p>	<p>(30) 우선권주장</p> <p>61/044,575 2008년04월14일 미국(US)</p> <p>61/100,808 2008년09월29일 미국(US)</p>
---	---

특허청구의 범위

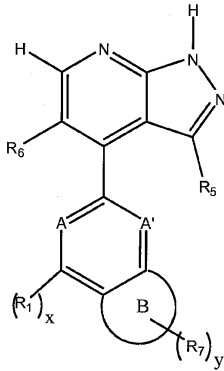
청구항 1

화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



화학식 IA



위의 화학식 I 및 IA에서,

A 및 A'는 독립적으로 -N- 또는 $-C(R^+)$ -이고,

환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고,

R₁은 할로젠, -CN, -NO₂ 또는 -T1-Q1이고,

T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, $-S(O)_p-$, $-N(R')$ - 또는 $-C(O)-$ 이고; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되며,

Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 12원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 비사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되며; 여기서, R₁이 T1-Q1인 경우, T1 및 Q1은 둘 다 부재하지 않고,

R₂는 -H, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$, $-(CR^{++}_2)_nOR$, $-(CR^{++}_2)_nC(O)N(R)_2$, 또는 하나 이상의 할로젠, 페닐, OR* 또는 $N(R^*)_2$ 로 임의로 치환된 C1-10 지방족이고,

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 지방족, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 아릴 또는 아르알

킬이고, 여기서, R_3 및 R_4 는 C1-10 알킬, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^*)_2$, $-S(O)_pR^*$, $-S(O)_pNR^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-NR^*C(O)$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(O)OR^*$, $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 및 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되거나,

R_3 및 R_4 는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 O 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, =N-R^{*}, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^*)_2$, $-S(O)_pR^*$, $-S(O)_pNR^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-NR^*C(O)$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(O)OR^*$, $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ 및 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되며,

R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 할로지방족 또는 C1-10 지방족이고,

R_7 은 각각 독립적으로 C1-10 할로지방족, C1-10 지방족, 할로젠, $-NO_2$, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R^{**})_2$, $-(CR^{++}_2)_nOR^{**}$ 또는 $-(CR^{++}_2)_nC(O)N(R^{**})_2$ 이거나, 2개의 R_7 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하고,

J_{11} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-OR^{\wedge}$, $-N(R^{\wedge})_2$ 또는 $-CN$ 이고,

J_{Q1} 은 각각 독립적으로 할로젠, C1-10 알킬, C1-10 할로알킬, $-OR''$, $-N(R'')_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_pR''$, $-S(O)_pNR''$, 아실, 카브알콕시알킬 또는 아세톡시알킬이고,

R^+ 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R^{++} 는 각각 독립적으로 -H 또는 할로젠이고,

R' 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R^{\wedge} 는 각각 독립적으로 -H, C1-10 알킬 또는 아르알킬이고, 여기서, R^{\wedge} 는 각각 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환되며,

R'' 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R 은 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R^* 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R^{**} 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

x 는 0 또는 1이고,

y 는 0, 1 또는 2이고,

n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고,

p 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_2 가 -H, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$, $-(CR^{++}_2)_nOR$, $-(CR^{++}_2)_nC(O)N(R)_2$, 또는 하나 이상의 할로젠, OR^* 또는 $N(R^*)_2$ 로 임의로 치환된 C1-10 지방족인, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

A 및 A'가 독립적으로 -N- 또는 -C(R⁺)-이고,

환 B가 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고,

R₁이 할로젠, -CN, -NO₂ 또는 -T1-Q1이고,

T1이 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, -S(O)_p-, -N(R')- 또는 -C(O)-이고; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되며,

Q1이 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 12원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 비사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되며; 여기서, R₁이 T1-Q1인 경우, T1 및 Q1은 둘 다 부재하지 않고,

R₂가 -H, C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂이고,

R₃ 및 R₄가 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 지방족, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 아릴 또는 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나,

R₃ 및 R₄가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 임의로 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되며,

R₅ 및 R₆이 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 할로지방족 또는 C1-10 지방족이고,

R₇이 각각 독립적으로 C1-10 할로지방족, C1-10 지방족, 할로젠, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R^{**})₂, -(CR⁺⁺)_nOR^{**} 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R^{**})₂이거나, 2개의 R₇ 그룹이, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하고,

J_{T1}이 각각 독립적으로 할로젠, -OR[^], -N(R[^])₂ 또는 -CN이고,

J_{Q1}이 각각 독립적으로 할로젠, C1-10 알킬, C1-10 할로알킬, -OR["], -N(R["])₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR["], -S(O)_pNR["], 아실, 카브알콕시알킬 또는 아세톡시알킬이고,

R⁺가 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R⁺⁺가 각각 독립적으로 -H 또는 할로젠이고,

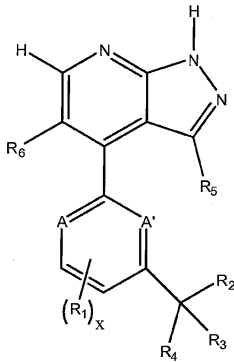
R'가 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R[^]가 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

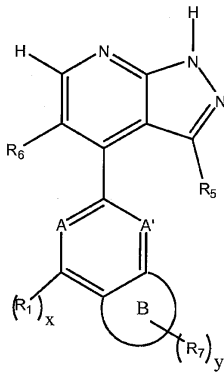
R["]가 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R이 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,

R^* 가 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
 R^{**} 가 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
 x 가 0 또는 1이고,
 y 가 0, 1 또는 2이고,
 n 이 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고,
 p 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.
 화학식 I



화학식 IA



청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 I로 나타내는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 -N- 또는 -C(R⁺)-이고, A'가 -C(R⁺)-인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁺가 -H인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, R₁이 할로젠 또는 -T1-Q1인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, T1이 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메

틸렌 단위가 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G가 -O-, -N(R')- 또는 -C(O)-이고; T1이 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, Q1이 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, Q1이 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, J_{T1}이 각각 독립적으로 -OR[^], -N(R[^])₂ 또는 -CN인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, J_{Q1}이 각각 독립적으로 C1-10 알킬, -OR["], -N(R["])₂ 또는 아실인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, R₂가 C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)₂nCN, -(CR⁺⁺)₂nN(R)₂, -(CR⁺⁺)₂nOR 또는 -(CR⁺⁺)₂nC(O)N(R)₂인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서,

R₃ 및 R₄가 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄가 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나;

R₃ 및 R₄가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환이 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서,

R₃ 및 R₄가 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족 또는 사이클로알킬알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄가 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나;

R₃ 및 R₄가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환이 임의로 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 -C(R⁺)-인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, J_{11} 이 $-\widehat{OR}$ 인, 화합물.

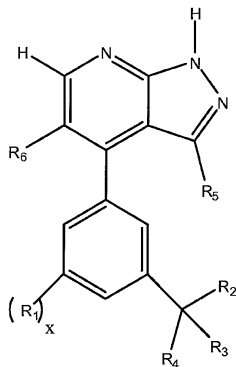
청구항 17

제1항 내지 제10항 또는 제12항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 가 $-H$, C1-10 지방족, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$ 또는 $-(CR^{++}_2)_nOR$ 인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제4항, 제7항 내지 제14항 또는 제16항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 IB의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물.

화학식 IB



청구항 19

제1항 내지 제13항 또는 제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_3 및 R_4 가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환이 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, $-CN$, $-N(R^*)_2$ 및 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제13항 또는 제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_3 및 R_4 가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐 또는 옥사졸리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환이 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, $-CN$, $-N(R^*)_2$ 또는 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제10항, 제12항 내지 제13항 또는 제15항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_2 가 $-H$ 또는 C1-10 지방족이고;

R_3 및 R_4 가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐 또는 옥사졸리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환이 =O, =S, C1-10 지방족, C1-

10 할로지방족, 할로젠, -CN, $-N(R^*)_2$ 및 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제13항 또는 제15항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_2 가 $-(CR^{++})_nCN$, $-(CR^{++})_nN(R)_2$ 또는 $-(CR^{++})_nOR$ 이고,

R_3 및 R_4 가, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환이 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, $-N(R^*)_2$ 및 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제10항, 제12항 내지 제13항 또는 제15항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_2 가 -H, C1-10 지방족, $-(CR^{++})_nCN$, $-(CR^{++})_nN(R)_2$, $-(CR^{++})_nOR$ 또는 $-(CR^{++})_nC(O)N(R)_2$ 이고,

R_3 및 R_4 가 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 아르알킬이고, 여기서, R_3 및 R_4 가 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, $-NO_2$, $-N(R^*)_2$ 및 $-OR^*$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_5 가 -H, Cl, C1-4 할로알킬 또는 C1-4 알킬이고,

R_6 이 -H 또는 C1-4 알킬인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서,

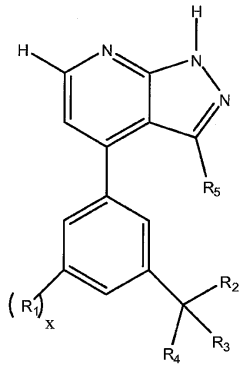
R_5 가 -H, Cl, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이고,

R_6 이 -H인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제4항, 제7항 내지 제14항 또는 제16항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IC의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물.

화학식 IC



청구항 27

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IA의 화합물인, 화합물.

청구항 28

제1항 또는 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 -N- 또는 -C(R⁺)-이고, A'가 -C(R⁺)-인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁺가 -H인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, R₁이 할로겐 또는 -T1-Q1인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, T1이 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메틸렌 단위가 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G가 -O-, -N(R')- 또는 -C(O)-이고; T1이 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되는, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서, Q1이 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, Q1이 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되는, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서, J_{T1}이 각각 독립적으로 -OR⁺, -N(R⁺)₂ 또는 -CN인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, J_{Q1}이 각각 독립적으로 C1-10 알킬, -OR⁺, -N(R⁺)₂ 또는 아실인, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B가 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 환인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제35항 중의 어느 한 항에 있어서, R₇이 각각 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{**})₂ 또는 -OR^{**}이거나; 2개의 R₇ 그룹이, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하는 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 -C(R⁺)-인, 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서, J₁₁이 -OR[^]인, 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제38항 중의 어느 한 항에 있어서, J₀₁ 각각 독립적으로 C1-10 알킬, -OR["], -N(R["])₂ 또는 아실인, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제3항 또는 제27항 내지 제39항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B가 5원의 포화 카보사이클릭 환인, 화합물.

청구항 41


표 1로부터 선택되는 화학식으로 나타내는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 43

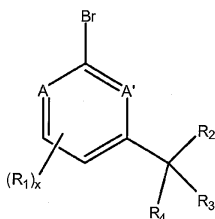
a) 화학식 i 및 ia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 보론화제 및 용매의 존재하에 보론화시켜 화학식 ii 및 iia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이거나, 2개의 R^x는

함께  를 형성한다)을 수득하는 단계,

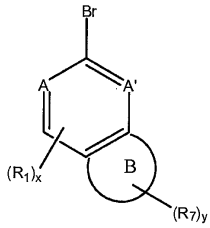
b) 화학식 iii의 화합물을 하이드라진 및 용매의 존재하에 폐환시켜 화학식 iv의 화합물을 수득하는 단계 및

c) 화학식 ii 또는 iia의 화합물을 용매, 촉매 착물 및 염기의 존재하에 화학식 iv의 화합물과 스즈키 커플링(suzuki coupling)시켜 제1항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 제조방법.

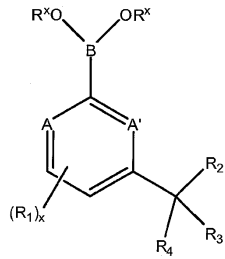
화학식 i



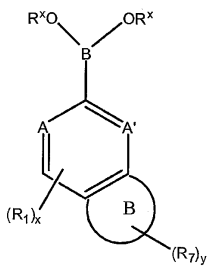
화학식 ia



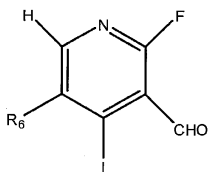
화학식 ii



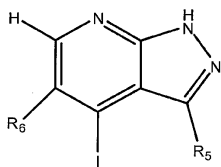
화학식 iia



화학식 iii



화학식 iv



청구항 44

제43항에 있어서, 단계 a)의 상기 보론화제가 비스(피나콜레이트)디보론, 피나콜 또는 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란인, 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, 단계 a)에서 사용되는 상기 용매가 테트라하이드로푸란, 디메틸 에테르, 디옥산, 디메틸 설펝사이드 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 단계 a)에서 촉매 착물의 사용을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 촉매 착물이 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 촉매 착물이 Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 착물인, 방법.

청구항 49

제43항에 있어서, 단계 b)의 상기 용매가 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 톨루엔, 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜, 부탄올 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 50

제43항에 있어서, 단계 c)의 상기 용매가 디옥산, 디메틸 에테르, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 물 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

제43항에 있어서, 단계 c)에서 사용되는 상기 촉매 착물이 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 금속이 Pd인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 리간드가 각각 독립적으로 P(tBu)₃, P(Cyc)₃, PPh₃, PPh₂^tBu, BINAP, dppf, dba 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54


제53항에 있어서, 상기 촉매 착물이 Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ 및 Pd(P^tBu₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제43항에 있어서, 단계 c)의 상기 염기가 Na₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, CsF, KF, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄, NaOEt, KOH 및 CsOH로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 56

- a) 화학식 iii의 화합물을 하이dra진 및 용매의 존재하에 폐환시켜 화학식 iv의 화합물을 수득하는 단계,
- b) 화학식 iv의 화합물을 보호하여 화학식 v의 화합물을 수득하는 단계,
- c) 화학식 v의 화합물을 보론화제 및 용매의 존재하에 보론화시켜 화학식 vi의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이

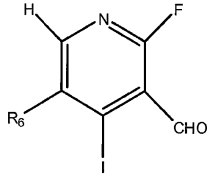
거나, 2개의 R^x는 함께  를 형성한다)을 수득하는 단계,

- d) 화학식 vi의 화합물을 용매, 촉매 착물 및 염기의 존재하에 화학식 i 및 ia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물과 스즈키 커플링시켜 화학식 vii 및 viia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을

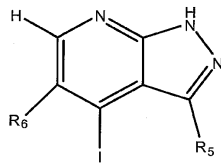
수득하는 단계 및

e) 화학식 vii 및 viia의 화합물을 하이드라진의 존재하에 탈보호하여, 제1항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 제조방법.

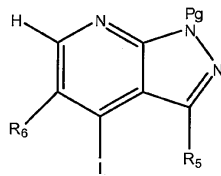
화학식 iii



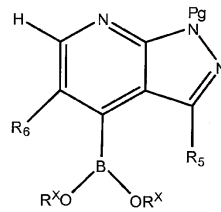
화학식 iv



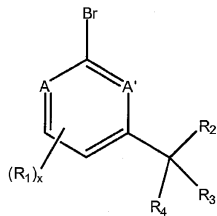
화학식 v



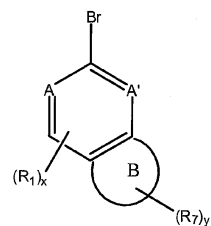
화학식 vi



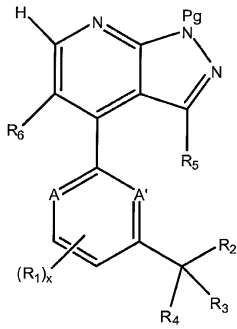
화학식 i



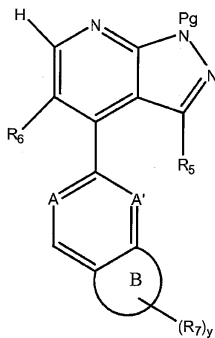
화학식 ia



화학식 vii



화학식 viia



청구항 57

제56항에 있어서, 단계 a)의 상기 용매가 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 톨루엔, 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜, 부탄올 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 단계 c)의 상기 보른화제가 비스(피나콜레이트)디보론, 피나콜 또는 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란인, 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 단계 c)에서 사용되는 상기 용매가 테트라하이드로푸란, 디메틸 에테르, 디옥산, 디메틸 설펝사이드 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 단계 a)에서 촉매 착물의 사용을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 촉매 착물이 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 촉매 착물이 Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 착물인, 방법.

청구항 63

제56항에 있어서, 단계 d)의 상기 용매가 디옥산, 디메틸 에테르, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 물 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 64

제56항에 있어서, 단계 d)에서 사용되는 상기 촉매 착물이 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 금속이 Pd인, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 리간드가 각각 독립적으로 $P(tBu)_3$, $P(Cyc)_3$, PPh_3 , PPh_2^tBu , BINAP, dppf, dba 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제64항에 있어서, 상기 촉매 착물이 $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(dppf)_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ 및 $Pd(P^tBu_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 68

제56항에 있어서, 단계 d)의 상기 염기가 Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, Cs_2CO_3 , CsF , KF , K_2CO_3 , $KOAc$, K_3PO_4 , $NaOEt$, KOH 및 $CsOH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 69

단백질 키나제-매개된 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에게 유효량의 제1항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 조성물을 투여함을 포함하여, 단백질 키나제-매개된 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 단백질 키나제-매개된 상태를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 단백질 키나제-매개된 상태가 PKC 매개된 상태인, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 PKC-매개된 상태가 PKC세타 매개된 상태인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 PKC세타 매개된 상태가 자가면역 질환, 염증 질환 또는 증식성 또는 과증식성 질환인, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 PKC세타 매개된 상태가 천식, 건선, 관절염, 류마티스 관절염, 관절 염증, 다발성 경화증, 당뇨병, 염증성 장 질환, 이식 거부증, T-세포 백혈병, 림프종 및 루푸스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 PKC세타 매개된 상태가 자가면역 질환인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 다발성 경화증, 류마티스 관절염 및 과민성 장 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 다발성 경화증인, 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 류마티스 관절염인, 방법.

청구항 78

제75항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 과민성 장 질환인, 방법.

청구항 79

제72항에 있어서, 상기 PKC세타 매개된 상태가 T-세포 백혈병 및 림프종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 발명은, 35 U.S. C. § 119 하에서, 2008년 9월 29일자로 출원된 미국 가특허원 제61/100,808호, 2008년 4월 14일자로 출원된 미국 가특허원 제61/044,575호 및 2007년 11월 2일자로 출원된 미국 가특허원 제60/984,875호의 이익을 청구하며, 각각의 상기 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 인용되어 있다.

배경기술

[0003] 단백질 키나제는 세포 내의 각종 신호 전달 과정의 조절을 책임지는 구조적으로 관련된 효소의 큰 계열(family)을 이룬다[문헌 참조; Hardie, G. and Hanks, S., The Protein Kinases Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995].

[0004] 일반적으로, 단백질 키나제는 신호화 경로에 관련된 뉴클레오타이드 트리포스페이트로부터 단백질 수용체로 포스포릴 전달을 수행함으로써 세포내 신호화를 매개한다. 이러한 포스포릴화 현상은 표적 단백질 생물학적 기능을 증대하거나 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치(molecular on/off switch)로서 작용한다. 이러한 포스포릴화 현상은 궁극적으로 각종 세포의 자극 및 기타 자극에 대한 반응을 야기한다. 이러한 자극의 예는 환경적 및 화학적 스트레스 신호(예를 들면, 충격, 열 충격, 자외선 조사, 세균 내독소 및 H₂O₂), 사이토킨(예를 들면, 인터루킨-1(IL-1) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)) 및 성장 인자(예를 들면, 과립백혈구 대식세포-집락-자극 인자(GM-CSF) 및 섬유모세포 성장 인자(FGF))를 포함한다. 세포의 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬 분비, 전사 인자의 활성화, 근육 수축, 글루코스 대사, 단백질 합성의 조절, 생존, 및 세포 주기의 조절에 관련된 하나 이상의 세포 반응에 영향을 미칠 수 있다.

[0005] 키나제는 이들이 포스포릴화시키는 기질(예를 들면, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 계열로 분류될 수 있다. 이러한 각각의 키나제 계열에 일반적으로 상응하는 서열 모티프(sequence motif)가 확인되었다[문헌 참조; Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science, 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell, 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell, 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J., 1994, 13, 2352-2361].

[0006] 세린/트레오닌 키나제, 단백질 키나제 C-세타(PKC-세타)는 T 세포 및 골격근에서 선택적으로 발현되는 신규한 칼슘 비의존성 PKC 아과(subfamily)의 일원이다. 몇몇 증거들이 PKC-세타가 T 세포 활성화에 있어서 필수적인 역할을 가짐을 나타내고 있다. T 세포의 항원 자극시, 다른 PKC 동종체(isoform)는 그렇지 않지만 PKC-세타가 세포질로부터 T 세포와 항원-제시 세포(APC) 사이의 세포 접촉 부위로 신속하게 전좌(translocation)하고, 여기서, 이것은 중심 초분자 활성화 클러스터(central supramolecular activation cluster; cSMAC)라고 하는 영역에서 T 세포 수용체(T cell receptor; TCR)와 함께 편재한다(참조; Monks et al., 1997, Nature, 385: 83-86; Monks et al., 1998, Nature, 395: 82-86).

- [0007] PKC-세타는 전사 인자 AP-1 및 NF- κ B를 선택적으로 활성화시키고, IL-2 프로모터에서 CD28 반응 요소(CD28RE)의 활성화를 야기하는 TCR 및 CD28 동시-자극 신호를 통합하는 것으로 보고되어 있다(참조; Baier-Bitterlich et al., 1996, Mol. Cell. Biol, 16: 1842-1850; Courdonniere et al., 2000, PNAS, 97: 3394-3399). T 세포의 CD3/CD28 동시-자극(co-stimulation)에 있어서의 PKC-세타의 특이적인 역할은, 키나제-사멸 PKC-세타 돌연변이체 또는 안티-센스 PKC-세타의 발현이 CD3/CD28 동시-자극된 NF- κ B 활성화를 용량-의존적으로 억제하지만 TNF-알파-자극된 NF- κ B 활성화를 억제하지는 않는다는 연구에서 돋보인다. 이것은 다른 PKC 동종체에서는 볼 수 없었다(참조; Lin et al., 2000, Mol. Cell. Biol, 20: 2933-2940). SMAC로의 PKC-세타의 보충은 이의 N-말단 조절 도메인에 의해 매개되는 것으로 보고되어 있으며; 과발현된 PKC-세타 촉매적 단편은 전좌하지 못하여 NF- κ B를 활성화시키지 못하는 반면, PKC-세타 촉매적 도메인-Lck 막-결합 도메인 키메라는 신호화를 재구성할 수 있기 때문에, 상기 보충은 T 세포 활성화에 필요하다(참조; Bi et al., 2001, Nat. Immunol., 2:556-563).
- [0008] PKC-세타의 SMAC로의 전좌는 Vav 및 PI3-키나제를 포함한 주로 PLC-감마/DAG-비의존성 메커니즘에 의해 매개되는 것으로 보이는 반면(참조; Villalba et al., 2002, JCB 157: 253-263), PKC-세타의 활성화는 Lck, ZAP-70, SLP-76, PLC-감마, Vav 및 PI3-키나제를 포함한 몇 가지 신호화 화합물로부터의 입력을 필요로 한다(참조; Liu et al., 2000, JBC, 275: 3606-3609; Herndon et al., 2001, J. Immunol., 166: 5654-5664; Dienz et al., 2002, J. Immunol., 169: 365-372; Bauer et al., 2001 JBC, 276: 31627-31634). 사람 T 세포에서의 이러한 생화학적 연구는 T 세포 기능에 있어서의 이러한 효소의 결정적인 역할을 확인한 PKC-세타 유전자결핍 마우스(knockout mice)에서의 연구로부터 신빙성을 얻었다. PKC-세타-/-마우스는 건강하고 번식능력이 있으며, 정상적으로 발달된 면역계를 갖지만, 성숙한 T 세포 활성화에 있어서 상당한 결함을 나타낸다(참조; Sun et al., 200, Nature, 404:402-407). 항원에 대한 생체내 반응에서와 같이 TCR 및 TCR/CD28 동시-자극에 대한 증식 반응이 억제되었다(> 90%). 사람 T 세포에 대한 연구와 일치하게, 전사 인자 AP-1 및 NF- κ B의 활성화가 폐기되어, IL-2 생성 및 IL-2 R 상향조절(upregulation)의 심각한 결핍을 야기한다(참조; Baier-Bitterlich et al., 1996, MBC, 16, 1842; Lin et al., 2000, MCB, 20, 2933; Courdonniere, 2000, 97, 3394). 보다 최근에, PKC-세타-결핍 마우스를 대상으로 한 연구에서 다발성 경화증(MS), 류마티스 관절염(RA) 및 과민성 장 질환(IBD)을 포함한 자가면역 질환의 마우스 모델의 발달에 있어서의 PKC-세타의 역할이 제안되어 있다(참조; Salek-Ardakani et al., 2006; Tan et al., 2006; Healy et al., 2006; Anderson et al., 2006). 이러한 모델에서, PKC-세타-결핍 마우스는 자가반응성 T 세포의 발달 및 효과기 기능에 있어서의 심각한 결함과 관련된 질환 중증도의 현저한 감소를 나타내었다.
- [0009] T 세포 활성화에서의 역할 이외에도, PKC-세타는 Fas- 및 UV-유도된 세포사멸로부터 T 세포를 보호하는 포르볼(phorbol) 에스테르-개시된(triggered) 생존 신호를 매개하는 것으로 보고되었다(참조; Villalba et al., 2001, J. Immunol. 166: 5955-5963; Berttolotto et al., 2000, 275: 37246-37250). 사람 PKC-세타 유전자 T 세포 백혈병 및 림프종을 야기하는 돌연변이와 관련된 영역인 염색체 10(10p15)에 맵핑되기 때문에 이러한 프로-생존(pro-survival) 역할이 중요하다(참조; Erdel et al., 1995, Genomics 25: 295-297; Verma et al., 1987, J. Cancer Res. Clin. Oncol, 113: 192-196).
- [0010] 생체내에서, 감염에 대한 면역 반응에서의 PKC-세타의 역할은 직면하는 병원균의 유형에 좌우된다. PKC-세타 결핍 마우스는 몇몇 바이러스 감염 및 원생동물 기생충, 리슈마니아 메이저(*Leishmania major*)에 대한 정상적인 Th1 및 세포독성 T 세포-매개된 반응을 유도하고 이러한 감염을 효과적으로 제거한다(참조; Marsland et al., 2004; Berg-Brown et al., 2004; Marsland et al., 2005; Giannoni et al., 2005). 그러나, PKC-세타 결핍 마우스는 기생충인 쥐모양선충(*Nippostrongylus brasiliensis*) 및 특정 알레르겐에 대한 정상적인 Th2 T 세포 반응을 수행할 수 없고(참조; Marsland et al., 2004; Salek-Ardakani et al., 2004), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*) 감염을 제거할 수 없다(참조; Sakowicz-Burkiewicz et al., 2008). 분명히 몇몇 상황에서는, T 세포 활성화에 있어서의 PKC-세타에 대한 필요가 무시될 수 있고, 이것은 아마도 선천적인 면역계의 세포로부터의 또는 직접적으로 병원균 관련 분자 패턴(pathogen associated molecular pattern; PAMP) 형태의 병원균으로부터의 T 세포에 대한 추가의 신호의 제공을 포함할 것이다(참조; Marsland et al., 2007).
- [0011] 보다 최근에, PKC-세타-결핍 마우스를 대상으로 한 연구에서, 다발성 경화증, 류마티스 관절염 및 과민성 장 질환을 포함한 자가면역 질환의 마우스 모델의 발달에 있어서의 PKC-세타의 역할이 제안되었다. 실험된 모든 경우에서, PKC-세타-결핍 마우스는 새로 발견된 T 세포 부류인, Th17 세포의 발달에 있어서의 심각한 결함과 관련된 질환 중증도의 현저한 감소를 나타내었다(참조; Salek-Ardakani et al., 2006; Tan et al., 2006; Healy et al., 2006; Anderson et al., 2006; Nagahama et al., 2008). 따라서, PKC-세타는 자가면역의 맥락에서 병원

성 자가-반응성 Th17 세포의 발달에 필수적인 것으로 보인다. 이러한 관찰은 자가면역 T 세포 반응을 표적화하여 (예를 들면, 바이러스 감염에 대한) 다수의 T 세포 반응이 손상되지 않도록 하는 방법을 제공할 것이라는 견해를 뒷받침한다.

[0012] T 세포 활성화에 있어서의 역할 이외에도, PKC-세타는 Fas- 및 UV-유도된 세포사멸로부터 T 세포를 보호하는 포르볼 에스테르-개시된 생존 신호를 매개한다(참조; Villalba et al., 2001, J. Immunol. 166: 5955-5963; Berttolotto et al., 2000, 275: 37246-37250). 사람 PKC-세타 유전자가 T 세포 백혈병 및 림프종을 야기하는 돌연변이와 관련된 영역인 염색체 10(10p15)에 맵핑되기 때문에, 이러한 프로-생존 역할이 중요하다(참조; Erdel et al., 1995, Genomics 25: 295-297; Verma et al., 1987, J. Cancer Res. Clin. Oncol, 113: 192-196).

[0013] 이와 함께, 이들 데이터는 PKC-세타가 염증 질환, 면역 질환, 림프종 및 T 세포 백혈병에서의 치료학적 중재를 위한 매력적인 표적임을 나타낸다.

발명의 내용

해결하려는 과제

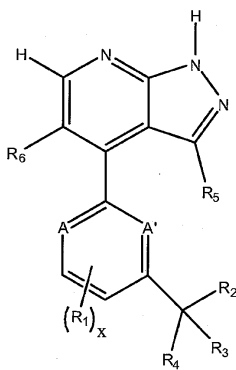
[0014] 따라서, 단백질 키나제의 억제제로서 유용한 화합물을 개발하는 것이 매우 요구된다. 특히, PKC-세타와 같은 키나제의 억제제로서 유용한 화합물을 개발하는 것이, 이들의 활성화에 관련된 질환의 대부분에 대해 널리 이용 가능한 치료가 부적절한 경우에 특히 요구되고 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 일반적으로 키나제 억제제로서 유용한 화합물을 제공한다.

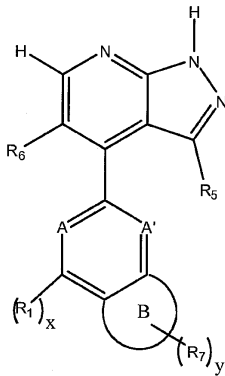
[0016] 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 IA로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타내어진다.

[0017] 화학식 I



[0018]

[0019] 화학식 IA



[0020]

[0021] 위의 화학식 I 및 IA에서,

[0022] A 및 A'는 독립적으로 -N- 또는 -C(R⁺)-이고,

[0023] 환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고,

[0024] R₁은 할로젠, -CN, -NO₂ 또는 -T1-Q1이고,

[0025] T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, -S(O)_p-, -N(R')- 또는 -C(O)-이고; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되며,

[0026] Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 12원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 비사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되며; 여기서, R₁이 T1-Q1인 경우, T1 및 Q1은 둘 다 부재하지 않고,

[0027] R₂는 -H, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR, -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂, 또는 하나 이상의 할로젠, 페닐, OR^{*} 또는 N(R^{*})₂로 임의로 치환된 C1-10 지방족이고,

[0028] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 지방족, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 아릴, 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나,

[0029] R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, =N-R^{*}, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되며,

[0030] R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 할로지방족 또는 C1-10 지방족이고,

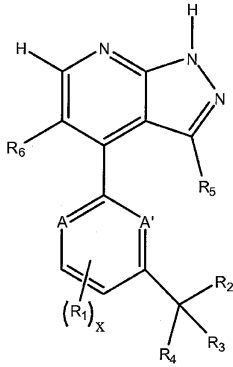
[0031] R₇은 각각 독립적으로 C1-10 할로지방족, C1-10 지방족, 할로젠, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R^{**})₂, -(CR⁺⁺)_nOR^{**} 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R^{**})₂이거나, 2개의 R₇ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하고,

- [0032] J_{T1} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\widehat{OR}$, $-N(\widehat{R})_2$ 또는 $-CN$ 이고,
- [0033] J_{Q1} 은 각각 독립적으로 할로젠, C1-10 알킬, C1-10 할로알킬, $-OR''$, $-N(R'')_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_pR''$, $-S(O)_pNR''$, 아실, 카브알콕시알킬 또는 아세톡시알킬이고,
- [0034] R^{\dagger} 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0035] R^{++} 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 할로젠이고,
- [0036] R' 는 각각 독립적으로 $-H$ 이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0037] \widehat{R} 는 각각 독립적으로 $-H$, C1-10 알킬 또는 아르알킬이고, 여기서, \widehat{R} 는 각각 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환되며,
- [0038] R'' 는 각각 독립적으로 $-H$ 이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0039] R 은 각각 독립적으로 $-H$ 이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0040] R^* 는 각각 독립적으로 $-H$ 이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0041] R^{**} 는 각각 독립적으로 $-H$ 이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0042] x 는 0 또는 1이고,
- [0043] y 는 0, 1 또는 2이고,
- [0044] n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0045] p 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.
- [0046] 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 개체에 투여함을 포함하여, 개체에서 단백질 키나제-매개된 상태를 치료하거나 예방하는 방법이다.
- [0047] 하나의 양태에서, 본 발명은 개체에서 단백질 키나제-매개된 상태를 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 조성물의 제조방법이다.
- [0048] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에 있어서의 키나제의 연구; 이러한 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호 전달 경로의 연구; 및 신규한 키나제 억제제의 비교 평가에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

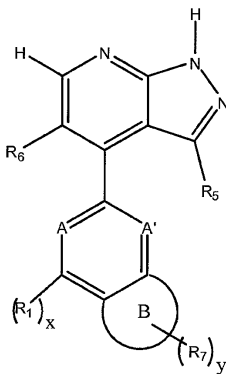
- [0049] 본 발명은 단백질 키나제 억제제로서 유용한 화합물 및 조성물(예를 들면, 약제학적 조성물)에 관한 것이다.
- [0050] 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 PKC세타의 억제제로서 효과적이다.
- [0051] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 것들을 포함하며, 본원에 기재된 부류, 아부류 및 화학종에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 별도의 언급이 없는 한 다음의 정의가 적용된다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표[참조; CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리가 전문이 본원에 참고로 인용된 문헌[참조; "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다.
- [0052] 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 IA로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타내어진다.

[0053] 화학식 I



[0054]

[0055] 화학식 IA



[0056]

[0057] 위의 화학식 I 및 IA에서,

[0058] A 및 A'는 독립적으로 -N- 또는 -C(R⁺)-이고,

[0059] 환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고,

[0060] R₁은 할로젠, -CN, -NO₂ 또는 -T1-Q1이고,

[0061] T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, -S(O)_p-, -N(R')- 또는 -C(O)-이고; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되며,

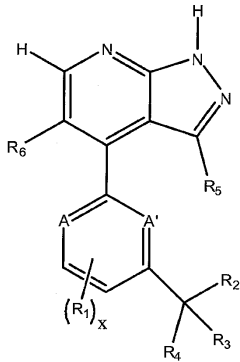
[0062] Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 12원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 비사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되며; 여기서, R₁이 T1-Q1인 경우, T1 및 Q1은 둘 다 부재하지 않고,

[0063] R₂는 -H, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR, -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂, 또는 하나 이상의 할로젠, 페닐, OR^{*} 또는 N(R^{*})₂로 임의로 치환된 C1-10 지방족이고,

[0064] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 지방족, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 아릴, 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나,

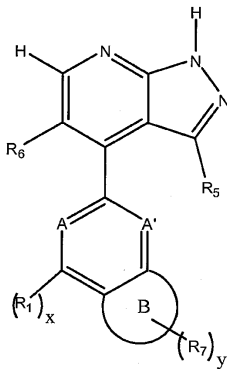
- [0065] R_3 및 R_4 는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, =N-R*, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ 및 -OR*로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되며,
- [0066] R_5 및 R_6 은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 할로지방족 또는 C1-10 지방족이고,
- [0067] R_7 은 각각 독립적으로 C1-10 할로지방족, C1-10 지방족, 할로젠, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R^{**})₂, -(CR⁺⁺)₂nOR^{**} 또는 -(CR⁺⁺)₂nC(O)N(R^{**})₂이거나, 2개의 R_7 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하고,
- [0068] J_{T1} 은 각각 독립적으로 할로젠, -OR[^], -N(R[^])₂ 또는 -CN이고,
- [0069] J_{Q1} 은 각각 독립적으로 할로젠, C1-10 알킬, C1-10 할로알킬, -OR["], -N(R["])₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR["], -S(O)_pNR["], 아실, 카브알콕시알킬 또는 아세톡시알킬이고,
- [0070] R^+ 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0071] R^{++} 는 각각 독립적으로 -H 또는 할로젠이고,
- [0072] R' 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0073] R^{\wedge} 는 각각 독립적으로 -H, C1-10 알킬 또는 아르알킬이고, 여기서, R^{\wedge} 는 각각 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환되며,
- [0074] R'' 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0075] R 은 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0076] R^* 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0077] R^{**} 는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0078] x 는 0 또는 1이고,
- [0079] y 는 0, 1 또는 2이고,
- [0080] n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0081] p 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.
- [0082] 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 IA로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타내어진다.

[0083] 화학식 I



[0084]

[0085] 화학식 IA



[0086]

[0087] 위의 화학식 I 및 IA에서,

[0088] A 및 A'는 독립적으로 -N- 또는 -C(R⁺)-이고,

[0089] 환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고,

[0090] R₁은 할로젠, -CN, -NO₂ 또는 -T1-Q1이고,

[0091] T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, -S(O)_p-, -N(R')- 또는 -C(O)-이고; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환되며,

[0092] Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 12원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 비사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되며; 여기서, R₁이 T1-Q1인 경우, T1 및 Q1은 둘 다 부재하지 않고,

[0093] R₂는 -H, C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂이고,

[0094] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 지방족, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 아릴, 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나, R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 임의로 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠,

-CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되며,

- [0095] R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 -H, 할로겐, C1-10 할로지방족 또는 C1-10 지방족이고,
- [0096] R₇은 각각 독립적으로 C1-10 할로지방족, C1-10 지방족, 할로겐, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R^{**})₂, -(CR⁺⁺)_nOR^{**} 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R^{**})₂이거나, 2개의 R₇ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하고,
- [0097] J_{T1}은 각각 독립적으로 할로겐, -OR[^], -N(R[^])₂ 또는 -CN이고,
- [0098] J_{Q1}은 각각 독립적으로 할로겐, C1-10 알킬, C1-10 할로알킬, -OR["], -N(R["])₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR["], -S(O)_pNR["], 아실, 카브알콕시알킬 또는 아세톡시알킬이고,
- [0099] R⁺는 각각 독립적으로 -H, 할로겐, 또는 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0100] R⁺⁺는 각각 독립적으로 -H 또는 할로겐이고,
- [0101] R[']는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0102] R[^]는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0103] R["]는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0104] R은 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0105] R^{*}는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0106] R^{**}는 각각 독립적으로 -H이거나, 5개 이하의 할로겐 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이고,
- [0107] x는 0 또는 1이고,
- [0108] y는 0, 1 또는 2이고,
- [0109] n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0110] p는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.
- [0111] 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 대한 본 발명의 하나의 양태에서:
- [0112] A 및 A'는 독립적으로 -N- 또는 -C(R⁺)-이다. 하나의 양태에서, A는 -N- 또는 -C(R⁺)-이고, A'는 -C(R⁺)-이다. 또 다른 양태에서, A 및 A' 둘 다는 -C(R⁺)-이다.
- [0113] 환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이다. 하나의 양태에서, 환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 환이다. 또 다른 양태에서, 환 B는 5원의 포화 카보사이클릭 환이다. 환 B는 5원 또는 6원 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이다. 하나의 양태에서, 환 B는 5원 또는 6원 비-방향족 카보사이클릭 환이다. 또 다른 양태에서, 환 B는 5원 비-방향족 카보사이클릭 환이다. 환 B는 비-방향족이고, 즉, 환 B 및 이것이 융합(fusing)되는 환은, 예를 들면, 인돌릴 또는 인다졸릴이 아니다.
- [0114] R₁은 할로겐, -CN, -NO₂ 또는 -T1-Q1이다. 하나의 양태에서, R₁은 할로겐 또는 -T1-Q1이다.
- [0115] T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, -S(O)_p-, -N(R')- 또는 -C(O)-이며; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환된다. 하나의 양태에서, T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, -N(R')- 또는 -C(O)-이며; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1}으로 치환된다.

- [0116] Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 12원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 비사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환되며; R₁이 T1-Q1인 경우, T1 및 Q1은 둘 다 부재하지 않는다. 하나의 양태에서, Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1}으로 치환된다.
- [0117] R₂는 -H, C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂이다. 하나의 양태에서, R₂는 C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂이다.
- [0118] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 지방족, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나; R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 임의로 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂, -S(O)_pR^{*}, -S(O)_pNR^{*}, -C(O)N(R^{*})₂, -NR^{*}C(O), -OC(O)N(R^{*})₂, -N(R^{*})C(O)OR^{*}, -N(R^{*})C(O)N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환된다. 하나의 양태에서, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족, 사이클로알킬알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나; R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 임의로 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환된다.
- [0119] R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, C1-10 할로지방족 또는 C1-10 지방족이다.
- [0120] R₇은 각각 독립적으로 C1-10 할로지방족, C1-10 지방족, 할로젠, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R^{**})₂, -(CR⁺⁺)_nOR^{**} 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R^{**})₂이거나, 2개의 R₇ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성한다. 하나의 양태에서, R₇은 각각 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠, -CN, -N(R^{**})₂ 또는 -OR^{**}이거나; 2개의 R₇ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성한다. 또 다른 양태에서, R₇은 각각 독립적으로 C1-10 알킬, 할로젠 또는 -OR^{**}이거나; 2개의 R₇ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성한다.
- [0121] J_{n1}은 각각 독립적으로 할로젠, -OR[^], -N(R[^])₂ 또는 -CN이다. 하나의 양태에서, J_{n1}은 각각 독립적으로 -OR[^], -N(R[^])₂ 또는 -CN이다.
- [0122] J_{Q1}은 각각 독립적으로 할로젠, C1-10 알킬, C1-10 할로알킬, -OR["], -N(R["])₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR["], -S(O)_pNR["], 아실, 카브알콕시알킬 또는 아세톡시알킬이다. 하나의 양태에서, J_{Q1}은 각각 독립적으로 C1-10 알킬, -OR["], -N(R["])₂ 또는 아실이다.
- [0123] R⁺는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10

알킬이다. 하나의 양태에서, R^+ 는 각각 -H이다.

- [0124] R^{++} 는 각각 독립적으로 -H 또는 할로젠이다.
- [0125] R' 는 각각 독립적으로 -H 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이다.
- [0126] \hat{R} 는 각각 독립적으로 -H 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이다.
- [0127] R'' 는 각각 독립적으로 -H 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이다.
- [0128] R은 각각 독립적으로 -H 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이다.
- [0129] R^* 는 각각 독립적으로 -H 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이다.
- [0130] R^{**} 는 각각 독립적으로 -H 또는 5개 이하의 할로젠 그룹으로 임의로 독립적으로 치환된 C1-10 알킬이다.
- [0131] x는 0 또는 1이다.
- [0132] y는 0, 1 또는 2이다.
- [0133] n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0134] p는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.
- [0135] 본 발명의 제1 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I로 나타내어지고, 나머지 변수들은 상기한 바와 같다. 또는, 본 발명의 화합물은 화학식 IA로 나타내어지고, 나머지 변수들은 상기한 바와 같다.
- [0136] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제2 양태에서, A는 -N- 또는 $-C(R^+)-$ 이고, A'는 $-C(R^+)-$ 이며, 나머지 변수들은 제1 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0137] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제3 양태에서, R^+ 는 -H이고, 나머지 변수들은 제2 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0138] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제4 양태에서, R_1 은 할로젠 또는 -T1-Q1이고, 나머지 변수들은 제3 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0139] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제5 양태에서, T1은 부재하거나, C1-10 지방족이고, 여기서, T1의 3개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 G에 의해 대체되고, 여기서, G는 -O-, $-N(R')$ - 또는 $-C(O)-$ 이고; T1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{T1} 으로 치환되며, 나머지 변수들은 제4 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0140] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제6 양태에서, Q1은 부재하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환이고, 여기서, Q1은 임의로 독립적으로 하나 이상의 J_{Q1} 으로 치환되며, 나머지 변수들은 제5 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0141] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제7 양태에서, J_{T1} 은 각각 독립적으로 -OR, $-N(\hat{R})_2$ 또는 -CN이고, 나머지 변수들은 제6 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0142] 화학식 I 또는 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제8 양태에서, J_{Q1} 은 각각 독립적으로 C1-10 알킬, -OR'', $-N(R'')_2$, 아실 또는 아르알킬이고, 나머지 변수들은 제7 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0143] 화학식 I로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제9 양태에서, R_2 는 C1-10 지방족, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$, $-(CR^{++}_2)_nOR$ 또는 $-(CR^{++}_2)_nC(O)N(R)_2$ 이고, 나머지 변수들은 제8 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다. 또는, R_2 는 -H, C1-10 지방족, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$ 또는 $-(CR^{++}_2)_nOR$ 이고, 나머지 변수들은 제8 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0144] 화학식 I로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제10 양태에서, R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족, 사이클로알킬알킬이고, 여기서, R_3 및 R_4 는 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나; R_3 및 R_4 는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 임의로 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되며, 나머지 변수들은 제9 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다. 또는, R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 아르알킬이고, 여기서, R_3 및 R_4 는 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나; R_3 및 R_4 는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, C=O를 형성하거나, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환된다.

[0145] 화학식 I로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제11 양태에서, A는 -C(R⁺)-이고, 나머지 변수들은 제10 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

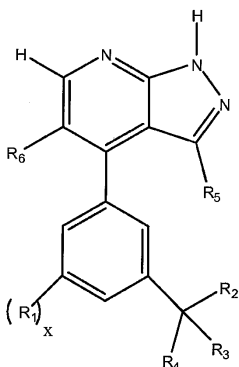
[0146] 화학식 I로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제12 양태에서, J_{T1} 은 -OR[^]이고, 나머지 변수들은 제11 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0147] 화학식 I로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제13 양태에서, J_{Q1} 은 각각 독립적으로 C1-10 알킬, -OR["], -N(R["])₂ 또는 아실이고, 나머지 변수들은 제12 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0148] 화학식 I로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제14 양태에서, R_2 는 -H, C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂ 또는 -(CR⁺⁺)_nOR이고, 나머지 변수들은 제13 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0149] 제15 양태에서, 본 발명은 화학식 IB의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이고, 나머지 변수들은 제14 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다. 화학식 IB에서, x가 0인 경우, (R₁)_x은 -H로 대체되는 것으로 이해된다.

[0150] 화학식 IB



[0151]

[0152] 화학식 I 또는 IB로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제16 양태에서, R_3 및 R_4 는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 포화 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되고, 나

머지 변수들은 제15 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

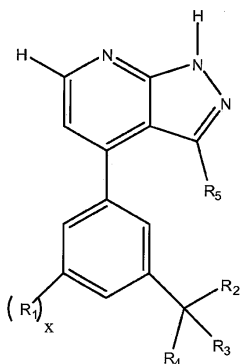
[0153] 화학식 I 또는 IB로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제17 양태에서, R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐 또는 옥사졸리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되고, 나머지 변수들은 제16 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0154] 화학식 I 또는 IB로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제18 양태에서, R₂는 -H 또는 C1-10 지방족이고; R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐 또는 옥사졸리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되고, 나머지 변수들은 제17 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다. 또는, R₂는 -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂ 또는 -(CR⁺⁺)_nOR이다. R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 =O, =S, C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, -CN, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 임의로 독립적으로 치환되고, 나머지 변수들은 제17 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다. 또는, R₂는 -H, C1-10 지방족, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR 또는 -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂이고; R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, C1-10 지방족, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 아르알킬이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 임의로 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N(R^{*})₂ 및 -OR^{*}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되고, 나머지 변수들은 제17 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0155] 화학식 I 또는 IB로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제19 양태에서, R₅는 -H, Cl, C1-4 할로알킬 또는 C1-4 알킬이고; R₆은 -H 또는 C1-4 알킬이며, 나머지 변수들은 제18 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다. 특정 양태에서, R₅는 -H, Cl, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이고; R₆은 -H이며, 나머지 변수들은 제18 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.

[0156] 제20 양태에서, 본 발명은 화학식 IC의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다. 화학식 IC에서, x가 0인 경우, (R₁)_x는 -H로 대체되는 것으로 이해된다.

[0157] 화학식 IC



[0158]

[0159] 화학식 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제21 양태에서, 환 B는 5원 또는 6원의 포화 카보사이클릭 환이고, 나머지 변수들은 제8 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다

- [0160] 화학식 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제22 양태에서, R_7 은 각각 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, $-CN$, $-N(R^{**})_2$ 또는 $-OR^{**}$ 이거나; 2개의 R_7 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, $C=O$ 를 형성하고, 나머지 변수들은 제21 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0161] 화학식 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제23 양태에서, A는 $-C(R^+)$ -이고, 나머지 변수들은 제2 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0162] 화학식 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제24 양태에서, J_{11} 은 $-OR^{\wedge}$ 이고, 나머지 변수들은 제23 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0163] 화학식 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제25 양태에서, J_{01} 은 각각 독립적으로 C1-10 알킬, $-OR^{\wedge}$, $-N(R^{\wedge})_2$ 또는 아실이고, 나머지 변수들은 제24 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0164] 화학식 IA로 나타내는 본 발명의 화합물에 대한 제26 양태에서, 환 B는 5원의 포화 카보사이클릭 환이고, 나머지 변수들은 제25 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0165] 본 발명의 제27 양태에서, R_7 은 각각 독립적으로 C1-10 지방족, C1-10 할로지방족, 할로젠, $-CN$, $-N(R^{**})_2$ 또는 $-OR^{**}$ 이거나; 2개의 R_7 그룹은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, $C=O$ 를 형성하고, 나머지 변수들은 제26 양태에 대해 앞서 기재한 바와 같다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, "하나 이상"은, 예를 들면, 모든 치환 가능한 탄소 원자가 치환될 수 있고, 예를 들면, 6개 이하의 탄소 원자, 5개 이하의 탄소 원자, 3개 이하의 탄소 원자, 2개 이하의 탄소 원자 또는 1개의 탄소 원자가 치환될 수 있음을 의미한다.
- [0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, 원자들의 특정된 개수 범위는 그 안의 어떠한 정수라도 포함한다. 예를 들면, 1개 내지 4개 원자를 갖는 그룹은 1개, 2개, 3개 또는 4개 원자를 가질 수 있다.
- [0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부재하고" 및 "결합"은 변수가 해당 양태에서 존재하지 않음, 즉 변수가 원자 또는 원자의 그룹을 나타내지 않음을 의미하기 위해 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0169] 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위해 제조, 검출, 회수, 저장, 정제 및 사용에 허용되는 조건에 적용되는 경우에 실질적으로 변하지 않는 화합물을 나타낸다. 몇몇 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 가능한 화합물은 습기 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건의 부재하에 40°C 이하의 온도에서 적어도 1주일 동안 유지시키는 경우 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.
- [0170] 본원에서 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 비-방향족인 직쇄(즉, 비측쇄), 측쇄 또는 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 여전히 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 특정 양태에서, 지방족 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 명시하지 않는 한, 지방족 그룹은 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 2급-부틸, 비닐, 메테닐($=CH_2$), 에테닐, n-부테닐, 에티닐 및 3급-부틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예는 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 예를 들면, C1-6 알킬로 치환된 C1-10 지방족은 사이클로헥실로 치환된 n-부틸렌을 포함한다.
- [0171] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 포화 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 여전히 또 다른 양태에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.

- [0172] 용어 "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클릭")은 3개 내지 14개의 환 탄소 원자를 갖는, 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄소 함유 환을 나타낸다. 상기 용어는 라디칼 또는 부착점이 카보사이클릭 환에 있는 폴리사이클릭 융합되거나 스피로 또는 브릿징된 카보사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한 라디칼 또는 부착점이 카보사이클릭 환에 있는, 카보사이클릭 환이 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 부착될 수 있는 폴리사이클릭 환 시스템을 포함한다. 융합된 비사이클릭 환 시스템은 2개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함하고, 브릿징된 비사이클릭 그룹은 3개 또는 4개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함하며, 스피로 비사이클릭 환 시스템은 하나의 환 원자를 공유한다. 지환족 그룹의 예는 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예는 사이클로헥실, 사이클로프로펜틸 및 사이클로부틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0173] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클"(또는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭")은 하나 이상의 환 탄소가 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자에 의해 대체되는, 3 내지 14개의 환 원자를 갖는, 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 환을 의미한다. 상기 용어는 라디칼 또는 부착점이 헤테로사이클릭 환에 있는 폴리사이클릭 융합되거나 스피로 또는 브릿징된 헤테로사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한 라디칼 또는 부착점이 헤테로사이클릭 환에 있는, 헤테로사이클릭 환이 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 부착될 수 있는 폴리사이클릭 환 시스템을 포함한다. 헤테로사이클의 예는 피페리딘, 피페리진, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 아제파닐, 디아제파닐, 트리아제파닐, 아제티딘아조카닐, 디아조카닐, 트리아조카닐, 옥사졸리딘, 옥세테닐, 이소옥사졸리딘, 티아졸리딘, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 옥사조카닐, 옥사아제파닐, 티아제파닐, 티아조카닐, 벤즈이미다졸로닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오페닐, 예를 들면, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노를 포함한 모르폴리노, 1-피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조티올라닐, 벤조티디아닐, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-오닐 및 1,3-디하이드로-이미다졸-2-오닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0174] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 중의 하나 이상을 의미한다(질소, 황, 인 또는 규소의 산화된 형태; 염기성 질소의 4급화 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR⁺(N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)을 포함함).
- [0175] 본원에서 사용되는 용어 "불포화된"은 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.
- [0176] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시", 예를 들면, -O-알킬) 또는 황("티오알킬", 예를 들면, -S-알킬) 원자를 통해 분자에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다.
- [0177] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족" 및 "할로알콕시"(또는 "아미노알킬", "하이드록시알킬" 등)는 경우에 따라 하나 이상의 할로젠 원자(또는 아미노 또는 하이드록시)로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 용어 할로알킬 등은 모노-, 디- 및 트리-할로 치환된 그룹을 포함한다. 특히, 이들 용어는 퍼플루오르화 알킬 그룹, 예를 들면, -CF₃ 및 -CF₂CF₃을 포함한다.
- [0178] 용어 "할로젠", "할로" 및 "hal"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0179] 용어 "아실 그룹"은 -C(O)R을 의미하고, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 지방족 그룹 또는 본원에 정의된 바와 같은 아릴 그룹이다.
- [0180] 단독으로 사용되거나 "헤테로아릴", "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 큰 잔기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 카보사이클릭 및 또는 헤테로사이클릭 방향족 환 시스템 둘 다를 나타낸다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0181] 카보사이클릭 방향족 환 그룹은 탄소 환 원자(전형적으로 6개 내지 14개)만을 가지며, 모노사이클릭 방향족 환, 예를 들면, 페닐 및 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템을 포함하며, 여기서, 하나의 카보사이클릭 방향족

환이 하나 이상의 방향족 환에 융합되고, 라디칼 또는 부착점은 카보사이클릭 방향족 환에 있다. 예는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 포함한다. 또한, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "카보사이클릭 방향족 환"의 범위내에는 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸에서와 같이 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환(카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 융합되어 있는 그룹이 포함되며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 카보사이클릭 방향족 환에 있다.

[0182] 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 큰 잔기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 그룹" 및 "헤테로방향족 그룹"은 모노사이클릭 헤테로방향족 환 및 폴리사이클릭 방향족 환을 포함하는, 5 내지 14개의 구성원을 갖는 헤테로방향족 환 그룹을 나타내며, 여기서, 모노사이클릭 헤테로아릴 환은 하나 이상의 다른 방향족 환에 융합되고, 라디칼 또는 부착점은 헤테로아릴 환에 있다. 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 환 헤테로원자를 갖는다. 또한, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "헤테로아릴"의 범위내에는 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환(카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 융합되어 있는 그룹이 포함되며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로아릴 환에 있다. 예를 들면, 본원에서 사용되는 비사이클릭 6,5 헤테로방향족 환은 제2 5원 환에 융합된 6원 헤테로방향족 환이고, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 6원 환에 있다. 헤테로아릴 그룹의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 티아디아졸릴(예를 들면, 2-푸라닐, 3-푸라닐 포함), N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 벤즈이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예를 들면, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 이소퀴놀리닐(예를 들면, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함한다.

[0183] 용어 "아르알킬", "헤테로아르알킬", "지환족알킬" 및 "헤테로사이클릴알킬"은 각각 아릴, 헤테로아릴, 지환족 또는 헤테로사이클릭 그룹으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다.

[0184] 본원에서 사용되는 용어 "보호 그룹" 및 "보호성 그룹"은 상호교환 가능하며, 다중 반응 부위를 갖는 화합물에서 하나 이상의 목적하는 관능 그룹을 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 나타낸다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 다음의 특징들 중의 하나 이상, 또는 바람직하게는 전부를 갖는다: a) 관능 그룹에 양호한 수율로 선택적으로 가해져 보호된 기질을 제공하고, b) 하나 이상의 다른 반응성 부위에서 발생하는 반응에 안정하며, c) 재생된 탈보호된 관능 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거 가능함. 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 이해되는 바와 같이, 몇몇 경우에, 시약은 화합물 중의 다른 반응성 그룹을 공격하지 않는다. 다른 경우에, 시약은 또한 화합물 중의 다른 반응성 그룹과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌[참조; Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (and other editions of the book)]에 상세하게 기재되어 있으며, 이의 전문이 본원에 참고로 인용되어 있다. 본원에서 사용되는 용어 "질소 보호 그룹"은 다관능성 화합물에서 하나 이상의 목적하는 질소 반응성 부위를 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 나타낸다. 바람직한 질소 보호 그룹은 또한 상기한 보호 그룹에 대해 예시된 특징들을 가지며, 특징의 예시적인 질소 보호 그룹이 또한 문헌[참조; Chapter 7 in Greene, T. W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 상세하게 기재되어 있으며, 이의 전문이 본원에 참고로 인용되어 있다.



[0185] 몇몇 양태에서, 지방족 그룹 또는 알킬 그룹의 나타난 메틸렌 단위가 임의로 다른 원자 또는 그룹으로 대체되는 경우, 이러한 원자 또는 그룹의 예는 -N(R')-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=N R')-, -C(=NO R')-, -S-, -S(O)- 및 -S(O)₂-를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 원자 또는 그룹은 조합하여 보다 큰 그룹을 형성할 수 있다. 이러한 보다 큰 그룹의 예는 -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -C(=N-CN), -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -S(O)₂N(R')-, -N(R')SO₂-, -N(R')C(O)N(R')-, -OC(O)N(R')- 및 -N(R')SO₂N(R')-를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서, R'는 본원에 정의되어 있다.

[0186] 안정한 구조를 야기하는 그룹의 치환 및 조합만이 고려된다. 임의의 치환이 쇠내 및/또는 쇠의 말단 둘

다에서; 즉 부착점 및/또는 또한 종단부(terminal end) 둘 다에서 발생할 수 있다. 2개의 임의의 치환은 또한 이것이 화학적으로 안정한 화합물을 야기하는 한 쇠내에서 서로에 대해 인접할 수 있다. 임의의 치환은 또한 쇠에서 모든 탄소 원자를 완전히 치환시킬 수 있다. 예를 들면, C₃ 지방족이 -N(R')-, -C(O)- 및 -N(R')-로 임의로 치환되어 -N(R')C(O)N(R')-(우레아)를 형성할 수 있다.

[0187] 달리 나타내지 않는 한, 치환이 종단부에서 발생하는 경우, 치환 원자는 종단부 상의 H에 결합된다. 예를 들면, -CH₂CH₂CH₃에서 메틸렌 단위가 임의로 -O-로 치환되는 경우, 생성되는 화합물은 -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ 또는 -CH₂CH₂OH일 수 있다.

[0188] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 명시된 구조는 또한 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, 기하이성체, 입체형태 이성체 및 회전이성체) 형태를 포함하고자 한다. 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체 및 (Z) 및 (E) 입체형태 이성체가 본 발명에 포함된다. 당해 기술분야의 숙련가들에게 이해되는 바와 같이, 치환체는 회전 가능한 결합 주위에서 자유롭게 회전할 수 있다.

예를 들면,  로서 도시된 치환체는 또한  를 나타낸다.

[0189] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성체, 기하이성체, 입체형태이성체 및 회전이성체 혼합물은 본 발명의 범위내에 있다.

[0190] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토오토머 형태는 본 발명의 범위내에 있다.

[0191] 추가로, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 명시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한(isotopically enriched) 원자의 존재여부에 있어서만 상이한 화합물을 포함하고자 한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부한 탄소로 대체된 것을 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 분석에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0192] 본원에 기재된 바와 같이, 제시된 본 발명의 화합물 및 그룹이 본원에 일반적으로 열거되거나 본 발명의 특별한 부류, 아부류 및 화학종으로 예시되는 바와 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 문구 "임의로 치환된"은 문구 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환 가능하게 사용되는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 붙든지 그렇지 않든지 간에, 주어진 구조에서의 수소 라디칼이 명시된 치환체의 라디칼로 치환됨을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에 치환체를 가질 수 있고, 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 화합물 또는 그룹이 치환된 것으로 제시되지 않은 경우, 그룹은 치환되지 않은 것으로 이해된다. 즉, 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"이 화합물 또는 그룹의 정의의 경우에 존재하지 않는 경우, 화합물 또는 그룹이 그 경우에 치환되지 않는 것으로 이해된다. 예를 들면, Ri은 알킬이고, Rii는 임의로 치환된 알킬이고, Riii은 할로로 임의로 치환된 알킬이라는, 이 경우 Rii 및 Riii이 임의로 치환되고 Ri이 치환되지 않음을 의미한다.

[0193] 안정한 구조를 야기하는 치환체의 선택 및 조합만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당해 기술분야의 통상의 숙련가들에게 자명할 것이며, 과도한 실험 없이도 결정할 수 있다.

[0194] 용어 "환 원자"는 방향족 그룹, 사이클로알킬 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 환에 있는 C, N, O 또는 S와 같은 원자이다.

[0195] 방향족 그룹에서 "치환 가능한 환 원자"는 수소 원자에 결합된 환 탄소 또는 질소 원자이다. 수소는 적합한 치환체 그룹으로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 용어 "치환 가능한 환 원자"는 2개의 환이 융합되는 경우 공유되는 환 질소 또는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 또한, "치환 가능한 환 원자"는 구조가 수소 이외의 잔기에 이미 부착되어 있는 것으로 도시된 경우 또는 구조가 수소에 의해 이미 결합된 것으로 도시된 경우에 환 탄소 또는 질소 원자를 포함하지 않는다.

[0196] 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴 그룹은 하나 이상의 적합한 치환체에 임의로 결합될 수 있는 하나 이상의 치환 가능한 환 원자를 함유한다. 아릴 그룹의 치환 가능한 환 탄소 원자 상의 적합한 치환체의 예는 Rk를 포함한다. Rk는 -Ra, -Br, -Cl, -I, -F, -ORa, -SRa, -O-CORa, -CORa, -CSRa, -CN, -NO₂, -NCS, -SO₃H,

-N(RaRb), -COORa, -NRcNRcCORa, -NRcNRcCO₂Ra, -CHO, -CON(RaRb), -OC(O)N(RaRb), -CSN(RaRb), -NRcCORa, -NRcCOORa, -NRcCSRa, -NRcCON(RaRb), -NRcNRcC(O)N(RaRb), -NRcCSN(RaRb), -C(=NRc)-N(RaRb), -C(=S)N(RaRb), -NRd-C(=NRc)-N(RaRb), -NRcNRaRb, -S(O)_pNRaRb, -NRcSO₂N(RaRb), -NRcS(O)_pRa, -S(O)_pRa, -OS(O)_pNRaRb 또는 -OS(O)_pRa이고; 여기서, p는 1 또는 2이다.

[0197] Ra 내지 Rd는 각각 독립적으로 -H, 지방족 그룹, 방향족 그룹, 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹 또는 -N(RaRb)이거나, 함께 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다. Ra 내지 Rd로 나타내는 지방족, 방향족 및 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹 및 -N(RaRb)로 나타내는 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹은 각각 임의로 독립적으로 R1으로 나타내는 하나 이상의 그룹으로 치환된다. 바람직하게는, Ra 내지 Rd는 치환되지 않는다.

[0198] R1은 할로젠, R^m, -OR^m, -SR^m, -NO₂, -CN, -N(R^m)₂, -COR^m, -COOR^m, -NHCOR^m, -NHC(O)R^m, -NHNHC(O)R^m, -NHC(O)N(R^m)₂, -NHNHC(O)N(R^m)₂, -NHNHCO₂R^m, -C(O)N(R^m)₂, -OC(O)R^m, -OC(O)N(R^m)₂, -S(O)₂R^m, -SO₂N(R^m)₂, -S(O)R^m, -NHSO₂N(R^m)₂, -NHSO₂R^m, -C(=S)N(R^m)₂ 또는 -C(=NH)-N(R^m)₂이다.

[0199] R^m은 -H, C1-C4 알킬 그룹, 모노사이클릭 아릴 그룹, 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 이들 각각은 치환되지 않은 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로젠, -CN, -NO₂, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민으로 임의로 치환된다. 바람직하게는 R^m은 치환되지 않는다.

[0200] 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 지방족 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 또는 카보사이클릭 그룹은 하나 이상의 적합한 치환체에 임의로 결합될 수 있는 하나 이상의 치환 가능한 원자를 함유한다. 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹의 지방족 그룹 또는 환 탄소에 대한 적합한 치환체의 예는 Rn이다. Rn은 Rk에 대해 앞서 열거한 치환체 및 =O, =S, =NNHRo, =NN(Ro)₂, =NNHC(O)Ro, =NNHCO₂(알킬), =NNHSO₂(알킬), =NRo, 스피로 사이클로알킬 그룹 또는 융합된 사이클로알킬 그룹을 포함한다. Ro는 각각 독립적으로 수소, 치환되지 않은 알킬 그룹 또는 치환된 알킬 그룹으로부터 선택된다. Ro로 나타내어진 알킬 그룹 상의 치환체의 예는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬을 포함한다. 바람직하게는 Ro는 치환되지 않는다.

[0201] 헤테로사이클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬 그룹이 질소 원자를 함유하는 경우, 이것은 본원에 제시된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 방향족 환의 질소 원자가 치환체를 갖는 경우, 질소는 4급 질소일 수 있다.

[0202] 특정 양태에서, 비-방향족 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹 또는 헤테로아릴 그룹은 질소 환 원자에서 임의로 치환된다. 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹 또는 헤테로아릴 그룹의 질소 상의 적합한 치환체는 -Rq, -N(Rq)₂, -C(O)Rq, CO₂Rq, -C(O)C(O)Rq, -SO₂Rq, SO₂ N(Rq)₂, -C(=S)N(Rq)₂, -C(=NH)-N(Rq)₂ 및 -NRqSO₂Rq를 포함하고; 여기서, Rq는 수소, 지방족 그룹, 치환된 지방족 그룹, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로사이클릭 또는 카보사이클릭 환 또는 치환된 헤테로사이클릭 또는 카보사이클릭 환이다. R[^]로 나타내는 그룹 상의 치환체의 예는 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시알킬, 설포닐, 알킬설포닐, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아릴, 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐 또는 알킬카보닐을 포함한다. 바람직하게는 R[^]는 치환되지 않는다.

[0203] 환 질소 상에서 치환되고 환 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착되는 비-방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 환 및 헤테로아릴은 N 치환되었다고 한다. 예를 들면, N 알킬 피페리딘 그룹은 피페리딘 환의 2, 3 또는 4위 치에서 분자의 나머지에 부착되고, 환 질소에서 알킬 그룹으로 치환된다. 환 질소 상에서 치환되고 제2 환 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착되는 피페라지닐과 같은 비-방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 환은 N' 치환된 -N-헤테로사이클이라고 한다. 예를 들면, N' 아실 N-피페라지닐 그룹은 1개의 환 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착되고 제2 환 질소 원자에서 아실 그룹으로 치환된다.

[0204] 본원에서 사용되는 바와 같이 임의로 치환된 아르알킬은 알킬 및 아릴 위치 둘 다에서 치환될 수 있다. 특정

양태에서, 임의로 치환된 아르알킬은 아릴 위치 상에서 임의로 치환된다.

- [0205] 본 발명의 화합물은 화학 구조 및/또는 화학식명에 의해 본원에서 정의된다. 화합물이 화학 구조와 화학명 둘 다로 나타내어지고 화학 구조와 화학명이 불일치하는 경우, 화학 구조가 화합물을 확인하는데 결정적이다.
- [0206] 본 발명의 화합물은 치료를 위해 유리 형태로 존재하거나, 경우에 따라, 약제학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다.
- [0207] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 안전한 의학적 판단 영역 내에서, 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합당한 이익/위험 비에 상응하는 화합물의 염을 나타낸다.
- [0208] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 본원에서 참조로 인용된 문헌 [참조: S. M. Berge, et al., pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]을 참조한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 이러한 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일 반응계내에서 제조할 수 있다. 산 부가염은 1) 유리-염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고 2) 그 결과 형성된 염을 분리함으로써 제조할 수 있다.
- [0209] 약제학적으로 허용되는, 비독성 산 부가염의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산으로 형성된 아미노 그룹의 염이거나, 이온 교환법과 같은 당해 기술분야에서 사용된 기타 방법을 사용하여 형성한다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헥토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.
- [0210] 염기 부가염은 1) 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 분리함으로써 제조할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨, 리튬 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘 및 칼슘), 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 어떠한 염기성 질소 함유 그룹의 4급화를 계획한다. 수용성, 유용성 또는 분산성 생성물이 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다.
- [0211] 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 경우에 따라, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 카운터이온을 사용하여 형성된, 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 다른 산 및 염기는, 자체로 약제학적으로 허용되지 않더라도, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 산 또는 염기 부가염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0212] 본 발명은 상이한 약제학적으로 허용되는 염의 혼합물/병용물 및 또한 유리 형태 및 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 혼합물/병용물을 포함함을 이해해야 한다.
- [0213] 본 발명의 화합물 이외에도, 약제학적으로 허용되는 용매화물(예를 들면, 수화물) 및 본 발명의 화합물의 포접 화합물이 또한 본원에 확인된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물에 사용될 수 있다.
- [0214] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 용매화물"은 본 발명의 하나의 화합물에 대한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매 분자의 연합으로부터 형성된 용매화물이다. 용어 용매화물은 수화물(예를 들면, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.
- [0215] 본원에서 사용되는 용어 "수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 물을 추가로 포함하는, 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

- [0216] 본원에서 사용되는 용어 "포접화합물(clathrate)"은 내부에 포획된 게스트 분자(예를 들면, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들면, 채널)을 함유하는 결정 격자 형태의 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.
- [0217] 본 발명의 화합물 이외에도, 본원에 확인된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물에 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭이 사용될 수도 있다.
- [0218] 본원에서 사용되고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "프로드럭"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에서 가수분해되거나 산화되거나 달리 반응하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 생물학적 조건하에서 이러한 반응시 활성화될 수 있거나, 미반응 형태에서 활성을 가질 수 있다. 본 발명에서 고려되는 프로드럭의 예는 생가수분해 가능한 아미드, 생가수분해 가능한 에스테르, 생가수분해 가능한 카바메이트, 생가수분해 가능한 카보네이트, 생가수분해 가능한 우레이드 및 생가수분해 가능한 포스페이트 유사체와 같은 생가수분해 가능한 잔기를 포함하는 본 발명의 화합물의 유사체 또는 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 프로드럭의 또 다른 예는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 본 발명의 화합물의 유도체를 포함한다. 프로드럭은 전형적으로 널리-공지된 방법, 예를 들면, 문헌[참조: BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]에 기재된 것을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0219] "약제학적으로 허용되는 유도체"는 필요로 하는 환자에게 투여시, 직접 또는 간접적으로 달리 본원에 기재된 화합물 또는 이의 대사산물 또는 잔사를 제공할 수 있는 부가물 또는 유도체이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 예는 에스테르 및 이러한 에스테르의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0220] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은 수용자(recipient)에게 투여시, 직접 또는 간접적으로 본 발명의 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔사를 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체 또는 이의 염을 포함한다. 특히 유리한 유도체 또는 프로드럭은 환자에게 투여할 경우 본 발명의 화합물의 이외에도, 을 증가시키거나(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈중에 보다 신속하게 흡수되도록 함으로써), 모 화학종에 대한 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 증진시키는 것이다.
- [0221] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 프로드럭은 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속염 및 설포네이트 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0222] 본원에서 사용되는 문구 "부작용"은 치료제(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제)의 원치않는 불리한 효과를 포함한다. 부작용은 항상 바람직하지 않지만, 원치않는 효과가 반드시 불리한 것은 아니다. 치료제(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제)로부터의 불리한 효과는 유해하거나 거북하거나 위험할 수 있다. 부작용은 열, 냉기, 기면, 위장 독성(위 및 장 궤양 및 미란(erosion) 포함), 메스꺼움, 구토, 신경독성, 신독성, 신장 독성(젓꼭지 괴사 및 만성 간질 신염과 같은 상태 포함), 간 독성(증가된 혈청 간 효소 수준 포함), 골수독성(myelotoxicity)(백혈구감소증, 골수억제, 혈소판감소증 및 빈혈 포함), 입 건조증, 금속성 미각, 임신기간의 연장, 허약, 졸립, 통증(근육통, 골통 및 두통 포함), 모발 손상, 무기력, 현기증, 추체외로 증후군(extra-pyramidal symptom), 정위불능(akathisia), 심혈관 교란 및 성기능 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0223] 하나의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용되는 담체는, 예를 들면, 의도되는 투여 형태에 대해 적절하게 선택되고 통상의 약제학적 실시와 일관되는 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다.
- [0224] 약제학적으로 허용되는 담체는 화합물의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 생체적합성이고, 예를 들면, 비독성, 비-염증성, 비-면역성이거나 개체에 투여시 바람직하지 않은 반응 또는 부작용을 피해야 한다. 표준 약제학적 제형화 기술이 사용될 수 있다.
- [0225] 본원에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 목적하는 특정 투여 형태에 적합한, 어떠한 및 모든 용매, 희석제 또는 기타의 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 율활제 등을 포함한다. 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 기재되어 있다. 예를 들면, 어떠한 바람직하지 않은 생물학적 작용을 생성하거나 달리 약제학적으로 허용되는 조성물의 어느 기타 성분(들)과

유해한 방식으로 상호 작용함으로써, 어떠한 통상의 담체 매질이 본 발명의 화합물과 불혼화성인 한을 제외하고는, 이의 사용은 본 발명의 영역 내에 있다고 고려된다.

[0226] 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇가지 예는 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 양모지; 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 트라카간트 분말; 말트; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실유; 잇꽃유; 참깨유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 이러한 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로겐-비함유 수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 포스페이트 완충 용액 뿐만 아니라 비독성 혼화성 운할제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 스테아르산마그네슘을 포함하지만 이에 제한되지 않을 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 피복제, 감미료, 풍미제 및 향료, 보존제 및 산화방지제 또한 제형업자의 판단에 따라, 조성물에 존재할 수 있다.

[0227] 단백질 키나제 억제제 또는 이의 약제학적 염은 본원에 정의된 바와 같이 개체에게 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 단백질 키나제-매개된 상태를 치료하거나 예방하는데 유효한 양의 단백질 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 이러한 약제학적 조성물은 본 발명의 또 다른 양태이다.

[0228] 하나의 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 본 발명의 화합물 조성물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 단백질 키나제-매개된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에게 투여함을 포함하는, 상기 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체의 단백질 키나제-매개된 질환을 치료하거나 예방하는 방법이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 상기 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한, 본원에 기재된 유효량의 화합물, 조성물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에서 상기 질환 또는 장애를 치료하기 위한, 본원에 기재된 유효량의 화합물, 조성물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 상기 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기재된 유효량의 화합물, 조성물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에서 상기 질환 또는 장애의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기재된 유효량의 화합물, 조성물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다. 하나의 양태에서, 단백질 키나제 매개된 질환은 단백질 키나제 C(PKC) 매개된 질환이다. 또 다른 양태에서, 단백질 키나제 매개된 질환은 단백질 키나제 C 세타(PKC세타)-매개된 질환이다.

[0229] 본원에서 사용되는 용어 "개체", "환자" 및 "포유동물"은 상호교환 가능하게 사용된다. 용어 "개체" 및 "환자"는 동물(예를 들면, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 바람직하게는 비-영장류(예를 들면, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류(예를 들면, 원숭이, 침팬지 및 사람)를 포함한 포유동물, 보다 바람직하게는 사람을 나타낸다. 하나의 양태에서, 개체는 비-사람 동물, 예를 들면, 농장 동물(예를 들면, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물(예를 들면, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)이다. 바람직한 양태에서, 개체는 사람이다.

[0230] 본원에서 사용되는 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 이끌어내기 위해 충분한 양을 나타낸다. 본 발명에서, 목적하는 생물학적 반응은 단백질 키나제-매개된 상태의 중증도, 지속기간, 진행 또는 개시를 감소 또는 완화시키거나, 단백질 키나제-매개된 상태의 방지하거나, 단백질 키나제-매개된 상태의 퇴화를 야기하거나, 단백질 키나제-매개된 상태와 관련된 증상의 재발, 발달, 개시 또는 진행을 방지하거나, 또 다른 치료법의 예방학적 또는 치료학적 효과(들)를 증진시키거나 향상시키는 것이다. 개체에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 모드, 질환 또는 상태의 유형 및 중증도, 또는 개체의 특징, 예를 들면, 일반적인 건강, 연령, 성별, 체중 및 약제에 대한 내성에 따라 좌우될 것이다. 이것은 또한 단백질 키나제-매개된 상태의 정도, 중증도 및 유형, 및 투여 모드에 따라 좌우될 것이다. 숙련가들은 이러한 인자 및 다른 인자에 따라 적당한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 약제와 공동-투여하는 경우, 예를 들면, 단백질 키나제-매개된 상태 제제와 공동-투여하는 경우, 제2 제제의 "유효량"은 사용되는 약제의 유형에 따라 좌우될 것이다. 적합한 용량을 승인된 제제에 대해 공지되어

있으며, 개체의 상태, 치료되는 상태(들)의 유형 및 사용되는 본 발명의 화합물의 양에 따라 숙련가에 의해 조절될 수 있다. 양이 명확히 명시되지 않은 경우, 유효량은 추정해야 한다.

- [0231] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 단백질 키나제-매개된 상태의 진행, 중증도 및/또는 지속시간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 치료법(예를 들면, 본 발명의 화합물과 같은 하나 이상의 치료제)의 투여로부터 야기된 단백질 키나제-매개된 상태의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 나타낸다. 특정 양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 단백질 키나제-매개된 상태의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 개선을 나타낸다. 또 다른 양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 물리적으로, 예를 들면, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해, 생리학적으로, 예를 들면, 물리적 파라미터의 안정화에 의해, 또는 둘 다에 의해 단백질 키나제-매개된 상태의 진행이 억제됨을 나타낸다. 또 다른 양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 단백질 키나제-매개된 상태의 감소 또는 안정화를 나타낸다.
- [0232] 본원에서 사용되는 용어 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"은 소정의 단백질 키나제-매개된 상태의 획득 또는 발병 위험의 감소, 또는 단백질 키나제-매개된 상태의 재발의 감소 또는 억제를 나타낸다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 상태, 질환 또는 장애에 대해 유전적 소질이 있는 환자, 바람직하게는 사람에게 예방적 조치로서 투여된다.
- [0233] 본원에서 사용되는 용어 "질환", "장애" 및 "상태"는 단백질 키나제-매개된 상태를 나타내기 위해 여기서 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0234] 하나의 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제가 질병 상태에 관여하는 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 효소 활성의 억제가 질환의 치료에 관여하는 키나제 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제에 결합하여 효소 활성을 억제시키는 화합물로 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다. 또 다른 측면은 단백질 키나제 억제제로 키나제의 효소 활성을 억제시킴으로써 키나제 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 상기 단백질 키나제 억제제는 PKC세타 억제제이다.
- [0235] 본원에서 사용되는 용어 "단백질 키나제-매개된 상태"는 단백질 키나제가 역할을 하는 질환 또는 다른 해로운 상태를 의미한다. 이러한 상태는 자가면역 질환, 염증 질환, 증식 및 과증식 질환, 면역학적으로-매개된 질환, 면역-결핍 장애, 면역조절 또는 면역억제 장애, 뼈 질환, 대사 질환, 신경성 및 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환, 호르몬 관련 질환, 당뇨병, 알레르기, 천식 및 알츠하이머병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, 단백질-키나제 매개된 상태는 PKC-매개된 상태이다.
- [0236] 본원에서 사용되는 용어 "PKC-매개된 상태"는 PKC가 역할을 하는 질환 또는 다른 해로운 상태를 의미한다. 이러한 상태는 앞서 열거한 것들 및, 특히, 자가면역 질환, 만성 또는 급성 염증 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 T-세포 매개된 질환, 및 증식성 및 과증식성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, PKC-매개된 상태는 PKC세타-매개된 상태이다.
- [0237] 본원에서 사용되는 용어 "PKC세타-매개된 상태"는 PKC세타가 역할을 하는 질환 또는 다른 해로운 상태를 의미한다. 이러한 상태는 앞서 열거한 것들, 및 특히, 자가면역 질환, 만성 또는 급성 염증 질환, 및 증식성 및 과증식성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0238] 본원에서 사용되는 용어 "염증 질환" 또는 "염증 장애"는 백혈구 침윤에 의해 야기되는, 염증을 야기하는 병리학적인 상태를 나타낸다. 이러한 장애의 예는 건선 및 아토피 피부염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염증성 피부 질환; 전신성 경피증 및 경화증; 염증성 장 질환(IBD)(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염)과 관련된 반응; 수술적 조직 재관류 손상, 심근 허혈성 상태, 예를 들면, 심근경색, 심장마비, 심장 수술 후 재관류 및 경피적 관상동맥형성술 후 협착증, 뇌졸중 및 복부 대동맥류를 포함한 허혈성 재관류 장애; 뇌졸중에 따른 뇌 손상; 두부 손상; 질식; 성인 호흡곤란 증후군; 급성 폐 손상; 베체트병; 피부근염; 다발성 근염; 다발성 경화증(MS); 피부염; 수막염; 뇌염; 포도막염; 골관절염; 신염성 루푸스; 자가면역 질환, 예를 들면, 류마티스 관절염(RA), 쇼그렌 증후군, 혈관염; 백혈구 혈관외유출(leukocyte diapedesis)이 관련된 질환; 중추 신경계(CNS) 염증 장애, 패혈증 또는 외상에 따른 다발성 기관 손상 증후군; 알콜성 간염; 세균성 폐렴; 사구체신염을 포함한 항원-항체 복합체 매개된 질환; 패혈증; 유육종증; 조직 또는 기관 이식에 대한 면역병리학적인 반응; 늑막염, 치조염, 혈관염, 폐렴, 만성 기관지염, 기관지 확장증, 미만성 범세기관지염, 과민성 폐렴, 특발성 폐섬유증(IPF)

및 낭포성 섬유증을 포함한 폐의 염증; 등을 포함한다.

- [0239] 증식성 또는 과증식성 질환은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 한다. 이러한 질환은 암 및 골수증식 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0240] 용어 "암"은 다음의 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 표피 경구: 심장: 폐: 위장: 비뇨생식기: 간: 뼈: 신경계: 부인과: 혈액: 갑상선: 및 부신. 혈액암은 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수형성이상증후군), 호지킨병, 비호지킨 림프종[악성 림프종] 모발성 세포(hairy cell); 림프성 장애; 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 각화극세포증, 사마귀 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드 및 건선을 포함한다. 따라서, 본원에 제공된 바와 같은 용어 "암 세포(cancerous cell)"는 앞서 확인된 상태 중의 하나에 걸린 세포를 포함한다.
- [0241] 용어 "골수증식 장애"는 진성적혈구증가증, 혈소판증가증, 골수섬유화증(myeloid metaplasia with myelofibrosis), 과호산구 증후군, 소아 골수성 백혈병, 전신성 비만 세포 질환 및 조혈 장애, 특히, 급성-골수성 백혈병(AML), 만성-골수성 백혈병(CML), 급성-전골수성 백혈병(APL) 및 급성 림프성 백혈병(ALL)과 같은 장애를 포함한다.
- [0242] 신경퇴행성 질환의 예는 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, AIDS-관련 치매 및 양극성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0243] 하나의 양태에서, PKC세타 매개된 질환은 염증 및 관련 장애와 관련된 질환 또는 장애와 함께 만성 염증, 자가면역 당뇨병, 류마티스 관절염(RA), 류마티스양척추염, 통풍성 관절염 및 기타의 관절염 상태, 다발성 경화증(MS), 천식, 전신 홍반성 루푸스, 성인 호흡곤란 증후군, 베헤트병, 건선, 만성 폐 염증 질환, 이식편 대 숙주 반응, 크론병, 궤양성 대장염, 셀리악병 및 과민성 대장 증후군을 포함하는 염증성 장 질환(IBD); 알츠하이머병, T-세포 백혈병, 림프종, 이식 거부증, 암 및 피레스시스(pyresis)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0244] 하나의 양태에서, PKC세타 매개된 질환은 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 관절염, 루푸스, 다발성 경화증, 천식, 건선, 암, T-세포 림프종, 백혈병, 타입 I 또는 II 당뇨병 및 염증성 장 질환, 이식 거부증, 크론병 및 대장염과 같지만 이에 제한되지 않는 질환을 포함한다.
- [0245] 자가면역 질환의 예는 다발성 경화증, 류마티스 관절염 및 과민성 장 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0246] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 사람 및 기타 동물에게 경구, 장내, 비경구, 수조내, 질내, 복막내, 국소(분말, 연고 또는 점적제로서), 구강, 경구 또는 비용 스프레이 등으로 투여할 수 있다.
- [0247] 경구 투여용 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용제, 현탁제, 시럽 및 엘릭서를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 당해 기술분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 호마유), 글리세롤, 테트라하이드로푸라닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 담체 이외에도, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0248] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들면, 올레산이 주사용 제제에 사용된다.
- [0249] 주사용 제형은, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균주사용 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시켜 멸균시킬 수 있다.

- [0250] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 종종 피하 또는 근육내 주입으로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는 수용해도가 불량한 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 이용하여 달성할 수 있다. 이때 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 좌우되며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 따라 좌우될 수 있다. 또는, 비경구적으로 투여되는 화합물 형태의 지연 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포트(depot) 형태는 화합물을 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중의 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 내 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포트 주입용 제형은 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전에 포획시킴으로써 제조된다.
- [0251] 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서는 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0252] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예로 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 프라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카울린 및 벤토니트 점토 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0253] 또한, 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 장용제피 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 기타의 피막과 같은 피막 및 셸을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0254] 활성 화합물은 또한 앞서 주지한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 장용제피, 방출 제어 피막 및 약제학적 제형화 분야에서 널리 공지된 다른 피막과 같은 피막 및 셸을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 전분과 함께 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상의 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예로 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로즈를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0255] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고제, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 산제, 용제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요한 경우 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 또한, 안과용 제형, 귀점액 및 안점액이 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 체내에 제어 전달하는 추가 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시켜 제조된다. 또한, 흡수 촉진제를 사용하여 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 조절할 수 있다.
- [0256] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이로서, 국소, 직장, 비강, 구강, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 초내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 조성물은 경

구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.

- [0257] 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁제일 수 있다. 이러한 현탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 약제학적으로 허용되는 천연 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시 에틸화 버전에서와 같이 주사용 제제에서 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로즈 또는 에멀전 및 현탁제를 포함한 약제학적으로 허용되는 투여 형태의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈(Tweens), 스펀(Spans) 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타의 투여 형태의 제조에서 통상적으로 사용되는 기타의 유화제 또는 이외에도, 증진제가 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0258] 본 발명의 약제학적 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁제 또는 용제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 경구 허용 가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 요구되는 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 병용한다. 경우에 따라, 특정 감미제, 방향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0259] 또는, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 제제를 실온에서 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코어 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0260] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하여 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- [0261] 하부 장관을 위한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장제 제형으로 수행할 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0262] 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또는, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아틸 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 왁스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0263] 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 pH 조절된 등장성 멸균 염수 중의 미분된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 벤질알코늄 클로라이드와 같은 방부제를 갖거나 갖지 않는 pH 조절된 등장성 멸균 염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 또는, 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0264] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형화 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용율을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오르화 탄소 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조할 수 있다.
- [0265] 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 사용하는 투여 섭생은 치료되는 질환 및 질환의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 배설 속도; 개체의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염, 치료의 지속시간; 사용되는 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물 등의 의학 분야에서 널리 공지된 인자를 포함한 각종 인자에 따라 선택할 수 있다. 숙련된 전문가들은 질환을 치료, 예를 들면, 예방, 억제(완

전히 또는 부분적으로) 또는 진행을 정지시키는데 요구되는 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

- [0266] 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물의 투여량은 약 0.01 내지 약 100mg/체중 kg/day, 약 0.01 내지 약 50mg/체중 kg/day, 약 0.1 내지 약 50mg/체중 kg/day, 또는 약 1 내지 약 25mg/체중 kg/day에 이를 수 있다. 1일당 총량은 단일 용량으로 투여되거나 1일당 2회, 3회 또는 4회와 같은 다수 용량으로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0267] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 화합물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 치료중인 개체를 위한 단일 용량으로서 적합한 물리적으로 개별적인 단위를 나타내며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 담체와 연합하여 목적하는 치료 효과를 생성하는 것으로 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여 형태는 1일 단일 용량을 위한 것이거나 1일 다수회 용량 중의 하나(예를 들면, 1일당 약 1 내지 4회 또는 그 이상)를 위한 것일 수 있다. 1일 다수회 용량이 사용되는 경우, 단위 투여 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0268] 유효량은 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물(예를 들면, 수화물)을 단독으로 또는 추가의 적합한 치료제, 예를 들면, 암-치료제와 함께 사용하여 본 발명의 방법 또는 약제학적 조성물에서 달성될 수 있다. 병용 요법이 사용되는 경우, 유효량은 제1 양의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물(예를 들면, 수화물) 및 제2 양의 추가의 적합한 치료제를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0269] 하나의 양태에서, 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 유효량으로(즉, 각각 단독으로 투여되는 경우 치료학적으로 유효한 양으로) 투여된다. 또 다른 양태에서, 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 단독으로는 치료 효과를 야기하지 않는 양(치료 용량 이하(sub-therapeutic dose))으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물은 유효량으로 투여될 수 있는 반면, 추가의 치료제는 치료 용량 이하로 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물은 치료 용량 이하로 투여될 수 있는 반면, 추가의 치료제, 예를 들면, 적합한 암-치료제는 유효량으로 투여된다.
- [0270] 본원에서 사용되는 용어 "병용하여" 또는 "공동투여(coadministration)"는 하나 이상의 치료법(예를 들면, 하나 이상의 예방학적 및/또는 치료학적 제제)의 사용을 나타내기 위해 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 상기 용어의 사용은 치료법(예를 들면, 하나 이상의 예방학적 및/또는 치료학적 제제)이 개체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.
- [0271] 공동투여는, 예를 들면, 단일 약제학적 조성물, 예를 들면, 고정 비의 제1 및 제2 양을 갖는 캡슐제 또는 정제 또는 다수의 분리된 캡슐제 또는 정제에서 필수적으로 동시 방식으로, 공동투여의 화합물의 제1 양 및 제2 양의 투여를 포함한다. 게다가, 이러한 공동투여는 또한 임의의 순서로 순차적인 방식으로 각각의 화합물을 사용하는 것을 포함한다.
- [0272] 공동투여가 제1 양의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 및 제2 양의 추가의 치료제의 별도의 투여를 수반하는 경우, 화합물은 목적하는 치료 효과를 갖도록 하는 시간에 충분히 가깝게 투여된다. 예를 들면, 목적하는 치료 효과를 야기할 수 있는 각 투여 사이의 시간은 수 분 내지 수 시간에 이를 수 있으며, 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동력학적 프로파일과 같은 각 화합물의 특성을 고려하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 및 제2 치료제는 서로 약 24시간내에, 서로 약 16시간내에, 서로 약 8시간내에, 서로 약 4시간내에, 서로 약 1시간내에 또는 서로 약 30분내에 임의의 순서로 투여할 수 있다.
- [0273] 보다 구체적으로, 제1 치료법(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제, 예를 들면, 본 발명의 화합물)은 개체에 제2 치료법(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제, 예를 들면, 항암제)를 투여하기 전(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 투여함과 동시에 또는 투여한 후(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여할 수 있다.
- [0274] 제1 양의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 및 제2 양의 추가의 치료제의 공동투여 방법은 개선되거나 상승적인 치료 효과를 야기할 수 있으며, 여기서, 조합된 효과는 제1 양의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 및 제2 양의 추가의 치료제의 별도의 투여로부터 야기되는 부가적인 효과보다 큰 것으로 이해된다.
- [0275] 본원에서 사용되는 용어 "상승적인"은 치료법의 부가적인 효과보다 더 효과적인, 본 발명의 화합물 및 다른 치

료법(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제)와의 조합을 나타낸다. 치료제의 병용물(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제의 병용물)의 상승적인 효과는 하나 이상의 치료법의 보다 낮은 투여량의 사용 및/또는 개체에 대한 상기 치료법의 덜 빈번한 투여를 허용한다. 치료법(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제)을 보다 적은 투여량으로 사용하고/하거나 상기 치료법을 덜 빈번하게 투여하는 능력은 질환의 예방, 관리 또는 치료에 있어서의 상기 치료법의 효능을 감소시키지 않으면서 개체에 대한 상기 치료법의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승적인 효과는 질환의 예방, 관리 또는 치료에 있어서의 제제의 개선된 효능을 야기할 수 있다. 최종적으로, 치료법의 조합(예를 들면, 예방학적 또는 치료학적 제제의 조합)의 상승적인 효과는 어느 하나의 치료법 단독으로의 사용과 관련된 불리하거나 원치않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.

- [0276] 상승적인 효과의 존재는 약물 상호작용을 평가하기 위한 적합한 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 적합한 방법은, 예를 들면, Sigmoid-Emax 방정식(참조; Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinetics. 6: 429-453 (1981)), 로에베 가성성(Loewe additivity) 방정식(참조; Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중간-효과(median-effect) 방정식(참조; Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))을 포함한다. 앞서 나타낸 각각의 방정식을 실험 데이터에 적용하여 상응하는 그래프를 생성하여 약물 조합의 효과를 평가하는데 도움을 줄 수 있다. 앞서 나타낸 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 약효등효도 곡선(isobologram curve) 및 조합 인덱스 곡선(combination index curve)이다.
- [0277] 몇몇 양태에서, 상기 추가의 치료제는 암-치료제, 예를 들면, 항암제, 항-증식제 또는 화학요법제로부터 선택된다.
- [0278] 몇몇 양태에서, 상기 추가의 치료제는 캄프토테신, MEK 억제제: U0126, KSP(키네신 방추 단백질; kinesin spindle protein) 억제제, 아드리아마이신, 인터페론 및 백금 유도제, 예를 들면, 시스플라틴으로부터 선택된다.
- [0279] 또 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 탁산; bcr-ab1의 억제제(예를 들면, 글라벡, 다사티니브 및 닐로티니브); EGFR의 억제제(예를 들면, 타르세바 및 이레사); DNA 손상제(예를 들면, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 토포이소머라제 억제제 및 안트라사이클린); 및 항대사물질(예를 들면, AraC 및 5-FU)로부터 선택된다.
- [0280] 또 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 캄프토테신, 독소루비신, 디아루비신, 시스플라틴, 탁술, 탁소테레, 빈크리스틴, 타르세바, MEK 억제제, U0126, KSP 억제제, 보리노스타트, 글리벡, 다사티니브 및 닐로티니브로부터 선택된다.
- [0281] 또 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 Her-2 억제제(예를 들면, 헤르셉틴); HDAC 억제제(예를 들면, 보리노스타트), VEGFR 억제제(예를 들면, 아바스틴), c-KIT 및 FLT-3 억제제(예를 들면, 수니티니브), BRAF 억제제(예를 들면, 바이어의 BAY 43-9006), MEK 억제제(예를 들면, 화이자의 PD0325901); 및 방추체 독(spindle poison)(예를 들면, 에포틸론 및 파클리탁셀 단백질-결합 입자(예를 들면, Abraxane®)로부터 선택된다.
- [0282] 본 발명의 제제와 함께 사용될 수 있는 또 다른 치료법 또는 항암제는 수술, 방사선요법(몇 가지 예를 들어 언급하자면, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법(brachytherapy) 및 전신 방사선 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 개질제(몇 가지 언급하자면, 인터페론, 인터루킨 및 종양 괴저 인자(TNF)), 온열요법 및 한냉요법, 부작용을 약화시키는 제제(예를 들면, 진통제) 및 기타의 승인된 화학요법 약물, 알킬화 약물(메클로레타민, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 이포스파미드), 항대사물질(메토티렉세이트), 퓨린 길항제 및 피리미딘 길항제(6-머캅토피리딘, 5-플루오로우라실, 시타라비, 잼시타빈), 방추체 독(빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀), 포도필로톡신(에토포사이드, 이리노테칸, 토포테칸), 항생제(독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신), 니트로소우레아(카르무스틴, 로무스틴), 무기이온(시스플라틴, 카보플라틴), 효소(아스파라기나제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤라이드, 플루타미드 및 메게스트롤), Gleevec™, 아드리아마이신, 텍사메타손 및 사이클로포스파미드를 포함한다.
- [0283] 본 발명의 화합물은 또한 다음의 치료제와 함께 암을 치료하는데 유용할 수 있다: 아바렐릭스(Plenaxis depot®); 알데스류킨(Prokine®); 알데스류킨(Proleukin®); 알렘투주마브(Campath®); 알리트레티노인(Panretin®); 알로푸리놀(Zyloprim®); 알트레타민(Hexalen®); 아미포스틴(Ethyol®); 아나스트로졸(Arimidex®); 삼산화비스(Trisenox®); 아스파라기나제(Elspar®); 아자시티딘(Vidaza®); 베바쿠지마브(Avastin®); 벡사로텐 캡슐(Targretin®); 벡사로텐 겔(Targretin®); 블레오마이신(Blenoxane®); 보르테조미

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

[0284] 업데이트된 암 치료법의 포괄적인 논의에 대해서는 다음을 참조하며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 인용되어 있다[참조: <http://www.nci.nih.gov/>, a list of the FDA approved oncology drugs at

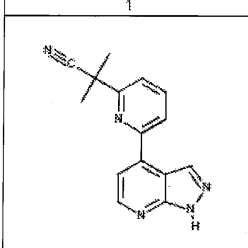
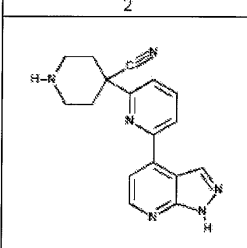
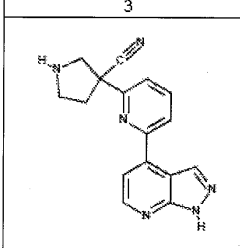
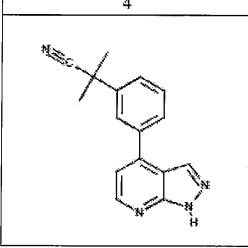
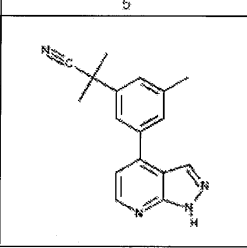
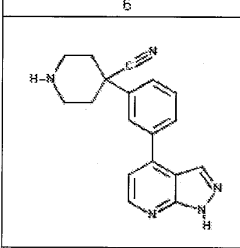
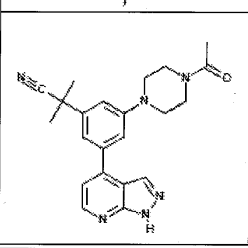
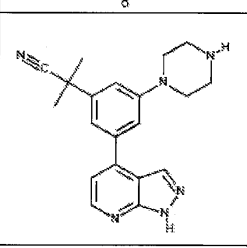
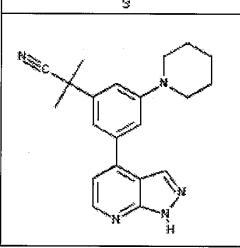
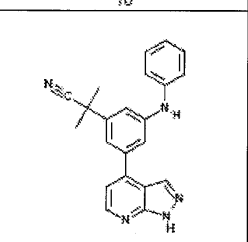
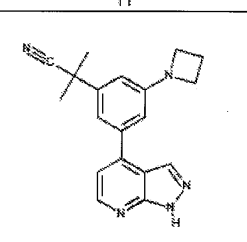
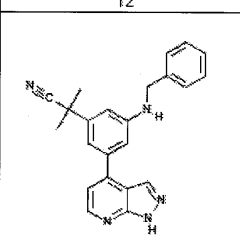
<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, and The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999].

- [0285] 본 발명의 화합물과 또한 병용될 수 있는 제제의 기타의 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: Aricept[®] 및 Exelon[®]과 같은 알츠하이머병 치료제; L-DOPA/카비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 피골라이드, 트리헥세펜딜 및 아만타딘과 같은 파킨슨병 치료제; 베타 인터페론(예를 들면, Avonex[®] 및 Rebif[®]), Copaxone[®] 및 미톡산트론과 같은 다발성 경화증(MS) 치료제; 알부테롤 및 Singulair[®]와 같은 천식 치료제; 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘 및 할로페리돌과 같은 정신분열증 치료제; 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설과살라진과 같은 항염증제; 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설과살라진과 같은 면역조절 및 면역억제제; 아세틸콜린스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 틸루졸 및 항파킨슨제와 같은 항신경 인자; 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴과 같은 심혈관 질환 치료제; 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항바이러스제와 같은 간 질환 치료제; 코르티코스테로이드, 백혈병 치료제 및 성장 인자와 같은 혈액 질환 치료제; 및 감마 글로불린과 같은 면역결핍 질환 치료제.
- [0286] 단백질 키나제의 억제제로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 생물학적 샘플에서 유용하다. 본 발명의 하나의 측면은 생물학적 샘플을 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉 시킴을 포함하여, 생물학적 샘플에서 단백질 키나제 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양액 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 눈물 또는 기타의 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 시험관내 또는 생체의 샘플을 의미한다.
- [0287] 생물학적 샘플에서의 단백질 키나제 활성의 억제는 당해 기술분야의 숙련가들에게 널리 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 수혈, 기관-이식 및 생물학적 표본 저장을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0288] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 및 병리학적인 현상에 있어서의 단백질 키나제의 연구; 이러한 단백질 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호 전달 경로의 연구; 및 신규한 단백질 키나제 억제제의 비교 평가에 관한 것이다. 이러한 용도의 예는 효소 분석 및 세포계 분석과 같은 생물학적 분석을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0289] 단백질 키나제 억제제로서의 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 분석할 수 있다. 시험관내 분석은 키나제 활성 또는 활성화된 키나제의 ATPase 활성의 억제를 측정하는 분석을 포함한다. 대안적인 시험관내 분석은 억제제가 단백질 키나제에 결합하는 능력을 정량하며, 결합 전에 억제제를 방사선표지하고, 억제제/키나제 복합체를 분리하며, 방사표지된 결합물의 양을 측정함으로써 또는 신규한 억제제를 공지된 방사리간드에 결합된 키나제와 함께 항온처리하는 경쟁 실험을 실시함으로써 측정할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건은 아래 실시예에 기재되어 있다.
- [0290] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물과 단백질 키나제를 접촉시킴으로써 효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0291] 약어
- [0292] 다음의 약어들이 사용된다:
- [0293] DMSO 디메틸 설펍사이드
- [0294] TCA 트리클로로아세트산
- [0295] ATP 아데노신 트리포스페이트
- [0296] BSA 소 혈청 알부민
- [0297] DTT 디티오프레이트
- [0298] MOPS 4-모르폴린프로판설포산
- [0299] NMR 핵자기 공명

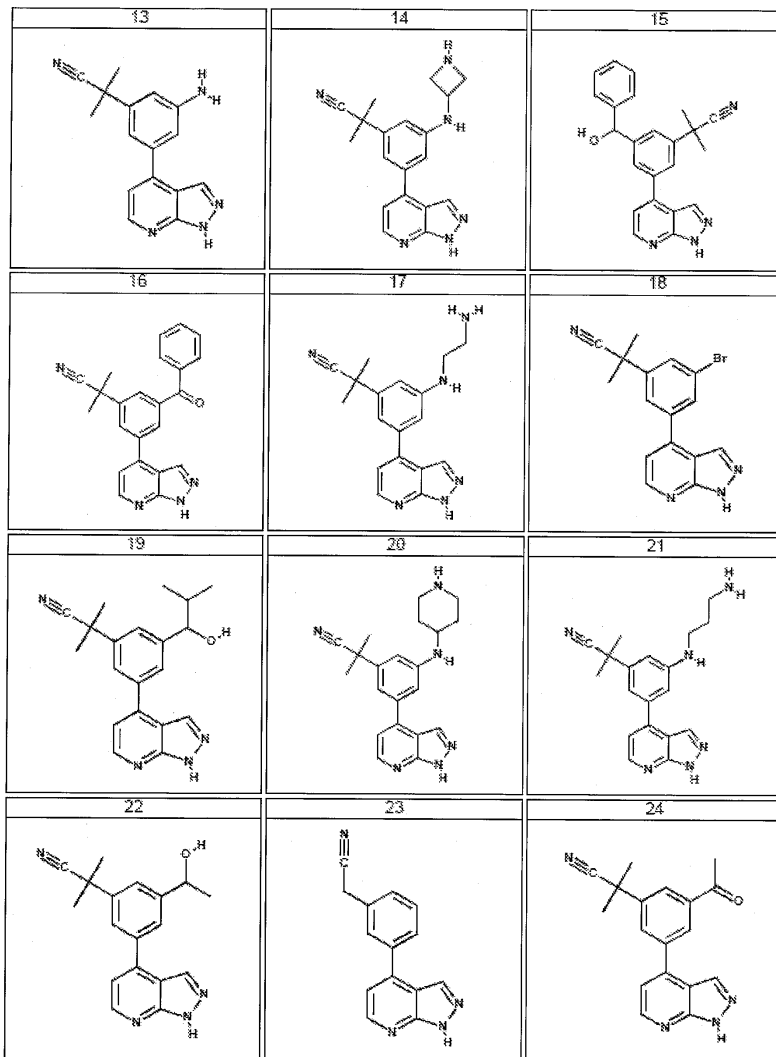
- [0300] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0301] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광법
- [0302] TLC 박층 크로마토그래피
- [0303] R_t 체류 시간

[0304] 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물이 표 1에 나타나 있다.

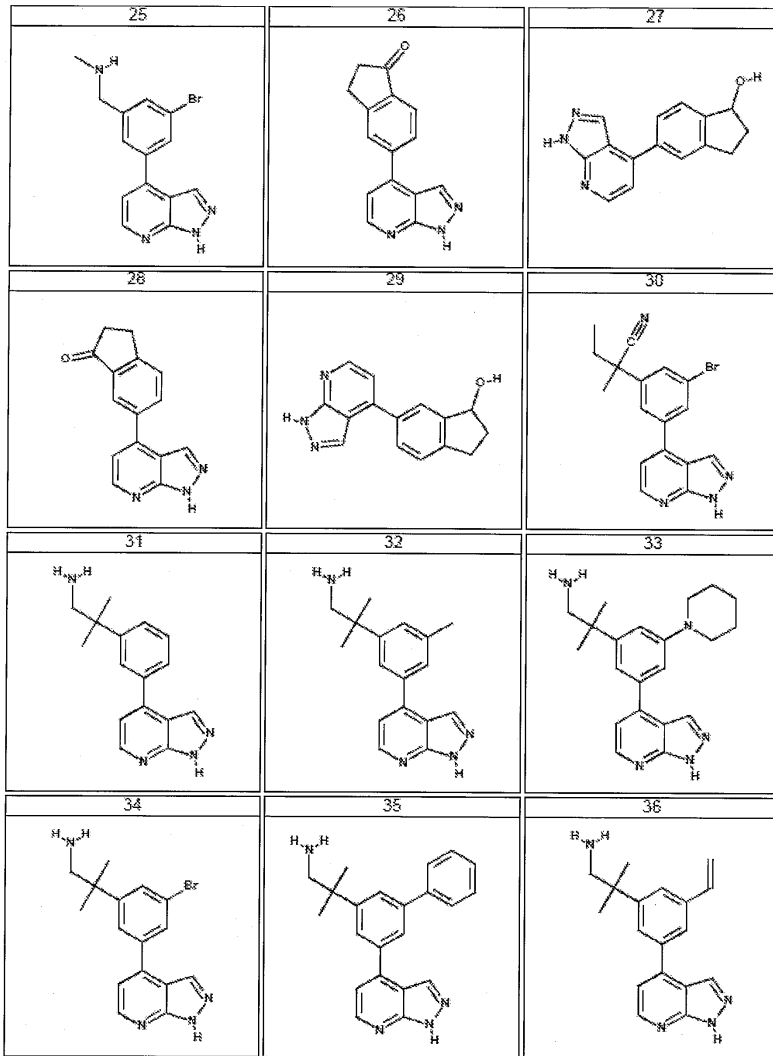
표 1

1 	2 	3 
4 	5 	6 
7 	8 	9 
10 	11 	12 

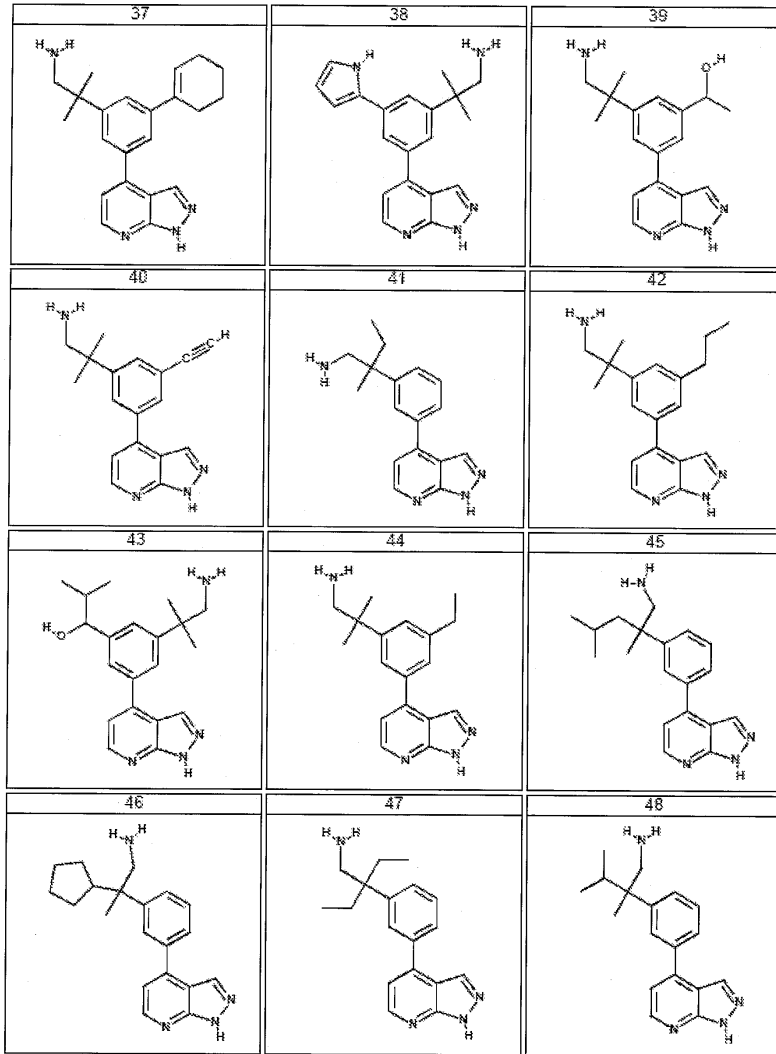
[0305]



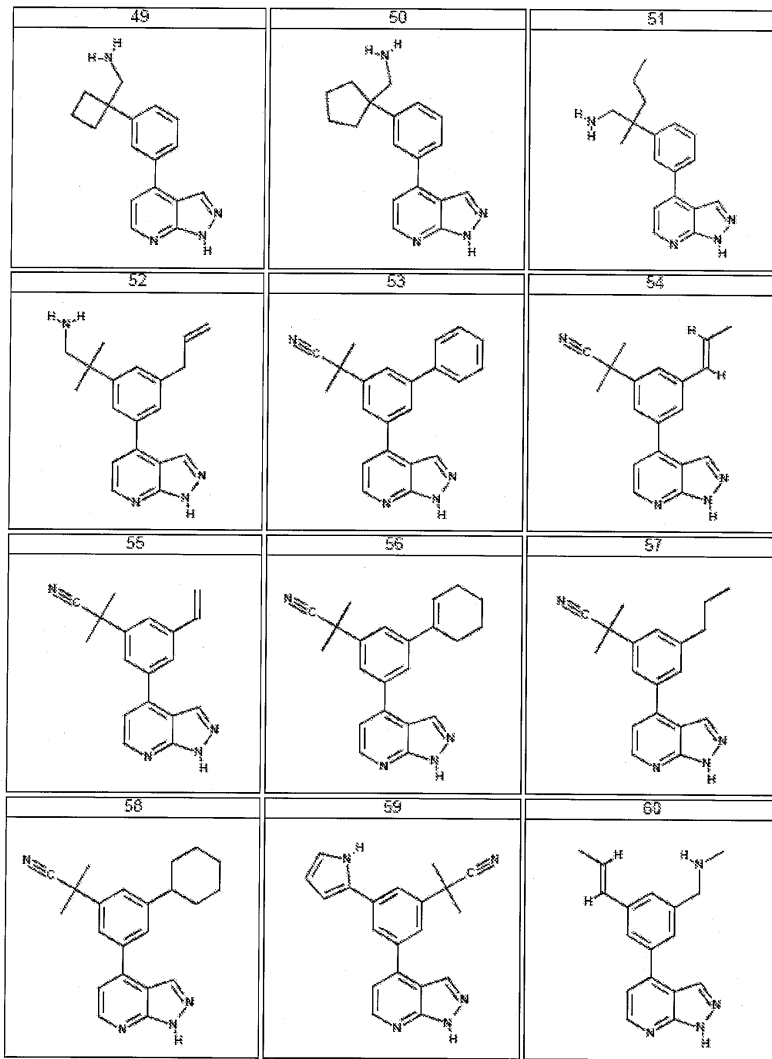
[0306]



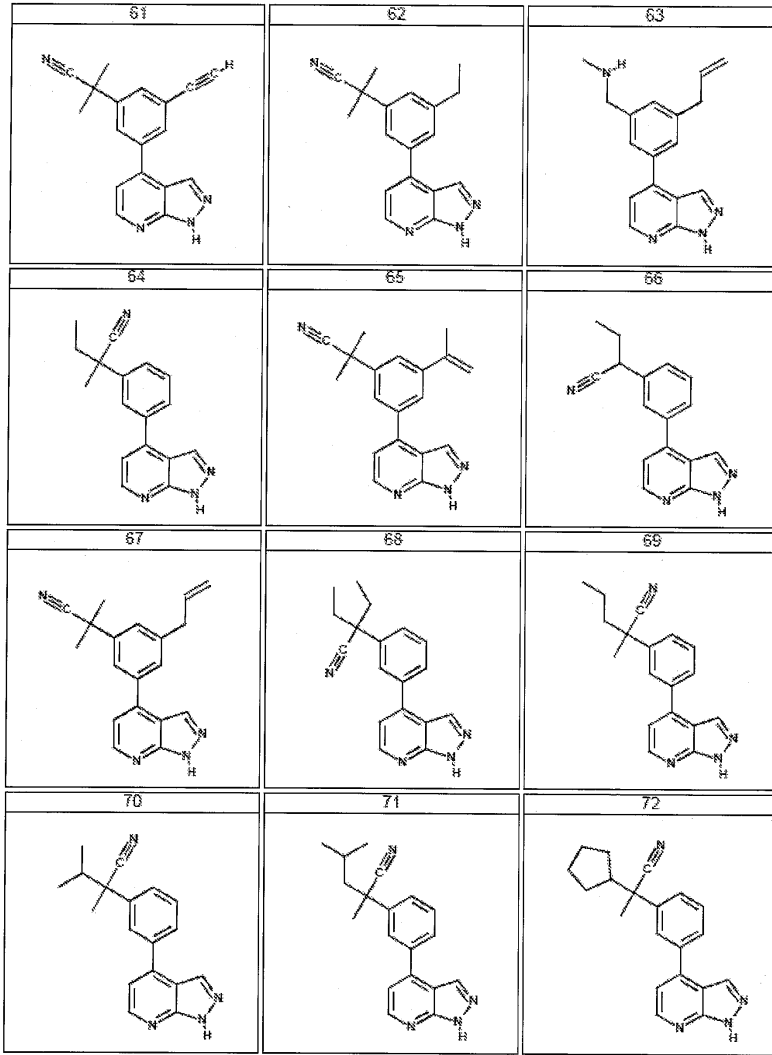
[0307]



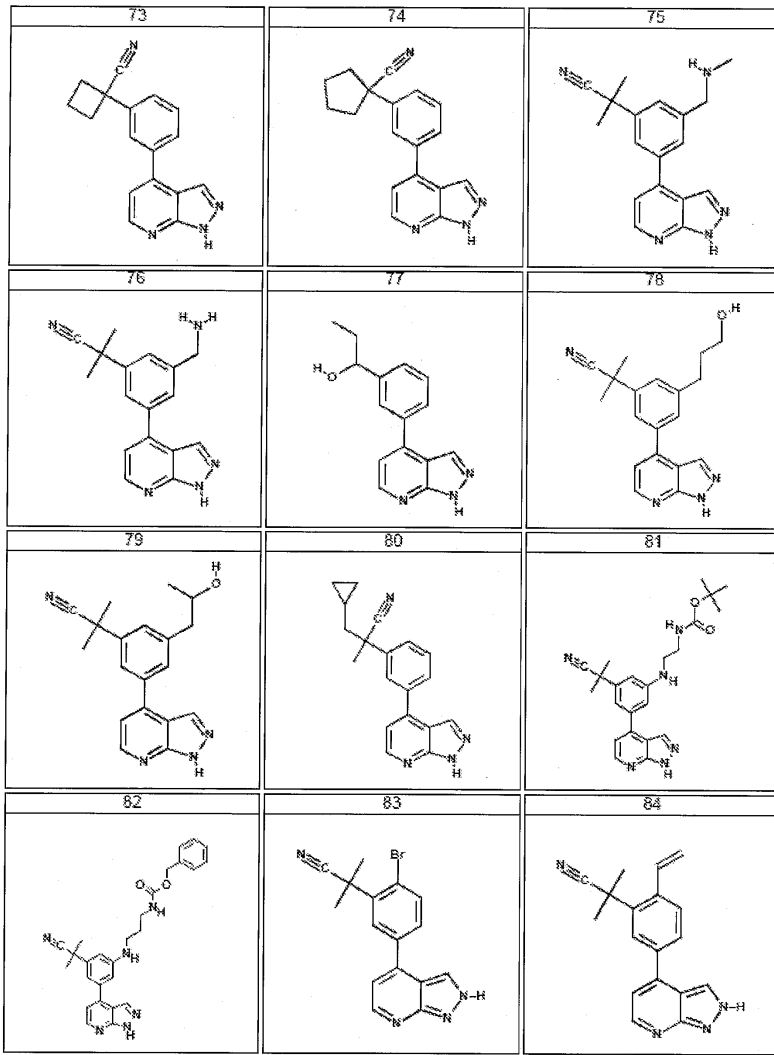
[0308]



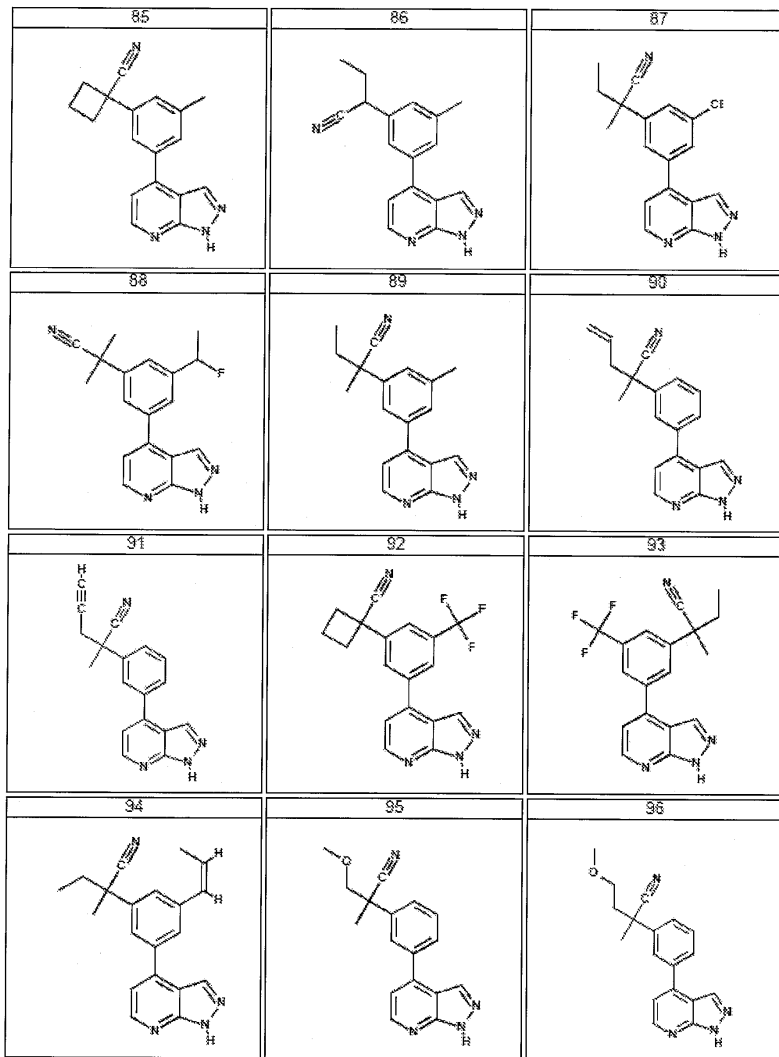
[0309]



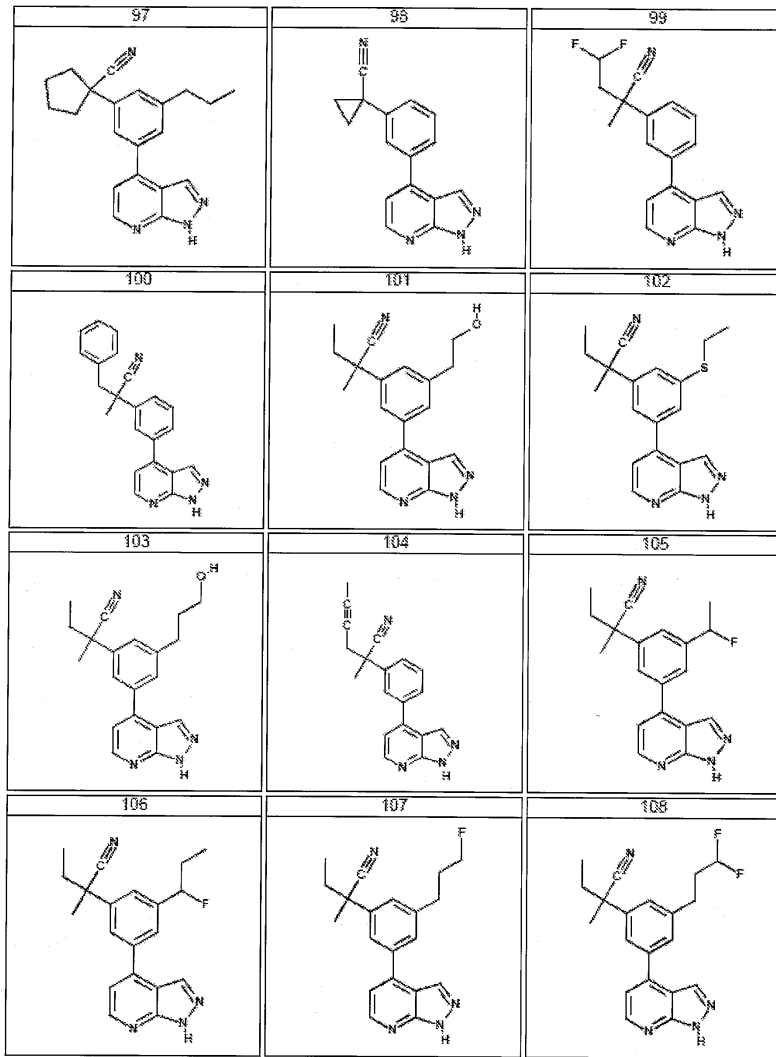
[0310]



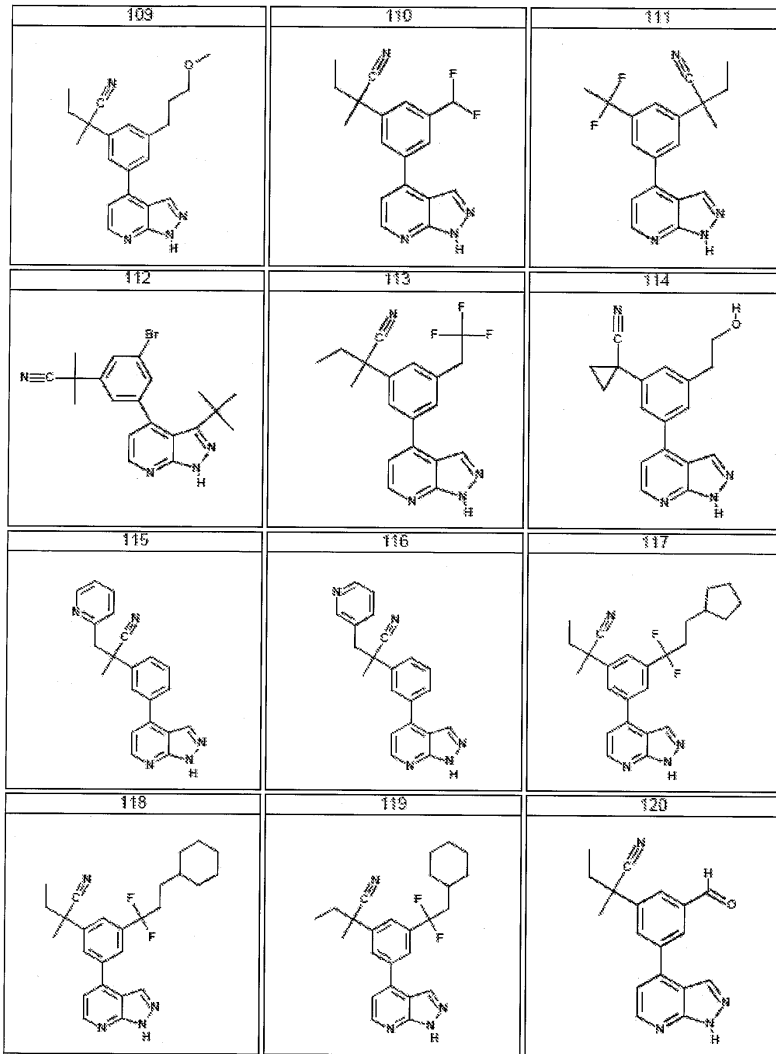
[0311]



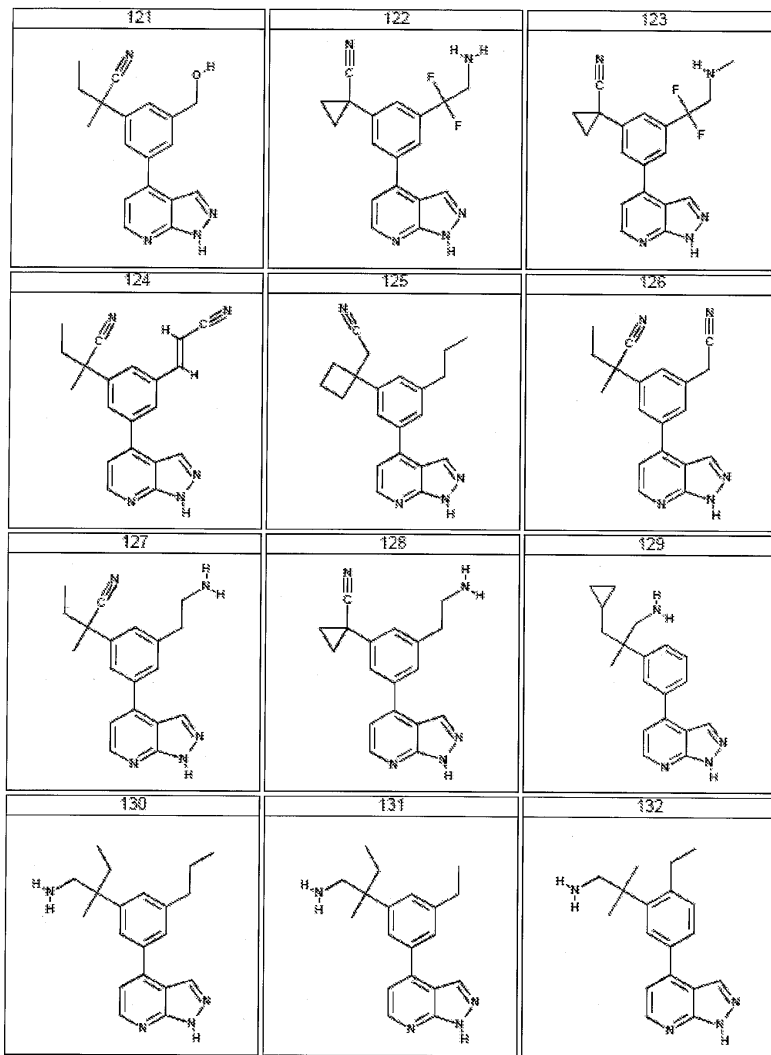
[0312]



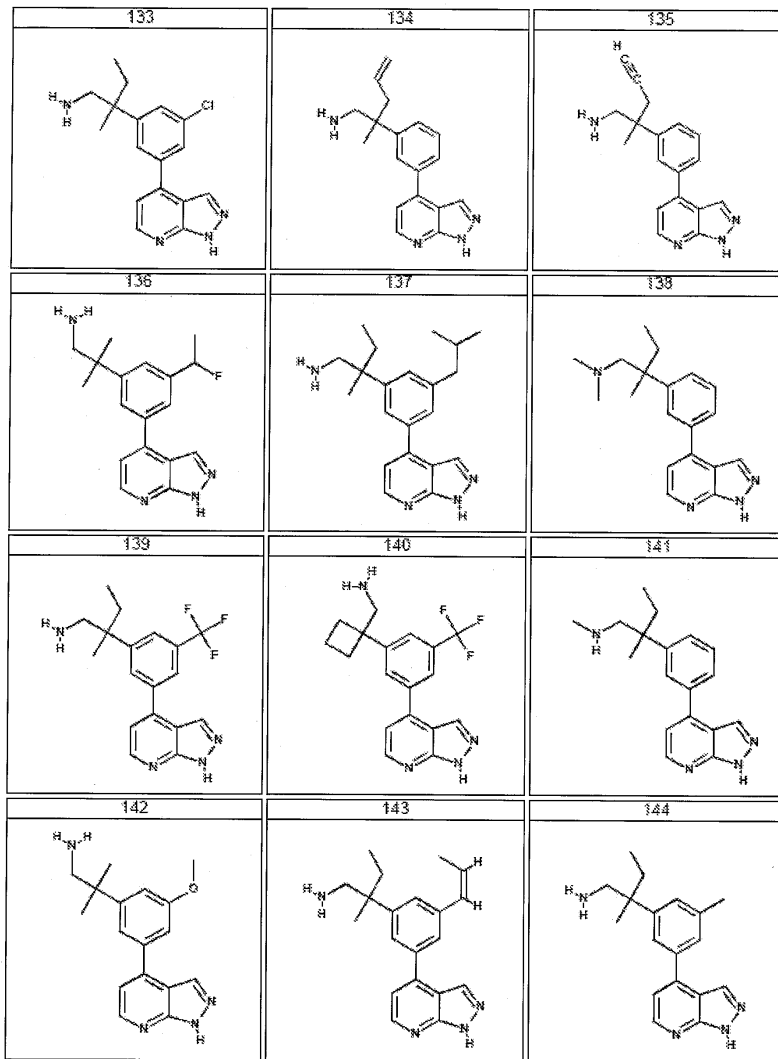
[0313]



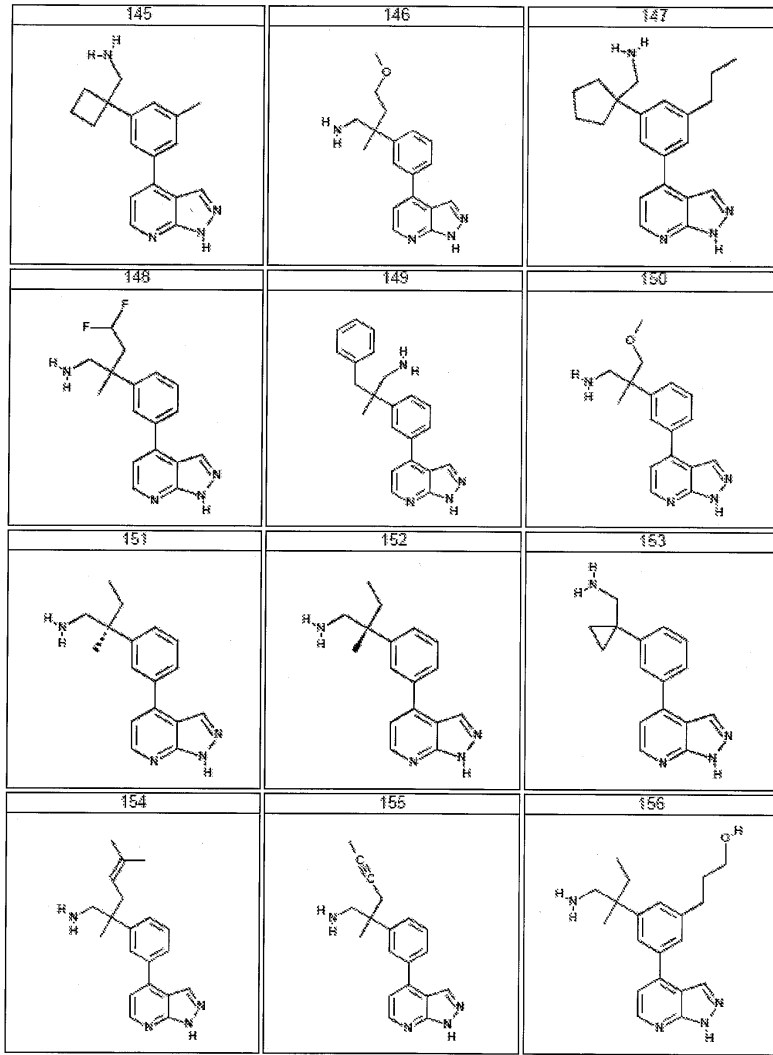
[0314]



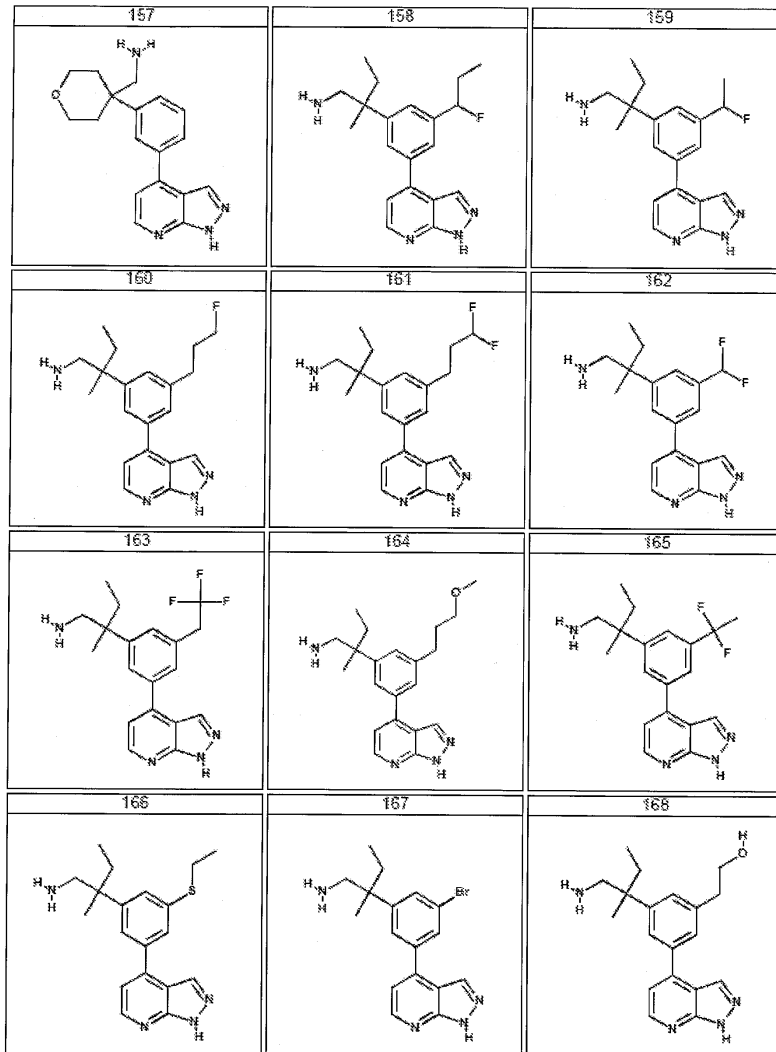
[0315]



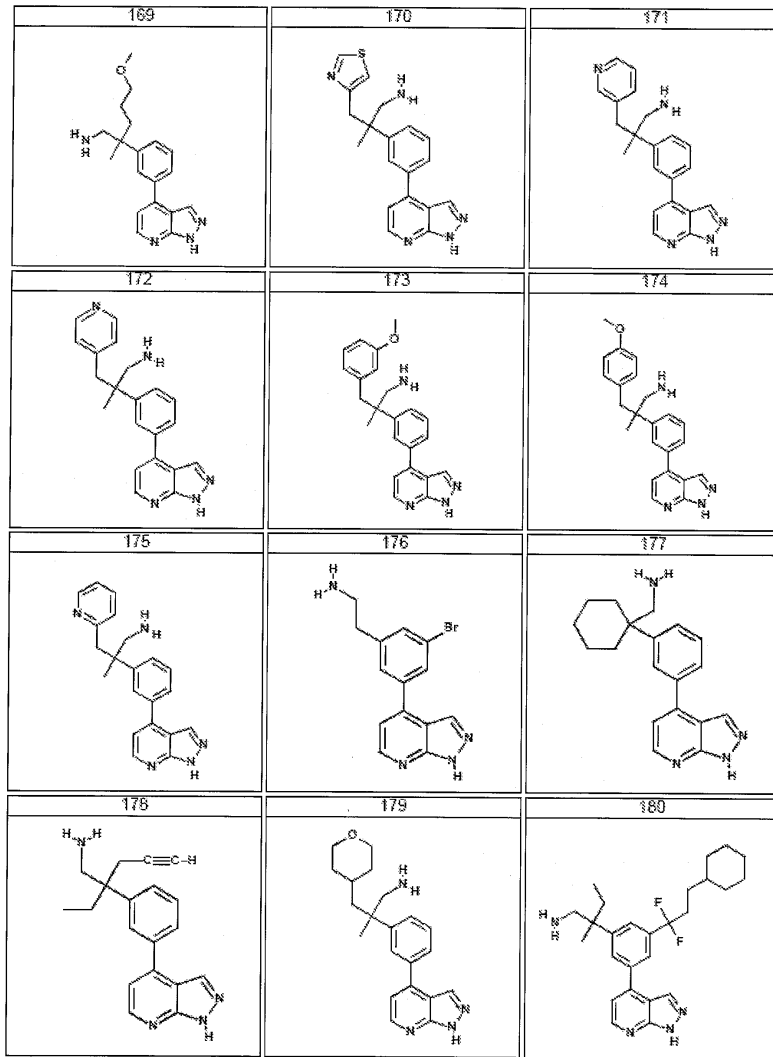
[0316]



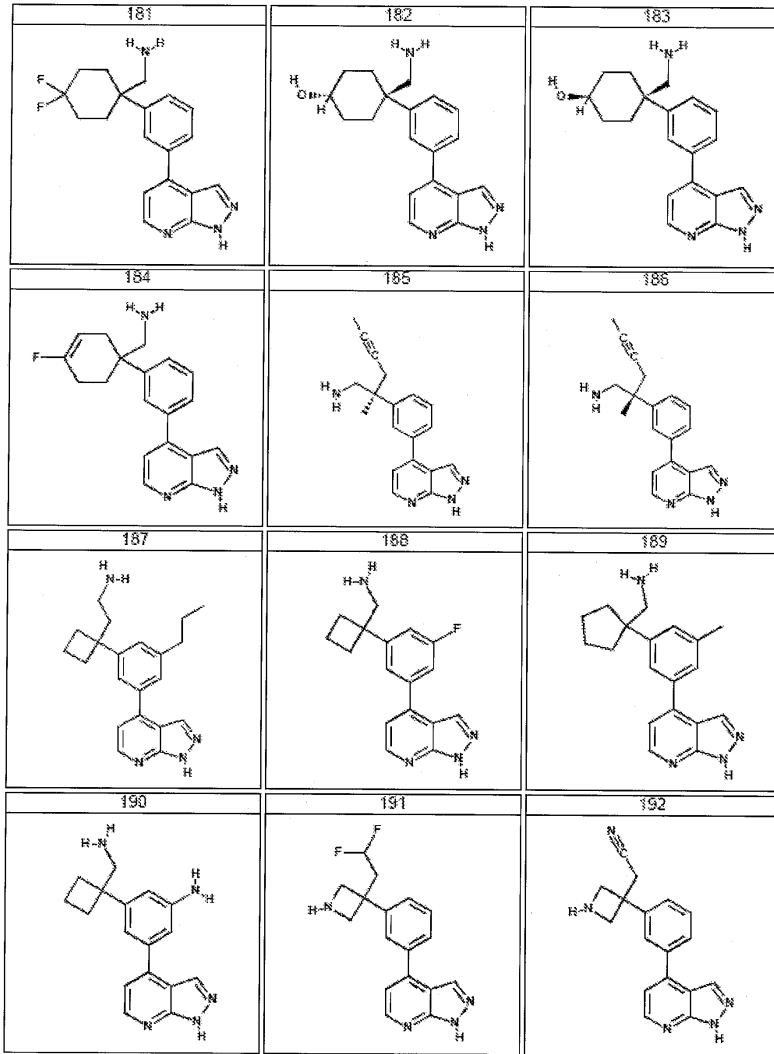
[0317]



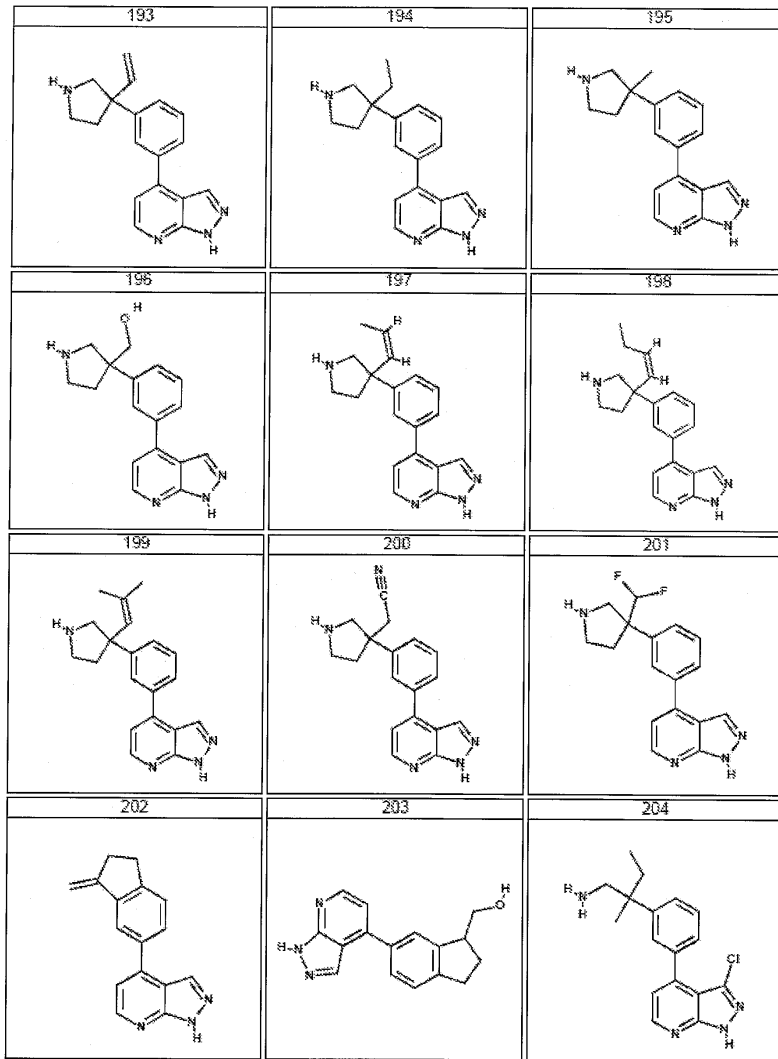
[0318]



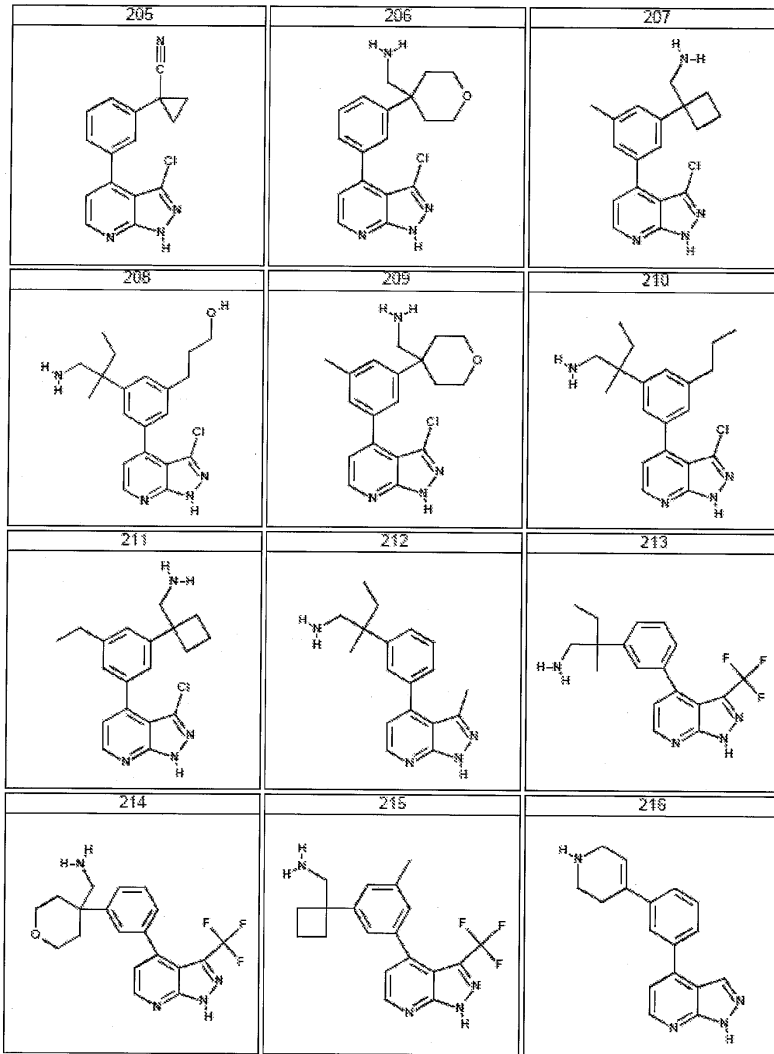
[0319]



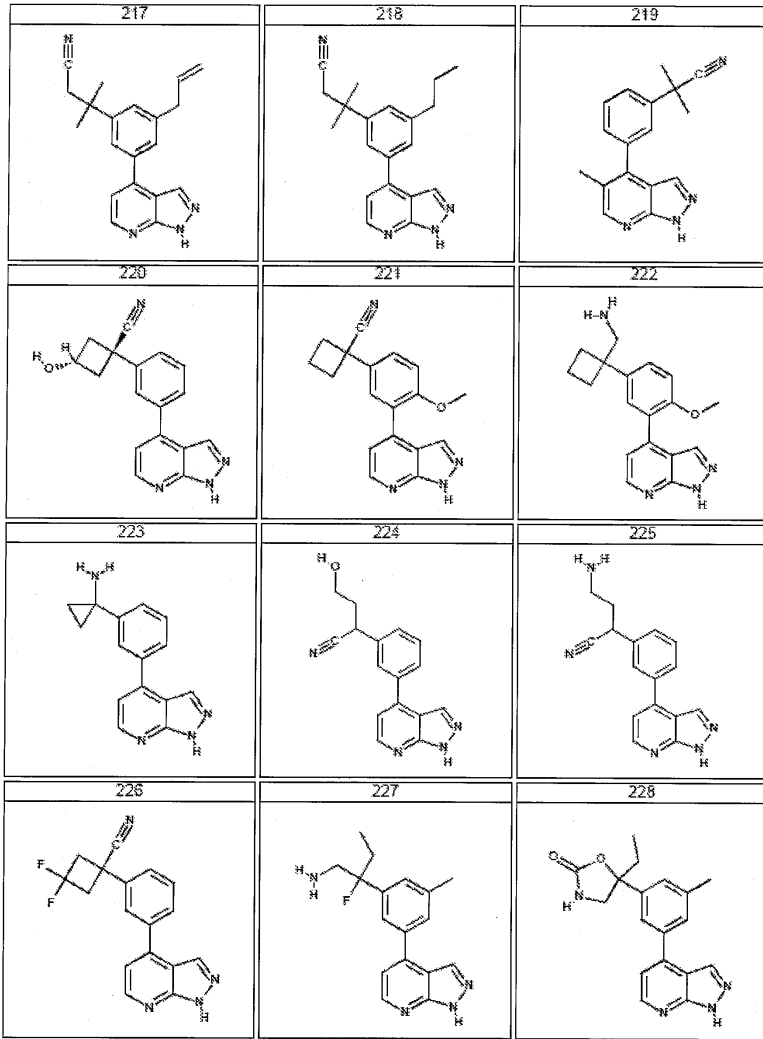
[0320]



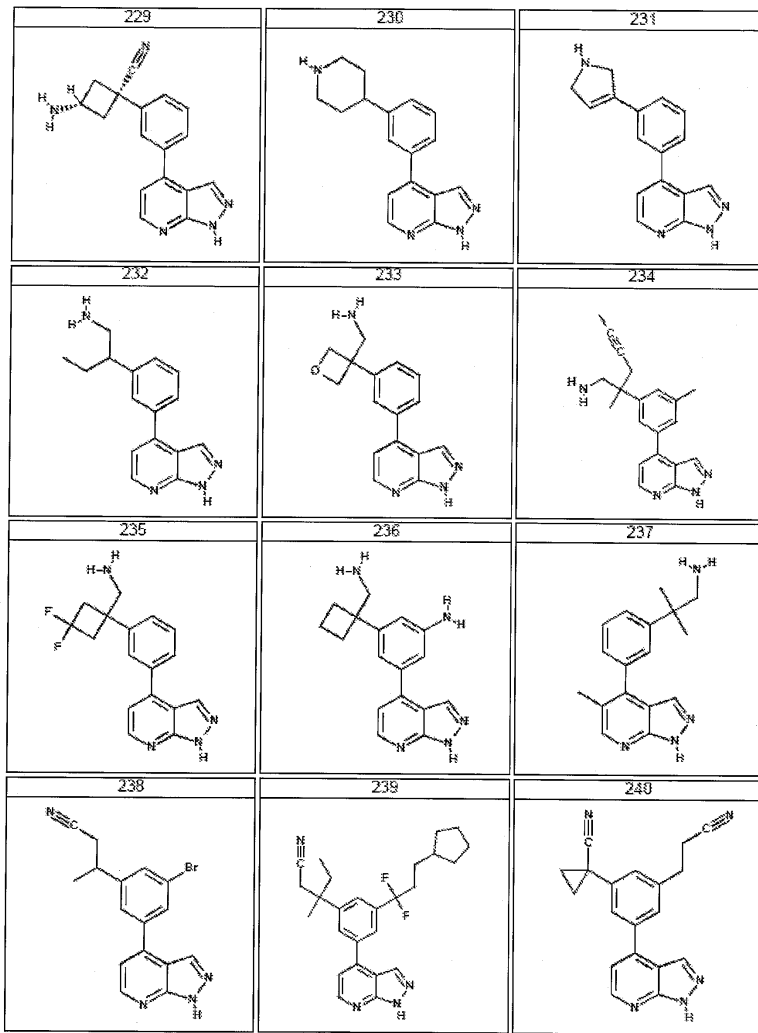
[0321]



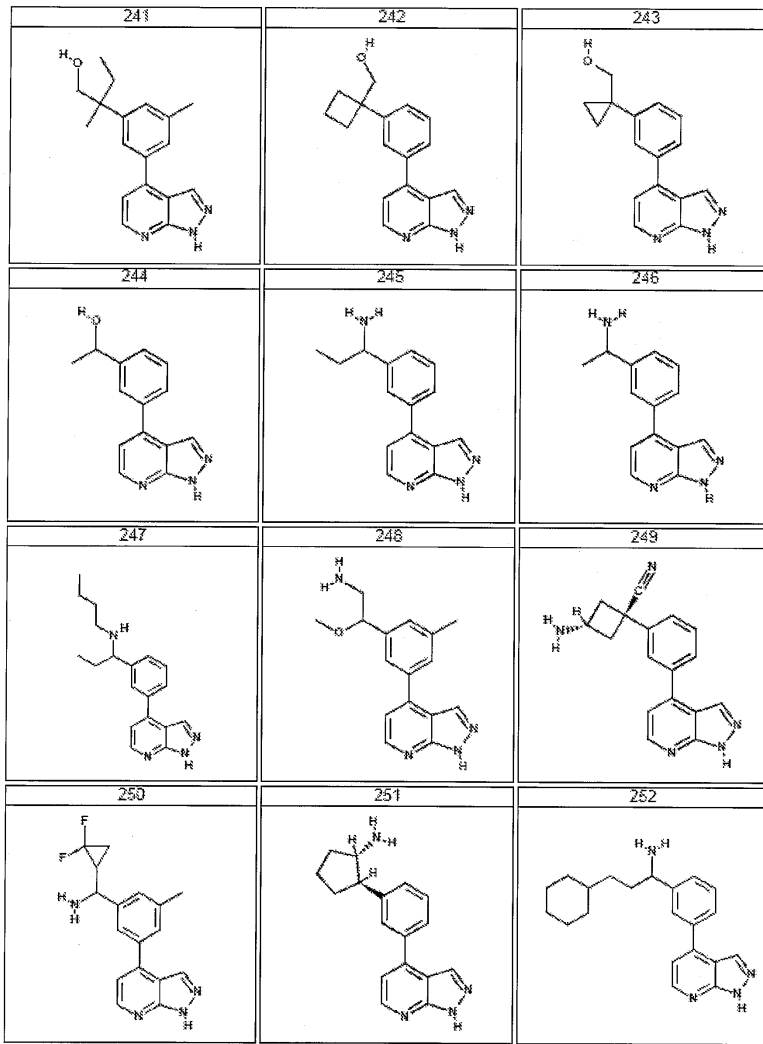
[0322]



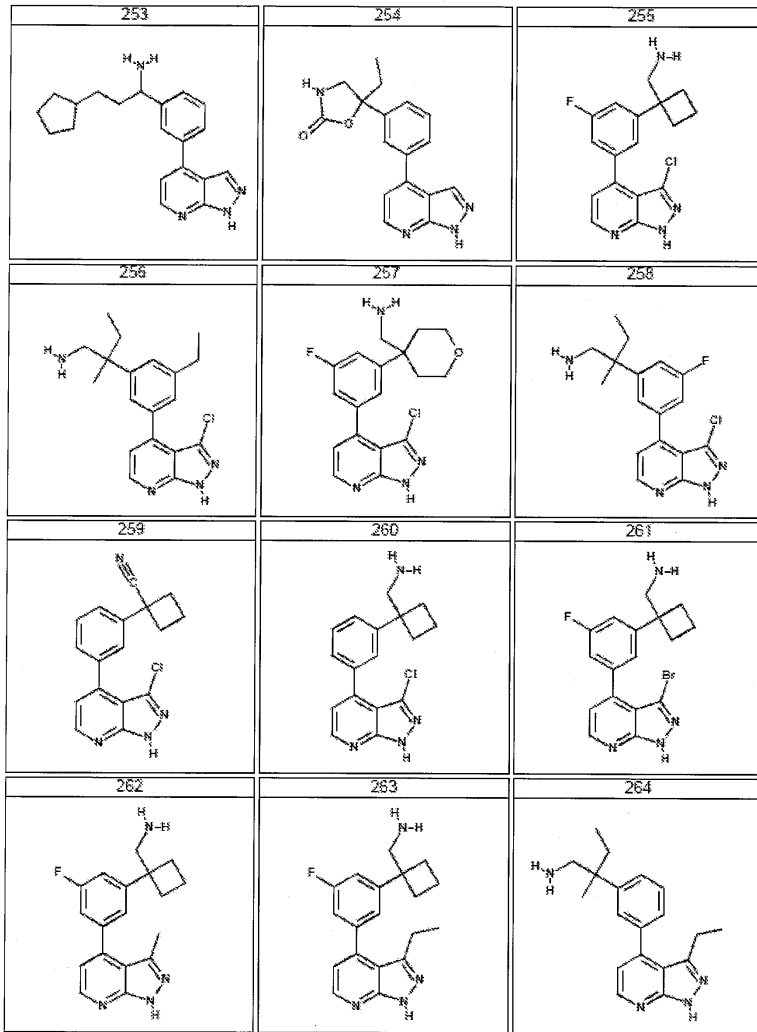
[0323]



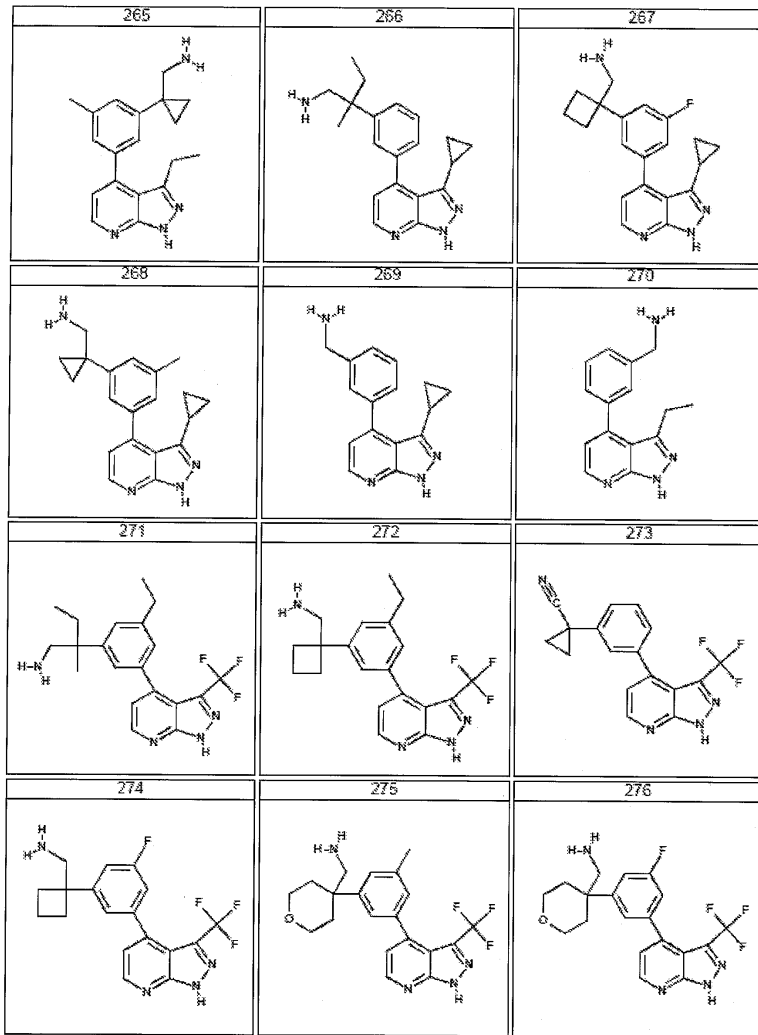
[0324]



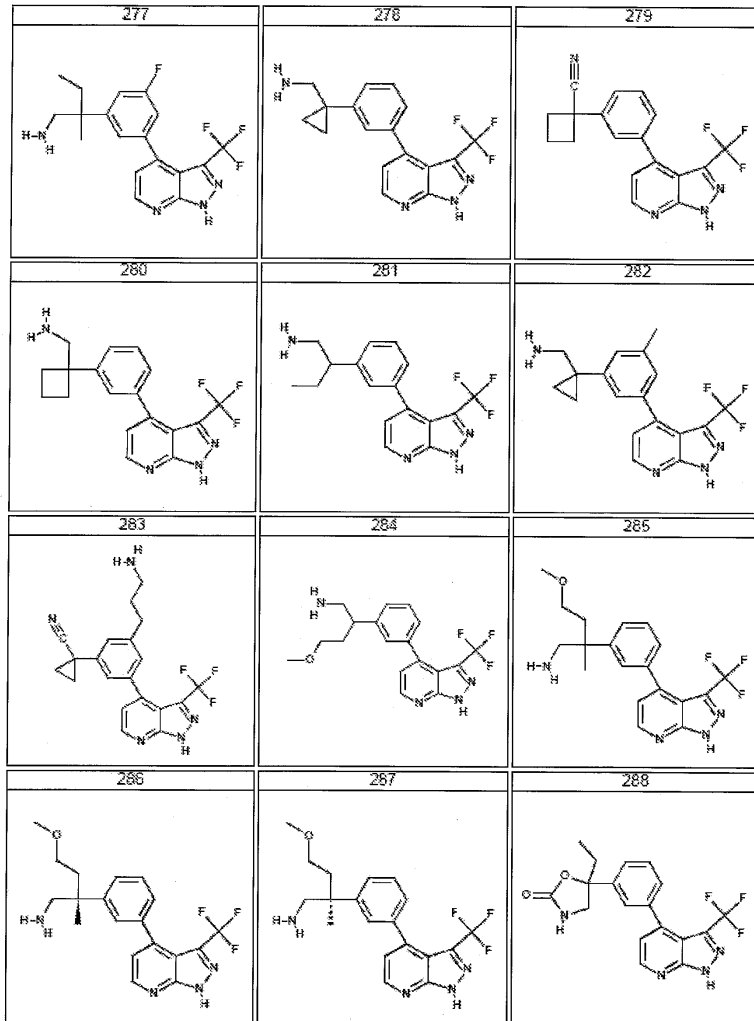
[0325]



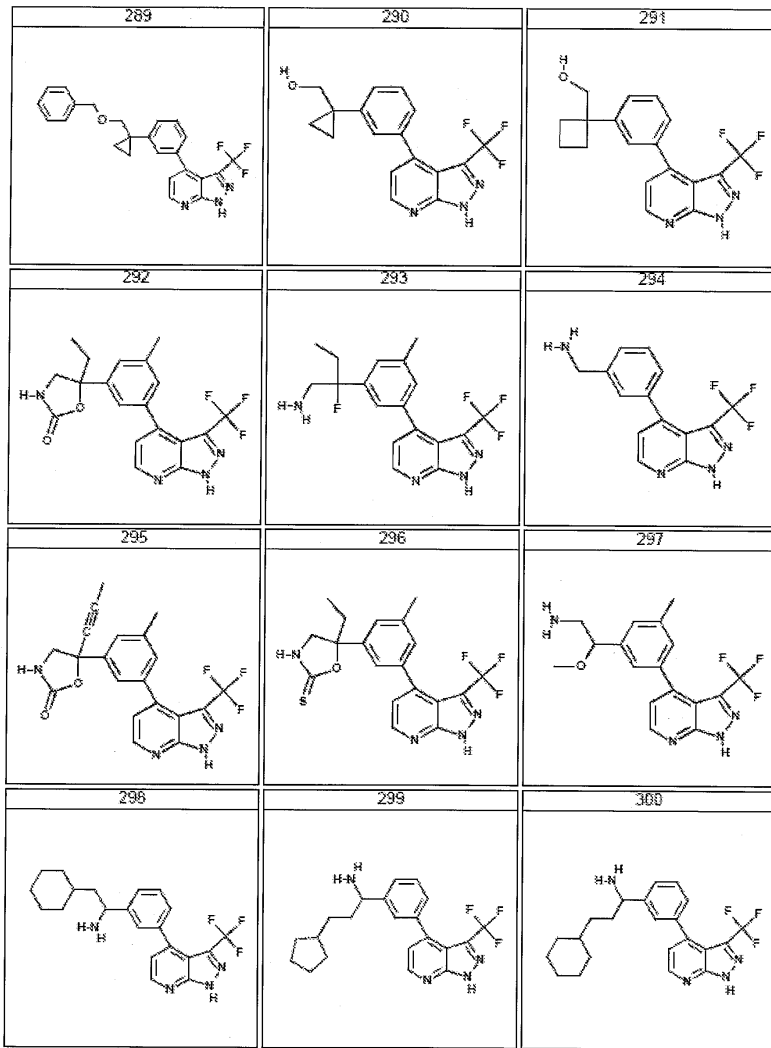
[0326]



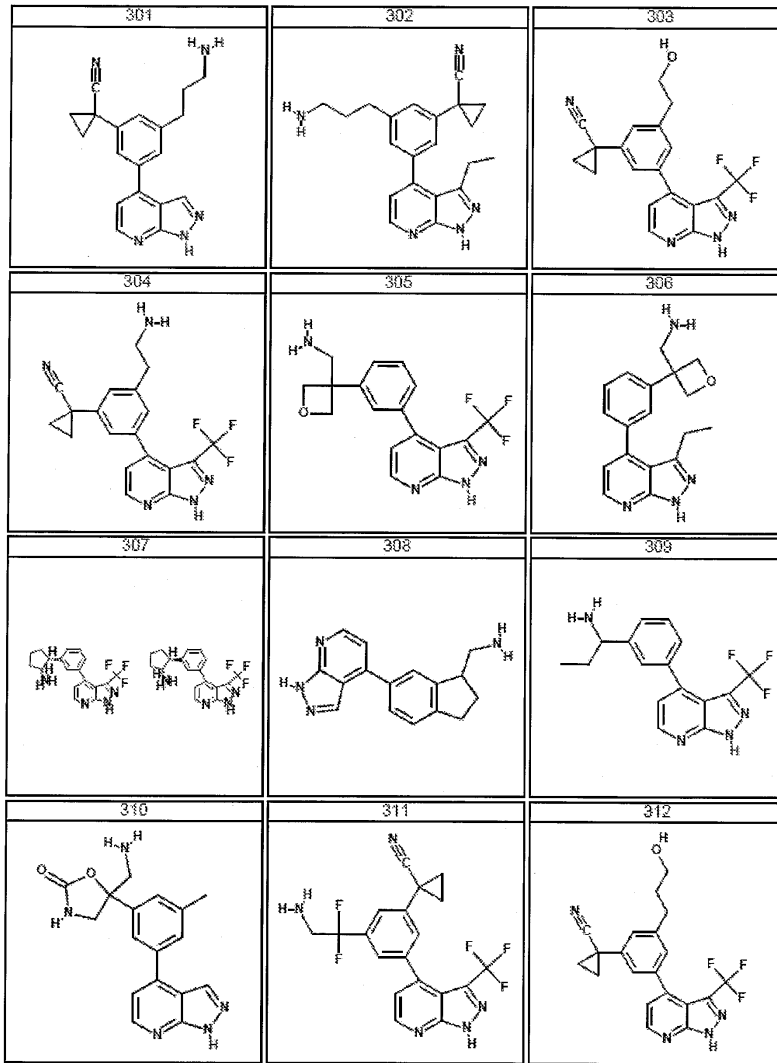
[0327]



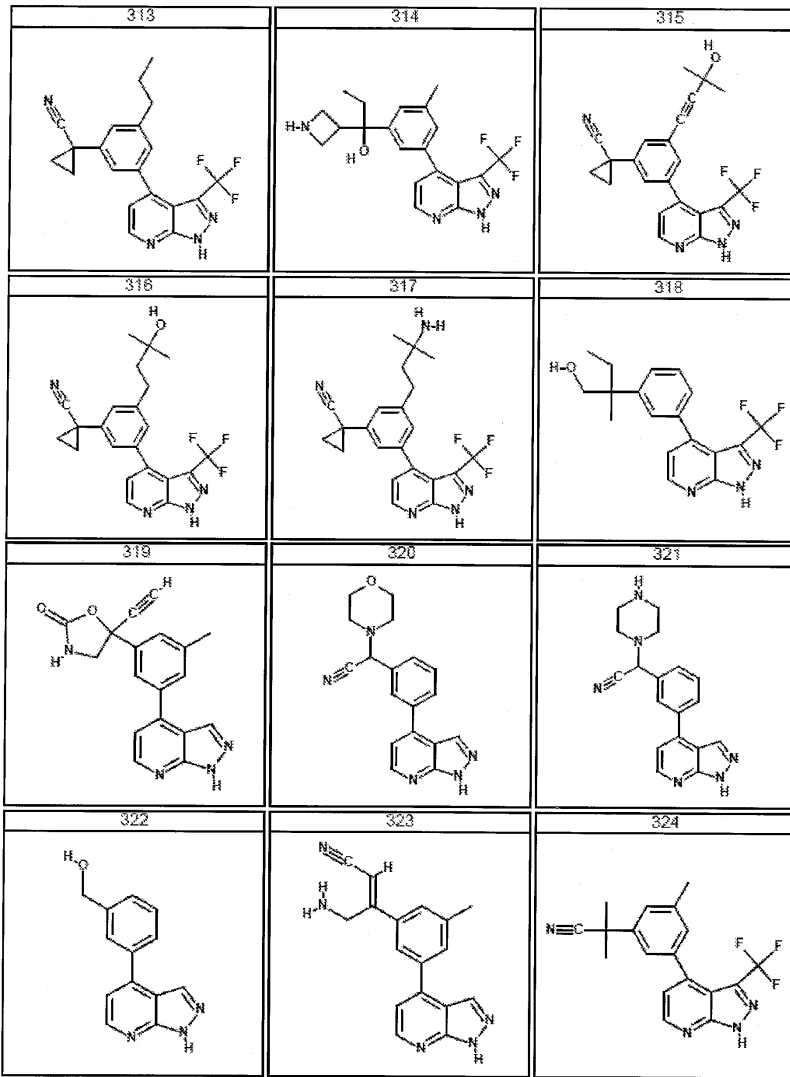
[0328]



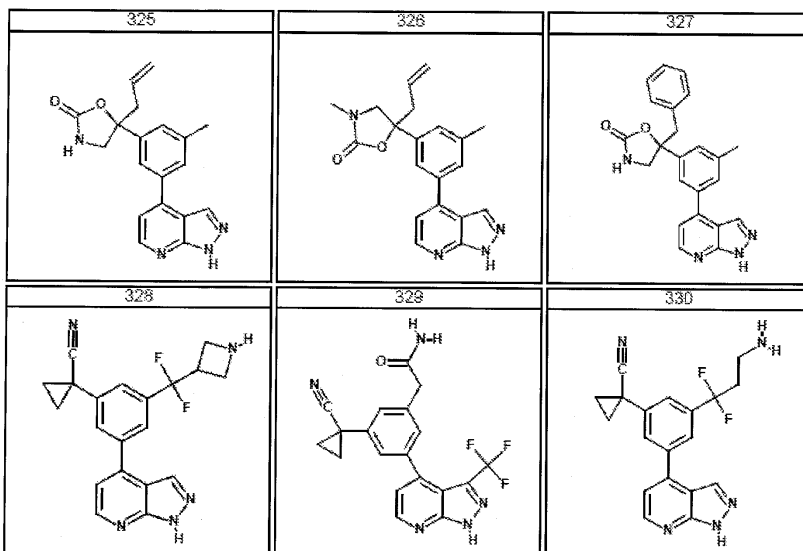
[0329]



[0330]



[0331]



[0332]

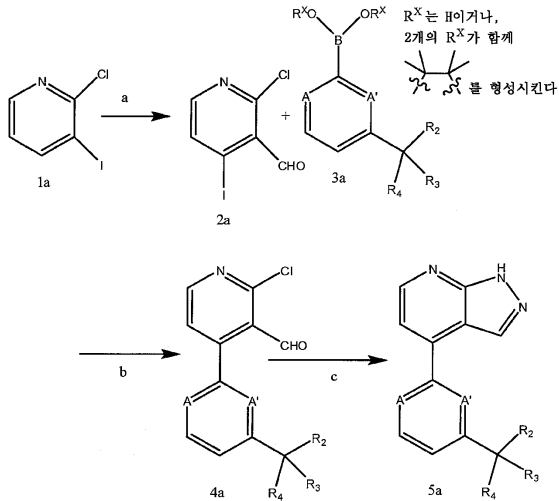
[0333]

몇몇 양태에서, 본원에서 사용되는 변수들, 예를 들면, A, A', B, R₁, T₁, Q₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, J_{T1}, J_{Q1}, R⁺, R⁺⁺, R', R[^], R^{''}, R 및 R^{*}는 표 1에 정의된 바와 같다.

[0334] 일반적인 합성방법

[0335] 본 발명의 화합물은 당해 기술분야의 통상의 숙련가들에게 일반적으로 공지된 단계들을 사용하여 명세서에 비추어 제조할 수 있다. 이들 화합물은 LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광법), HPLC 및 NMR(핵 자기 공명)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 공지된 방법으로 분석할 수 있다. 아래에 나타낸 구체적인 조건은 단지 예일 뿐이며, 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 조건의 범위를 제한하기 위한 것은 아님을 이해해야 한다. 대신, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 당해 명세서에 비추어 당업계의 숙련가들에게 자명한 조건을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 다음 반응식에서 모든 변수는 본원에 정의된 바와 같다. 일반적인 반응식:

[0336] [반응식 1]

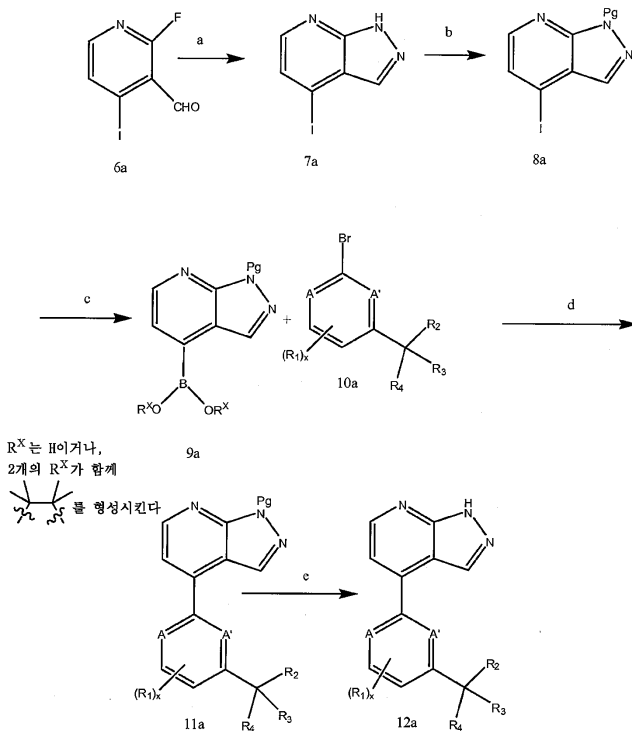


[0337]

[0338] 시약 및 조건: a) i) LDA, THF; ii) 에틸 포르메이트; b) Pd(OAc)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, 환류; c) N₂H₄, 160°C, 마이크로파.

[0339] 위의 반응식 1은 A, A', R₂, R₃ 및 R₄가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₁, R₅ 및 R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_n로 치환된 환 B가 -CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 화합물 1a의 지시된 오르토-리튬화에 이은 에틸 포르메이트와의 반응에 의해 제조된 중간체 2a를 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응(Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction)시켜 유도체 4a를 수득한다. 하이드라진의 존재하에 폐혼시켜 화학식 5a의 화합물을 수득한다.

[0340] [반응식 2]

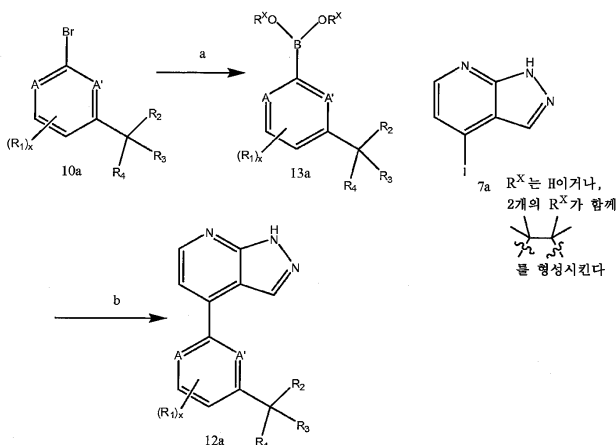


[0341]

[0342] 시약 및 조건: a) N₂H₄, THF, 90 °C; b) NaH, PgCl, DMF; c) K₂CO₃, [B(OR⁷)₂]₂, Pd(dppf)₂Cl₂.DCM, 디옥산, 120 °C; d) Na₂CO₃, Pd[P(^tBu)₃]₂ 디옥산; e) 탈보호 조건.

[0343] 위의 반응식 2는 x, A, A', R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 기재하고 있다(R₅ 및 R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_y로 치환된 환 B가 -CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 화합물 6a를 하이드라진의 존재하에 폐환시켜 중간체 7a를 수득한다. 적합한 보호 그룹(예를 들면, 토실, 트리틸, Sem)을 도입한 다음 요오도 유도체 8a를 보론화시켜 화합물 9a를 수득한다. 중간체 9a를 브로모 유도체 10a[화합물 10a에 대한 출발 물질은 일반적으로 시판되거나, 당해 기술분야에 널리 공지된 반응(예를 들면, Knochel, Buchwald)에 의해 제조할 수 있다]와 스크리 커플링시켜 화합물 11a를 수득하며, 이것을 당해 기술분야에 널리 공지된 조건을 사용하여 탈보호시킨 후 본 발명의 화합물 12a를 수득한다.

[0344] [반응식 3]



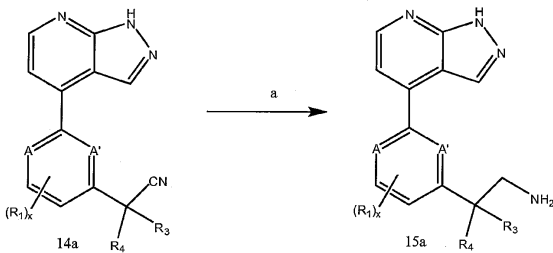
[0345]

[0346] 시약 및 조건: a) K₂CO₃, [B(OR⁷)₂]₂, Pd(dppf)₂Cl₂.DCM, DME, 100 °C; b) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, m과 조사, 150

℃.

[0347] 위의 반응식 3은 x, A, A', R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 일반적인 합성 경로를 기재한다(R₅ 및 R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_y로 치환된 환 B가 CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 화합물 10a를 위한 출발 물질은 시판되거나, 당해 기술분야에 널리 공지된 반응(예를 들면, Knoche1, Buchwald)에 의해 제조할 수 있다. 유도체 10a를 보론화 시킨 다음 중간체 7a와 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응시켜 본 발명의 화합물 12a를 수득한다.

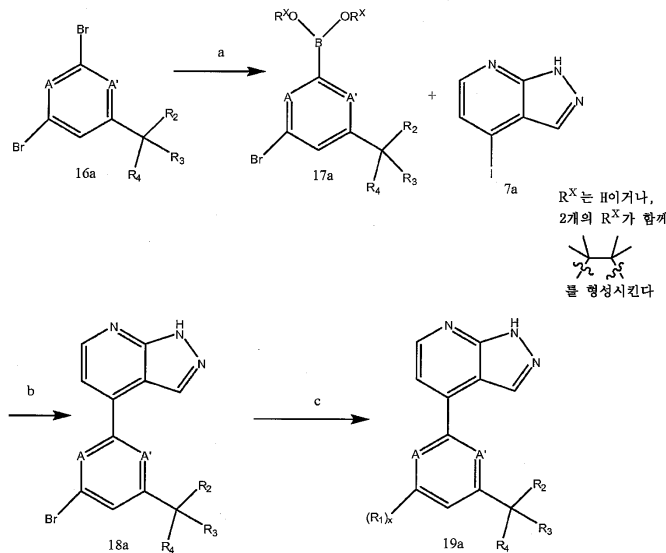
[0348] [반응식 4]



[0349] 시약 및 조건: a) LiAlH₄, THF.

[0351] 위의 반응식 4는 x, A, A', R₁, R₃ 및 R₄가 본원에 기재된 바와 같고, R₂가 CH₂NH₂인 화학식 I, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₅ 및 R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_y로 치환된 환 B가 CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 본 발명의 화합물 15a는 당해 기술분야에 널리 공지된 조건을 사용하여 시아노 관능기의 환원에 의해 제조할 수 있다.

[0352] [반응식 5]

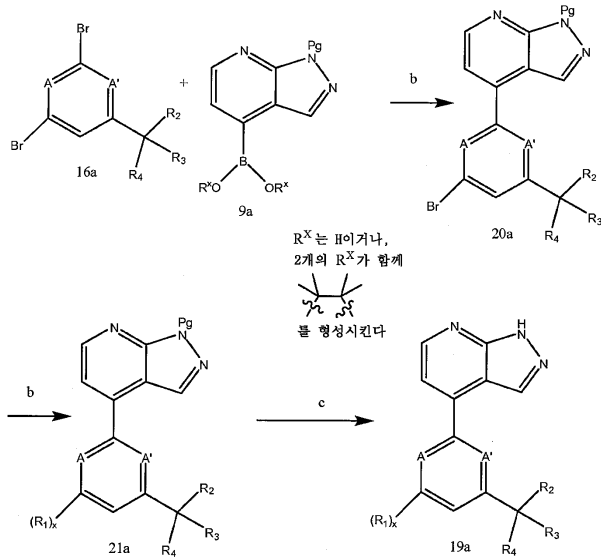


[0353] 시약 및 조건: a) B(OR⁷)₂(OMe), ⁱPrMgCLLiCl, THF, -20℃; b) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, m과 조사, 150℃; c) R¹B(OH)₂, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, m과 조사, 150℃.

[0355] 위의 반응식 5는 x, A, A', R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₅ 및 R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_y로 치환된 환 B가 CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 화합물 16a의 보론화에 의해 수득된 유도체 17a를 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응시켜 화학식 18a의 화합물을 형성한다. 당해 기술분야에 널리 공지된 반응(예를

들면, Knochel 또는 스즈키-미야우라)에 의해 R¹ 치환체를 도입한 후, 본 발명의 화합물 19a를 획득하였다.

[0356] [반응식 6]

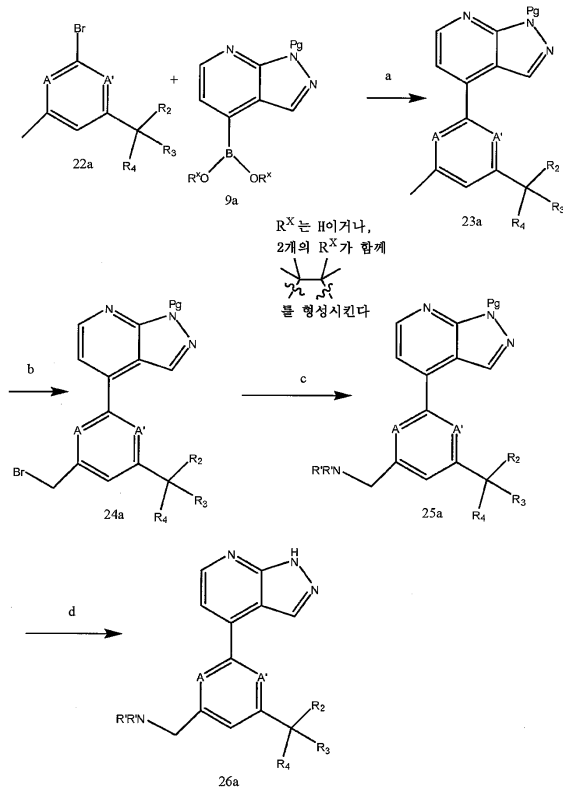


[0357]

[0358] 시약 및 조건: a) Pd(AcO)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, 환류; b) R¹B(OH)₂, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, m과 조사, 150°C; c) 탈보호 조건.

[0359] 위의 반응식 6은 x, A, A', R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₅ 및 R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_y로 치환된 환 B가 CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 중간체 9a를 디브로모 유도체 16a와 스즈키 커플링시켜 화합물 20a를 획득한다. R¹ 치환체는 당해 기술분야에 널리 공지된 가교-커플링 반응(예를 들면, 스즈키-미야우라 또는 소노가시라)에 의해 도입할 수 있다. 중간체 21a를 탈보호시킨 후 본 발명의 화합물 19a가 최종적으로 획득되었다.

[0360] [반응식 7]

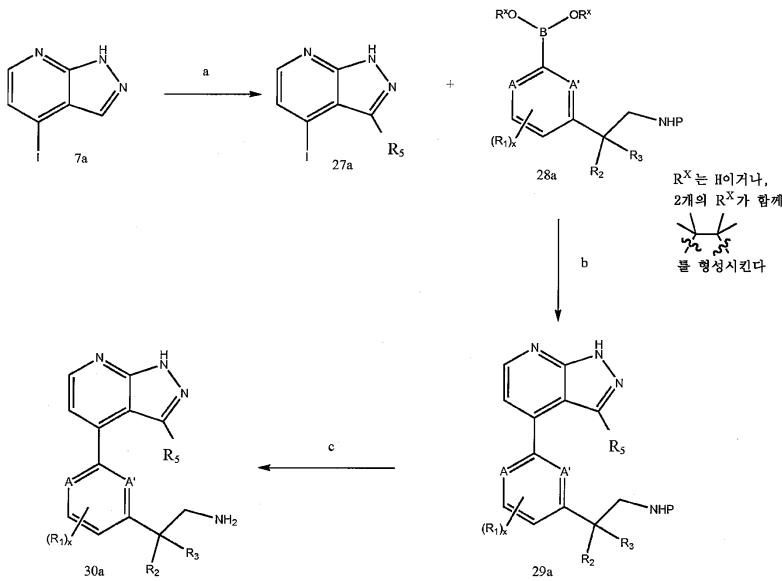


[0361]

[0362] 시약 및 조건: a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(\text{o-tol})_3$, K_2CO_3 , THF, 환류; b) 라디칼 조건하에서의 브롬화; c) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NH}$, THF; d) 탈보호 조건.

[0363] 위의 반응식 7은 x, A, A', R_2 , R_3 , R' 및 R_4 가 본원에 기재된 바와 같고 R¹이 $\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}'$ 로서 나타내는 본 발명의 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 보여준다(R_1 , R_5 및 R_6 이 또한 존재할 수 있으며, (R_7)_y로 치환된 환 B가 $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 중간체 9a를 유도체 22a와 스즈키-미야우라 가교-커플링시켜 화합물 23a를 수득한다. 화합물 23a의 메틸 치환체를 브롬화시킨 다음 아민 $\text{HNR}'\text{R}'$ 로 치환시켜 화합물 25a를 수득한다. 당해 기술분야에 널리 공지된 적합한 조건하에서 탈보호시킨 후, 본 발명의 화합물 26a가 제조된다.

[0364] [반응식 8]

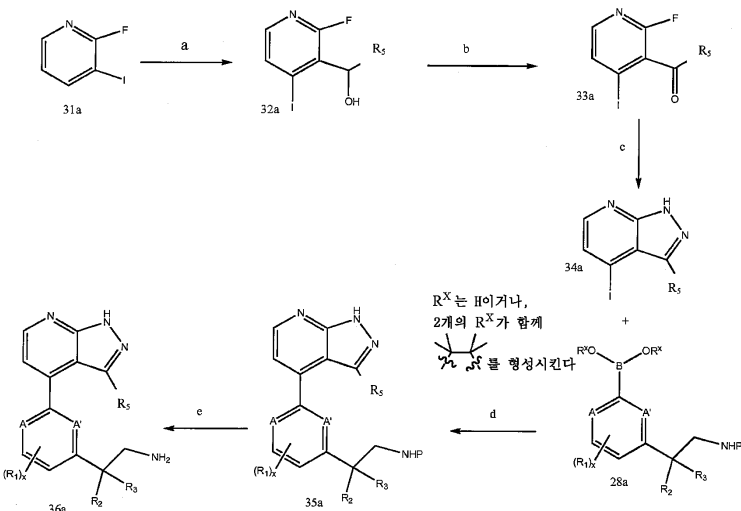


[0365]

[0366] 시약 및 조건: a) NCS, MeCN, 환류; b) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디옥산, m과 조사, 150℃; c) 탈보호 조건.

[0367] 위의 반응식 8은 x, A, A', R₁, R₂, R₃, R₅ 및 R'가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I 또는 IA의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₆이 또한 존재할 수 있으며, (R₇)_y로 치환된 환 B가 CR₂R₃R₄ 그룹을 대체할 수 있는 것으로 이해된다). 중간체 7a를 염소화시켜 중간체 27a를 수득한다. 중간체 27a를 유도체 28a와 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응시켜 타입 29a의 화합물을 수득한다. 적합한 조건하에서 탈보호시킨 후, 본 발명의 화합물 30a가 제조되었다.

[0368] [반응식 9]



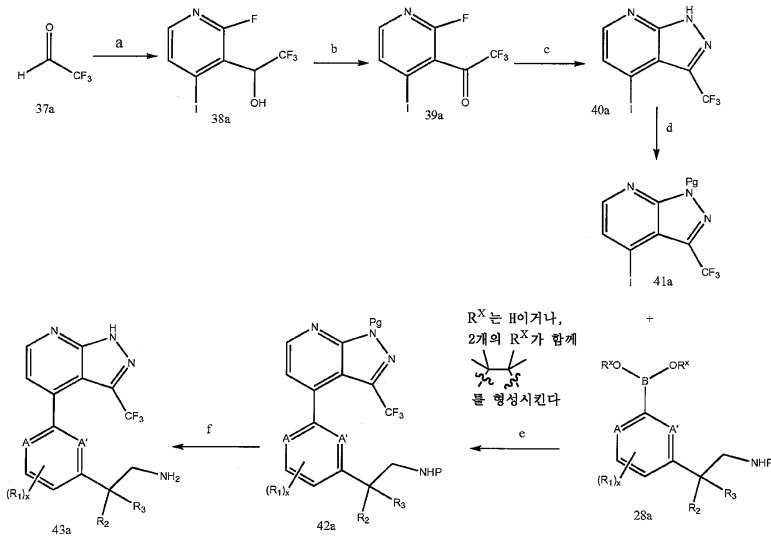
[0369]

[0370] 시약 및 조건: a) LDA, THF, 아세트알데히드, -78℃; b) MnO₂, 톨루엔, 환류; c) NH₂NH₂, THF, 압력 튜브, 90℃; d) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디옥산, m과 조사, 150℃; e) 탈보호 조건.

[0371] 위의 반응식 9는 x, A, A', R₁, R₂, R₃ 및 R₅가 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I 또는 IA의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₆이 또한 존재할 수 있다). 중간체 31a를 알콜 32a로 전환시킨 다음 케톤 33a로 되도록 산화시켰다. 이를 하이드라진을 사용하여 폐환시켜 화합물 34a를 수득하고, 이를 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응을 사용하여 중간체 28a와 커플링시켜 화합물 35a를 수득하였다.

탈보호 후, 본 발명의 화합물 36a가 최종적으로 수득되었다.

[0372] [반응식 10]

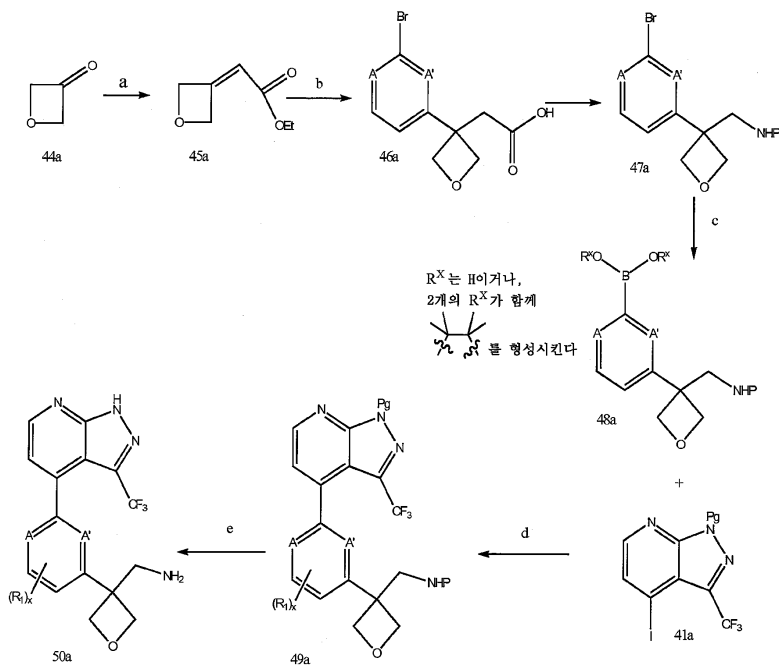


[0373]

[0374] 시약 및 조건: a) LDA, THF, 2-플루오로-3-요오도-피리딘, -78℃; b) MnO₂, 톨루엔, 환류; c) NH₂NH₂, 디옥산, 압력 튜브, 환류; d) NaH, DMF, PgCl, RT; e) Na₂CO₃, [P(tBu)₃]₂, 디옥산, 60℃; f) 탈보호 조건.

[0375] 위의 반응식 10은 x, A, A', R₁, R₂ 및 R₃이 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I 또는 IA의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₆이 또한 존재할 수 있다). 중간체 37a를 피리딜 리튬 화학종과 반응시켜 알콜 38a를 수득하였다. 이어서, 화합물을 케톤 39a로 되도록 산화시킨 다음, 하이드라진을 사용하여 페환시켜 유도체 40a를 수득하였다. 화학식 40a의 화합물을 보호한 다음 중간체 28a와 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응시켜 화합물 42a를 수득하였다. 탈보호 후, 본 발명의 화합물 43a이 최종적으로 수득되었다.

[0376] [반응식 11]



[0377]

[0378] 시약 및 조건: a) 2-트리페닐포스포라닐리덴아세테이트, DCM, 0℃ 내지 RT; b) i) 3-브로모-페닐 보론산, [Rh(cod)Cl]₂, 디옥산, KOH, 에틸 2-(옥세탄-3-일리덴) 아세테이트, ii) NaOH, MeOH, 0℃; c) DPPA, 트리에틸

아민, tBuOH, 80°C; d) B(OR⁷)₂(OMe), Pd[dppf]Cl₂.DCM, 디옥산, KOAc, 90°C; e) Na₂CO₃, [P(tBu₃)₃]₂, 디옥산, 60°C; f) 탈보호 조건.

[0379] 위의 반응식 11은 x, A, A' 및 R¹이 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화학식 I 또는 IA의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 일반적인 합성 경로를 보여준다(R₆이 또한 존재할 수 있다). 중간체 44a를 위티그 반응(Wittig reaction) 조건하에서 화합물 45a로 전환시킨 다음 촉매로서 Rh를 사용하여 커플링시켜 화합물 46a를 형성하였다. 커티우스 반응(curtius reaction)에 의해 화합물 47a를 수득하고, 이를 보로네이트 48b로 전환시킨 다음 중간체 41a와 스즈키-미야우라 가교-커플링 반응시켜 화합물 49a를 수득하였다. 탈보호 후, 최종 화합물 50a를 수득하였다.

[0380] 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0381] 하나의 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 제조방법이다.

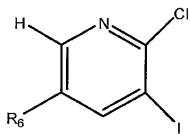
[0382] 하나의 양태에서, 본 발명은

[0383] a) 화학식 1a의 화합물을 오르톨리튬화(ortholithiation)하여 화학식 2a의 화합물을 수득하는 단계,

[0384] b) 화학식 2a의 화합물을 화학식 3a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이거나, 2개의 R^x는 함께 를 형성한다)과 스즈키-미야우라 커플링시켜 화학식 4a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계 및

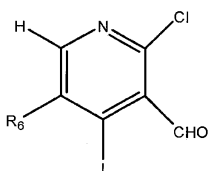
[0385] c) 화학식 4a의 화합물을 하이dra진의 존재하에 폐환시켜, 변수들이 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0386] 화학식 1a



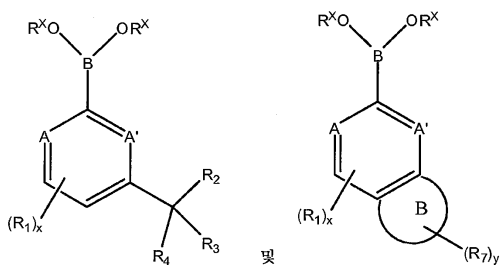
[0387]

[0388] 화학식 2a



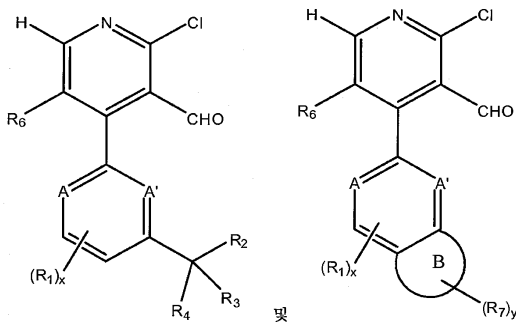
[0389]

[0390] 화학식 3a



[0391]

[0392] 화학식 4a



[0393]

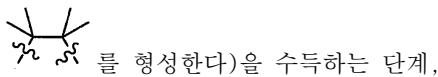
[0394] 특정 양태에서, 상기 방법은 다음의 시약 및 조건으로 수행된다: a) i) LDA(리튬 디이소프로필 아미드), THF(테트라하이드로푸란); ii) 에틸 포르메이트; b) Pd(OAc)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, 환류; c) N₂H₄ (하이드라진), 160°C, 마이크로파.

[0395] 또 다른 양태에서, 본 발명은

[0396] a) 화학식 6a의 화합물을 하이드라진의 존재하에 폐환시켜 화학식 7a의 화합물을 수득하는 단계,

[0397] b) 화학식 7a의 화합물을 보호하여 화학식 8a의 화합물을 수득하는 단계,

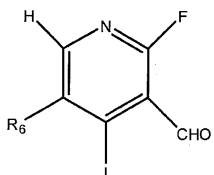
[0398] c) 화학식 8a의 화합물을 보론화하여 화학식 9a의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이거나, 2개의 R^x는 함께



[0399] d) 화학식 9a의 화합물을 화학식 10a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물과 스즈키 커플링시켜 화학식 11a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계 및

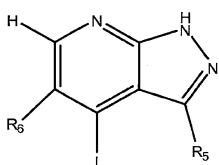
[0400] e) 화학식 11a의 화합물을 하이드라진의 존재하에 탈보호하여, 변수들이 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0401] 화학식 6a



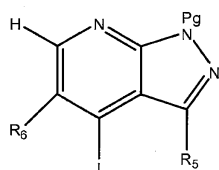
[0402]

[0403] 화학식 7a



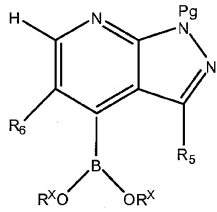
[0404]

[0405] 화학식 8a



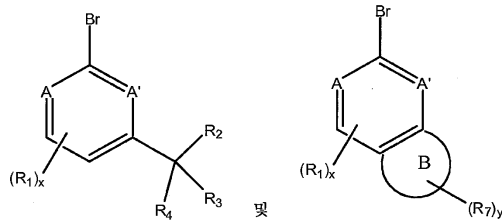
[0406]

[0407] 화학식 9a



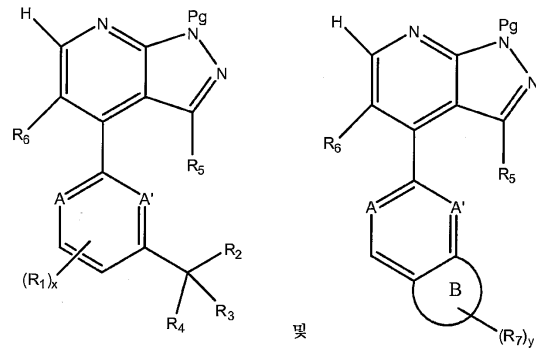
[0408]

[0409] 화학식 10a



[0410]


[0411] 화학식 11a



[0412]

[0413] 특정 양태에서, 상기 방법은 다음의 시약 및 조건으로 수행된다: a) N_2H_4 , THF, 90°C; b) NaH, PgCl, DMF; c) K_2CO_3 , $[B(OR^7)_2]_2$, $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ (팔라듐 1,1' 비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로메탄), 디옥산, 120°C; d) Na_2CO_3 , $Pd[P(tBu)_3]_2$ 디옥산; e) 탈보호 조건.

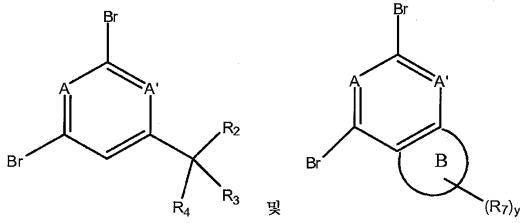
[0414] 또 다른 양태에서, 본 발명은

[0415] a) 화학식 16a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 보론화하여 화학식 17a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물(여기서, R^x 는 각각 -H이거나, 2개의 R^x 는 함께 를 형성한다)을 수득하는 단계,

[0416] b) 화학식 17a의 화합물을 화학식 7a의 화합물과 스즈키 커플링시켜 화학식 18a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계 및

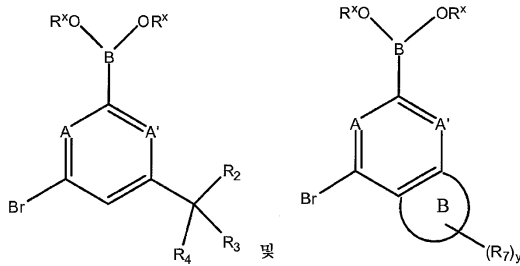
[0417] c) 당해 기술분야에 널리 공지된 반응(예를 들면, KnocheI 또는 스즈키 커플링)에 의해 R_1 을 도입하여, 변수들이 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0418] 화학식 16a



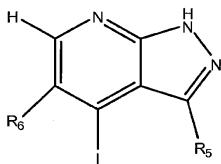
[0419]

[0420] 화학식 17a



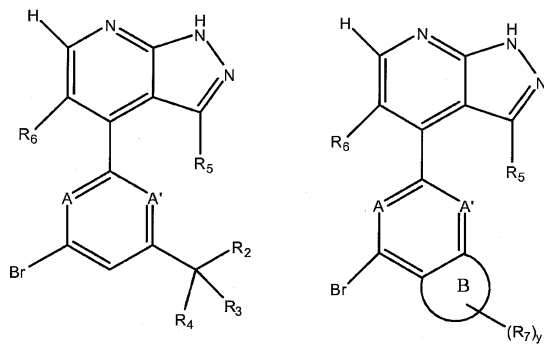
[0421]

[0422] 화학식 7a



[0423]


[0424] 화학식 18a



[0425]

[0426] 특정 양태에서, 상기 방법은 다음의 시약 및 조건으로 수행된다: a) $B(OR^7)_2(OMe)$, ${}^tPrMgCl \cdot LiCl$, THF, $-20^\circ C$; b) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, m과 조사, $150^\circ C$; c) $R^1B(OH)_2$, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, m과 조사, $150^\circ C$.

[0427] 또 다른 양태에서, 본 발명은

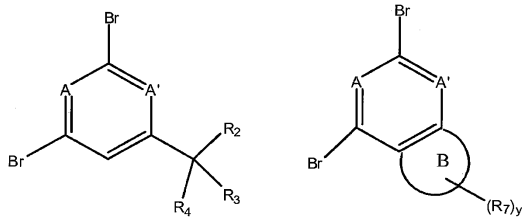
[0428] a) 화학식 16a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 화학식 9a의 화합물(여기서, R^x 는 각각 -H이거나, 2개의 R^x 는 함께 를 형성한다)과 스즈키 커플링시켜 화학식 20a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계,

[0429] c) 가교-커플링 반응 당해 기술분야에 널리 공지된 반응(예를 들면, 스즈키 또는 소노가시라)에 의해 R_1 치환체를 도입하여 화학식 21a의 화합물을 수득하는 단계 및

[0430] d) 화학식 21a의 화합물을 탈보호하여, 변수들이 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 수득하는 단계를

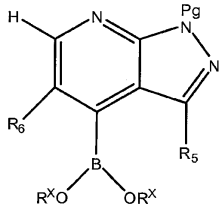
포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0431] 화학식 16a



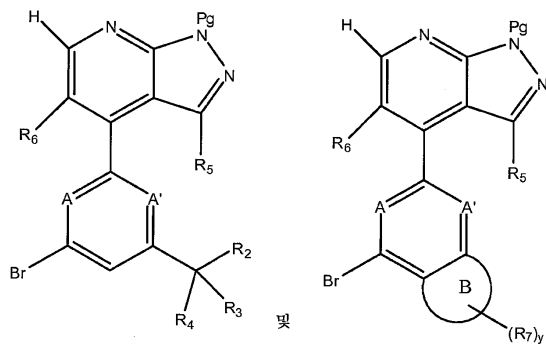
[0432]

[0433] 화학식 9a



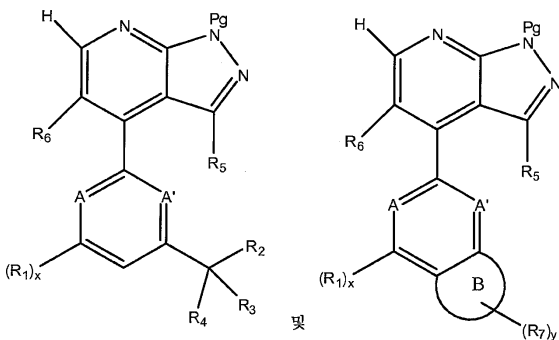
[0434]

[0435] 화학식 20a



[0436]

[0437] 화학식 21a




[0438]

[0439] 특정 양태에서, 상기 방법은 다음의 시약 및 조건으로 수행된다: a) Pd(AcO)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, 환류; b) R¹B(OH)₂, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, m과 조사, 150°C; c) 탈보호 조건.

[0440] 또 다른 양태에서, 본 발명은

[0441] a) 화학식 22a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 화학식 9a의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이

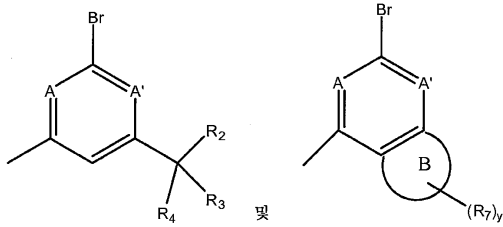
거나, 2개의 R^x는 함께  를 형성한다)과 스즈키 커플링시켜 화학식 23a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계,

[0442] c) 화학식 23a의 화합물을 브롬화시켜 화학식 24a로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계,

[0443] d) HNR'R'로 아민 치환시켜 화학식 25a의 화합물을 수득하는 단계 및

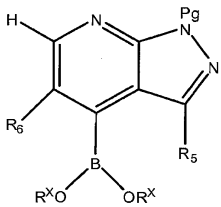
[0444] e) 화학식 25a의 화합물을 탈보호하여, 변수들이 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0445] 화학식 22a



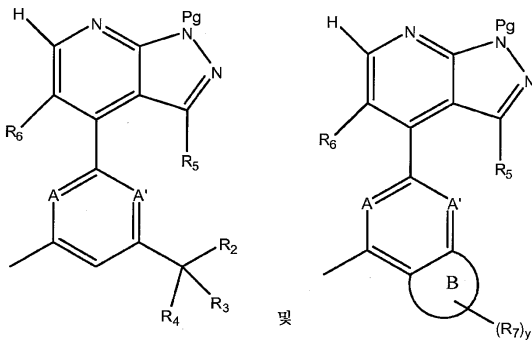
[0446]

[0447] 화학식 9a



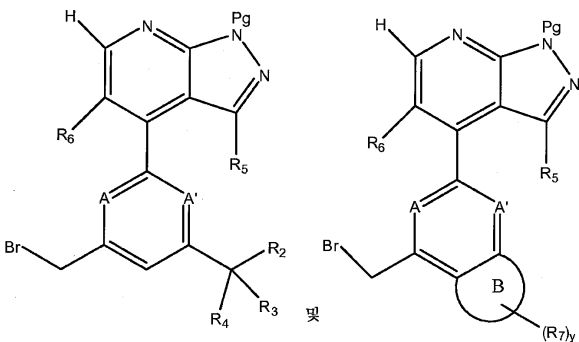
[0448]

[0449] 화학식 23a



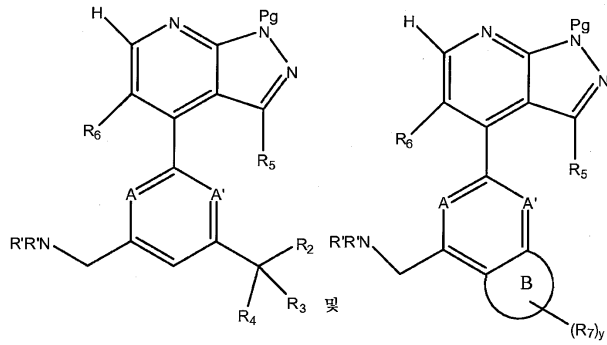
[0450]

[0451] 화학식 24a



[0452]

[0453] 화학식 25a



[0454]

[0455] 특정 양태에서, 상기 방법은 다음의 시약 및 조건으로 수행된다: a) Pd(AcO)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, 환류; b) 라디칼 조건하에서의 브롬화; c) R⁸R⁹NH, THF; d) 탈보호 조건.

[0456] 또 다른 양태에서, 본 발명은

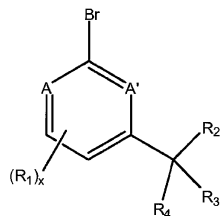
[0457] a) 화학식 i 및 ia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 보론화제 및 용매의 존재하에 보론화시켜 화학식 ii 및 iia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이거나, 2개의 R^x는

함께 를 형성한다)을 수득하는 단계,

[0458] b) 화학식 iii의 화합물을 하이드라진 및 용매의 존재하에 폐환시켜 화학식 iv의 화합물을 수득하는 단계 및

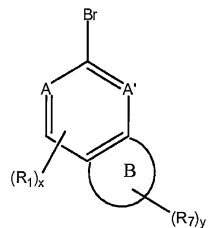
[0459] c) 화학식 ii 또는 iia의 화합물을 용매, 촉매 착물 및 염기의 존재하에 화학식 iv의 화합물과 스즈키 커플링시켜 제1항 또는 제2항의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0460] 화학식 i



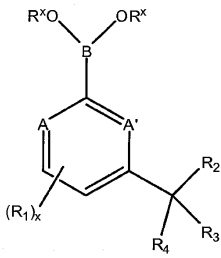
[0461]

[0462] 화학식 ia



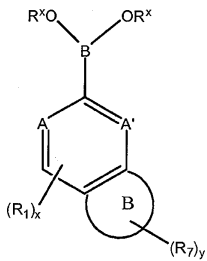
[0463]

[0464] 화학식 ii



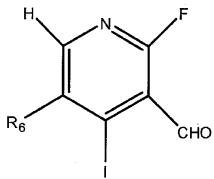
[0465]

[0466] 화학식 iia



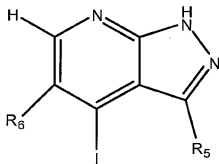
[0467]

[0468] 화학식 iii



[0469]

[0470] 화학식 iv



[0471]

[0472] 하나의 양태에서, 단계 a)의 보론화제는 비스(피나콜레이트)디보론, 피나콜 또는 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란이다.

[0473] 또 다른 양태에서, 용매가 단계 a)에서 사용되며, 테트라하이드로푸란, 디메틸 에테르, 디옥산, 디메틸 설폭사이드 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0474] 또 다른 양태에서, 촉매 착물은 단계 a)에서 사용된다.

[0475] 하나의 양태에서, 촉매 착물은 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함한다.

[0476] 또 다른 양태에서, 촉매 착물은 Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ 또는 염화이소프로필암그네슘 염화리튬 착물이다.

[0477] 또 다른 양태에서, 단계 b)의 용매는 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 톨루엔, 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜, 부탄올 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0478] 또 다른 양태에서, 단계 c)의 용매는 디옥산, 디메틸 에테르, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 물 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0479] 또 다른 양태에서, 단계 c)에서 사용되는 촉매 착물은 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함한다.

하나의 양태에서, 금속은 Pd이다.

[0480] 하나의 양태에서, 각각의 리간드는 P(tBu)₃(트리-3급-부틸 포스폰), P(Cyc)₃(트리아이클로헥산 포스핀), PPh₃, PPh₂^tBu, BINAP(2,2' 비스(디페닐포스피노)-1,1' 비나프틸), dppf, dba(디벤질리덴아세톤) 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0481] 하나의 양태에서, 촉매 착물은 Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ 및 Pd(P^tBu₃)₂ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.


[0482] 또 다른 양태에서, 단계 c)의 염기는 Na₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, CsF, KF, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄, NaOEt, KOH 및 CsOH 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0483] 또 다른 양태에서, 본 발명은

[0484] a) 화학식 iii의 화합물을 하이드라진 및 용매의 존재하에 폐환시켜 화학식 iv의 화합물을 수득하는 단계,

[0485] b) 화학식 iv의 화합물을 보호하여 화학식 v의 화합물을 수득하는 단계,

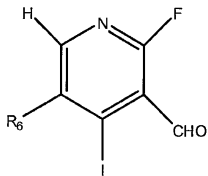
[0486] c) 화학식 v의 화합물을 보론화제 및 용매의 존재하에 보론화시켜 화학식 vi의 화합물(여기서, R^x는 각각 -H이

거나, 2개의 R^x는 함께  를 형성한다)을 수득하는 단계,

[0487] d) 화학식 vi의 화합물을 용매, 촉매 착물 및 염기의 존재하에 화학식 i 및 ia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물과 스즈키 커플링시켜 화학식 vii 및 viia로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식의 화합물을 수득하는 단계 및

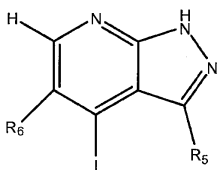
[0488] e) 화학식 vii 및 viia의 화합물을 하이드라진의 존재하에 탈보호하여, 제1항 또는 제2항의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조방법이다.

[0489] 화학식 iii



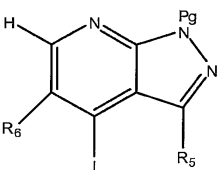
[0490]

[0491] 화학식 iv



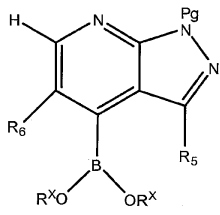
[0492]

[0493] 화학식 v



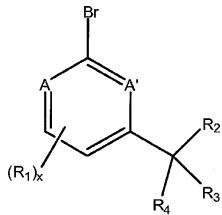
[0494]

[0495] 화학식 vi



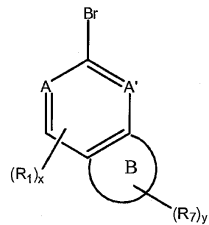
[0496]

[0497] 화학식 i



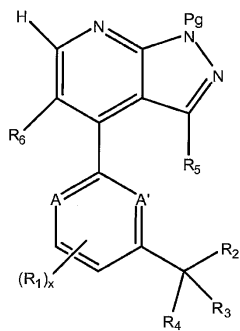
[0498]

[0499] 화학식 ia



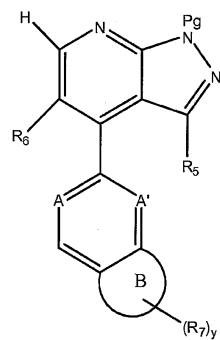
[0500]

[0501] 화학식 vii



[0502]

[0503] 화학식 viia



[0504]

[0505] 하나의 양태에서, 단계 a)의 용매는 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 톨루엔, 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜, 부탄올 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

- [0506] 또 다른 양태에서, 단계 c)의 보론화제는 비스(피나콜레이토)디보론, 피나콜 또는 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란이다.
- [0507] 또 다른 양태에서, 단계 c)에서 사용되는 용매는 테트라하이드로푸란, 디메틸 에테르, 디옥산, 디메틸 설폭사이드 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0508] 또 다른 양태에서, 촉매 착물가 또한 단계 a)에서 사용된다. 또 다른 양태에서, 촉매 착물은 적어도 하나의 금속 및 하나 이상의 리간드를 포함한다. 또 다른 양태에서, 촉매 착물은 Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 착물이다.
- [0509] 또 다른 양태에서, 단계 d)에서 사용되는 용매는 디옥산, 디메틸 에테르, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 물 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0510] 또 다른 양태에서, 단계 d)에서 사용되는 촉매 착물은 적어도 하나의 금속과 하나 이상의 리간드를 포함한다. 하나의 양태에서, 금속은 Pd이다. 또 다른 양태에서, 각각의 리간드는 P(tBu)₃, P(Cyc)₃, PPh₃, PPh₂^tBu, BINAP, dppf, dba 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 또 다른 양태에서, 촉매 착물은 Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ 및 Pd(P^tBu₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0511] 하나의 양태에서, 단계 d)의 염기는 Na₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, CsF, KF, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄, NaOEt, KOH 및 CsOH로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0512] **실시예**

[0513] HPLC 방법

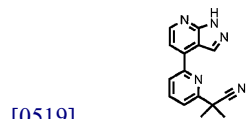
[0514] 질량 분석 샘플을 전기분무 이온화를 사용한 단일 MS 모드로 작동하는 MicroMass Quattro Micro 질량 분석계에서 분석하였다. 샘플을 크로마토그래피를 사용하여 질량 분석계로 도입하였다. 모든 질량 분석을 위한 이동상은 10mM pH 7 암모늄 아세테이트 및 1:1 아세토니트릴-메탄올 혼합물로 이루어졌다. 컬럼 구배 조건은 3.5분 구배 시간에 걸쳐 5% 내지 100% 아세토니트릴-메탄올이었고, ACE5C8 3.0×75mm 컬럼에서 4.8분 동안 수행하였다. 유량은 1.2ml/min이었다.

[0515] 본원에서 사용되는 용어 "Rt(min)"는 화합물과 관련된 LCMS 체류 시간(분)을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 보고된 체류 시간을 수득하는데 사용되는 LCMS 방법은 위에 기재한 바와 같다.

[0516] 1H-NMR 스펙트럼은 Bruker DPX 400을 사용하여 400MHz에서 기록하였다.

[0517] 하기 화학식 I, IA, IB 또는 IC의 화합물을 다음과 같이 제조하여 분석하였다.

[0518] 실시예 1: 2-(6-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴(화합물 1)



[0520] 단계 1: 2-(6-브로모피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴



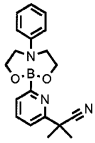
[0522] 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(톨루엔 중의 0.5M, 200ml, 100mmol)를 0℃로 냉각시킨 톨루엔(200ml) 중의 이소부티로니트릴(8.55ml, 95.26mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 상기 생성된 혼합물을 톨루엔(100ml) 중의 2,6-디브로모피리딘(56.42g, 238.15mmol)의 용액에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 에테르로 희석시키고, 염화암모늄의 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일

(14.04g, 65% 수율)로서 수득하였다.

[0523] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.69 (6H, s), 7.66 (2H, dd), 7.85 (1H, t).

[0524] 단계 2: 2-메틸-2-(6-(6-페닐-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)피리딘-2-일)프로판니트릴

[0525]

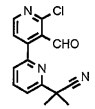


[0526] 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 2-(6-브로모피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴(1g, 4.44mmol) 및 트리이소프로필 보레이트(1.23ml, 5.33mmol)의 교반 용액을 -75°C 로 냉각시켰다. 헥산 중의 n-BuLi의 2.5M 용액(2.31ml, 5.77mmol)을 온도가 -67°C 를 초과하지 않도록 하는 속도로 가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, THF(8ml) 중의 N-페닐디에탄올아민(805mg, 4.44mmol)의 용액을 가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 이소프로판올(18ml)로 희석시키며, 1시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 18시간 동안 교반하였다. 새로 형성된 고체를 여과 제거하고, 40°C 에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(880mg, 59% 수율)로서 수득하였다.

[0527] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 1.79 (6H, s), 3.54 (4H, t), 3.73 (4H, t), 6.63 (1H, t), 6.75 (2H, d), 7.17 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.60 (1H, t).

[0528] 단계 3: 2-(2'-클로로-3'-포말-2,4'-비피리딘-6-일)-2-메틸프로판니트릴

[0529]

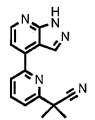


[0530] 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 2-클로로-4-요오도니코틴알데히드(90.3mg, 0.338mmol)(문헌[참조; J. Org. Chem., 1993, 58, 7832]를 통해 제조함), 2-메틸-2-(6-(6-페닐-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)피리딘-2-일)프로판니트릴(226mg, 0.675mmol), 트리-o-톨릴포스핀(21mg, 0.068mmol), 팔라듐 아세테이트(5mol%, 3.8mg, 0.017mmol), 탄산칼륨(93mg, 0.675mmol) 및 요오드화구리(I)(26mg, 0.135mmol)의 현탁액을 질소하에 75분 동안 환류하에 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(71mg, 74% 수율)로서 수득하였다.

[0531] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.76 (6H, s), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.95 (1H, t), 8.60 (1H, d), 10.39 (1H, s).

[0532] 단계 4: 2-(6-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴

[0533]



[0534] 2-(2'-클로로-3'-포말-2,4'-비피리딘-6-일)-2-메틸프로판니트릴(71mg, 0.25mmol) 및 테트라하이드로푸란(3ml) 중의 하이dra진 1M 용액의 혼합물을 마이크로파 조사하에 140°C 에서 20분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에탄올(1ml)로 희석시키고, 하이dra진 수화물(1ml)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사하에 160°C 에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(14.6mg, 22% 수율)로서 수득하였다.

[0535] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.83 (6H, s), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.12 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.67

(1H, d), 8.89 (1H, s), 13.80 (1H, s); MS (ES⁺) 264.

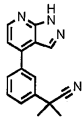
[0536] 아래 표 2는 실시예 1에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특징의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 2

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
1	264.09	2.73	(DMSO) 1.83 (6H, s), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.12 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.89 (1H, s), 13.80 (1H, s).
2	305.15	2.67	(DMSO) 2.55-2.46 (4 H, masked signal), 3.21 (2 H, m), 3.62-3.59 (2 H, m), 7.78 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 8.19 (1 H, t), 8.32 (1 H, d), 8.68 (1 H, d), 8.79 (1 H, s), 8.90-8.84 (1 H, br m), 13.85 (1 H, s).
3	291.14	2.77	(DMSO) 2.84-2.76 (1 H, m), 2.99-2.93 (1 H, m), 3.59-3.52 (1 H, m), 3.69-3.63 (1 H, m), 4.03 (1 H, d), 4.23 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 7.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, t), 8.33 (1 H, d), 8.68 (1 H, d), 8.73 (1 H, s), 9.87 (1 H, br s), 13.87 (1 H, br s).

[0537]

[0538] 실시예 2: 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (화합물 4)



[0539]

[0540] 단계 1: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸프로판니트릴

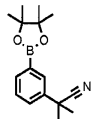


[0541]

[0542] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1M, 58.7ml, 58.7mmol)를 0°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란(60ml) 중의 2-(3-브로모페닐)아세트니트릴(5.75g, 29.33mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 20분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 요오다이드(9.14ml, 146.82mmol)를 반응 혼합물에 가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(6.629g, 정량적 수율)로서 수득하였다.

[0543] ¹H NMR (MeOH-d₄, 400MHz) δ 1.57 (6H, s), 7.19 (1H, t), 7.33-7.38 (2H, m), 7.53 (1H, t); MS (ES⁺) 225.

[0544] 단계 2: 2-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로판니트릴



[0545]

[0546] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(120ml) 중의 2-(3-브로모페닐)-2-메틸프로판니트릴(6.33g, 28.25mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(8.61g, 33.90mmol), 칼륨 아세테이트(8.32g, 84.80mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(692mg, 0.85mmol)의 현탁액을 100°C에서 질소하에 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(6.39g, 83% 수율)로서 수득하였다.

[0547] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.37 (12H, s), 1.77 (6H, s), 7.42 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.89 (1H, s); MS (ES⁺) 272.

[0548] 단계 3: 4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

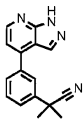


[0549]

[0550] 10℃에서 무수 테트라하이드로푸란(100ml) 중의 2-플루오로-4-요오도니코틴알데히드(19.75g, 78.7mmol)의 냉각 용액에 테트라하이드로푸란 중의 1M 하이드라진(100ml, 100mmol)을 반응 혼합물의 온도가 30℃ 이하로 유지되도록 하는 속도로 주의해서 가하였다. 완전히 첨가한 후, 침전물이 형성되기 시작하며, 이를 수 분 동안 교반한 다음 용기를 밀봉하고 블라스트 쉴드(blast shield) 뒤에서 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 생성된 황색 고체를 소량의 에틸 아세테이트로 연마하여 생성물을 담황색 분말(17.68g, 92% 수율)로서 수득하였다.

[0551] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.7 (1H, d), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, d) 및 12.0 (1H, br s); MS (ES⁺) 246, (ES⁻) 244.

[0552] 단계 4: 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴



[0553]

[0554] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(2.5ml) 중의 4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(50mg, 0.204mmol), 2-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로판니트릴(66mg, 0.245mmol), 탄산나트륨의 2M 수용액(0.31ml, 0.612mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(5mol%, 12mg, 0.01mmol)의 현탁액을 마이크로파 조사하에 150℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 설파광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(28.4mg, 53% 수율)로서 수득하였다.

[0555] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.79 (6H, s), 7.42 (1H, d), 7.67-7.72 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s); MS (ES⁺) 263.

[0556] 아래 표 3은 실시예 2에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특징의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 3

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
4	263.08	2.89	(DMSO) 1.79 (6H, s), 7.42 (1H, d), 7.67-7.72 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
5	277.1	3.06	(DMSO, 400MHz) 1.77 (6H, s), 2.48 (3H, s), 7.40 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.83 (1H, br s)
6			(DMSO, 400 MHz) 2.05-2.10 (2H, m), 2.18-2.22 (2H, m), 2.90 (2H, t), 3.15-3.18 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.67-7.70 (2H, m), 7.88-7.89 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.86 (1H, br s).
7			(DMSO, 400 MHz) 1.78 (6H, s), 2.06 (3H, s), 3.27-3.35 (4H, m), 3.62-3.64 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.41 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
8	347.18	2.97	(DMSO, 400MHz) 1.76 (6H, s), 2.88 (4H, app s), 3.32-3.39 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.81 (1H, br s).

[0557]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
9			(DMSO, 400MHz) 1.54-1.59 (2H, m), 1.63-1.68 (4H, m), 1.76 (6H, s), 3.29 (2H, t), 7.18 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, br s).
10	354.23	3.75	(DMSO, 400MHz) 1.77 (6H, s), 6.92 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.29-7.38 (5H, m), 7.45 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, t), 13.84 (1H, br s).
11	318.21	3.05	(DMSO, 400MHz) 1.75 (6H, s), 2.35 (2H, t), 3.94 (4H, t), 6.63 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.81 (1H, s).
12			(DMSO, 400MHz) 1.70 (6H, s), 4.39 (2H, d), 6.80 (1H, t), 6.92 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.34-7.43 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.53 (1H, d), 13.73 (1H, br s).
13	278.1	2.31	(DMSO, 400MHz) 1.71 (6H, s), 5.56 (2H, br s), 6.88 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.30 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, s), 13.77 (1H, br s).
14			(DMSO, 400 MHz) 1.74 (6H, s), 3.74 (2H, t), 4.13 (2H, t), 4.45-4.51 (1H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
15	369.23	3.01	(DMSO, 400MHz) 1.77 (6H, s), 5.91 (1H, d), 6.16 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.32-7.38 (3H, m), 7.48 (2H, d), 7.78 (3H, s), 8.16 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
16	367.23	3.31	(DMSO, 400MHz) 1.85 (6H, s), 7.49 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.73 (1H, t), 7.88 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.25 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, s), 13.98 (1H, br s).
17			(DMSO, 400 MHz) 1.73 (6H, s), 2.78 (2H, t), 3.14 (2H, t), 6.16 (1H, t), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.57 (1H, d).
18	343	3.67	1H (DMSO) 1.80 (6H, s), 7.46 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.62 (1H, d), 14.05 (1H, br s).
19	335.2	2.97	(DMSO, 400MHz) 0.85 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.79 (6H, s), 1.89-1.93 (1H, m), 4.48 (1H, d), 5.35 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.86 (1H, br s).
20	361.24	2.13	(DMSO, 400MHz) 1.28-1.33 (2H, m), 1.72 (6H, s), 1.91 (2H, d), 2.63 (2H, t), 3.00 (2H, d), 3.40-3.44 (1H, m), 6.05 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.33 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.81 (1H, br s).
21	335.22	2.1	(DMSO, 400 MHz) 1.65-1.70 (2H, m), 1.73 (6H, s), 2.67 (2H, t), 3.14-3.18 (2H, m), 6.12 (1H, t), 6.85 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.57 (1H, d).
22	307.16	2.6	(DMSO, 400MHz) 1.42 (3H, d), 1.79 (6H, s), 4.91 (1H, d), 5.41 (1H, br s), 7.40 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.79 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
23	235.07	3.04	(DMSO) 4.20 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 8.36 (1H, m), 8.61 (1H, m).
24	305.14	2.86	(DMSO, 400MHz) 1.83 (6H, s), 2.74 (3H, s), 7.46 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.61 (1H, d).
25	317	2.84	(400MHz, DMSO) 2.29 (3H, s), 3.76 (2H, s), 7.36-7.43 (1H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m), 13.86 (1H, brs).
26	250.09	2.51	(DMSO, 400MHz) 2.73 (2H, t), 3.24 (2H, t), 7.45 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, d), 13.89 (1H, s).
27	252.05	2.26	(DMSO, 400MHz) 1.84-1.90 (1H, m), 2.37-2.43 (1H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 5.13 (1H, app s), 5.37 (1H, app br s), 7.34 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.69-7.71 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.56 (1H, d), 13.77 (1H, br s).

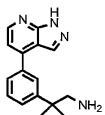
[0558]

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
28	250.06	2.49	(DMSO, 400MHz) 2.72-2.76 (2H, m), 3.19-3.23 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.87 (1H, br s).
29	252.17	2.28	(DMSO, 400MHz) 1.85-1.88 (1H, m), 2.41-2.44 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 5.10-5.13 (1H, m), 5.38-5.40 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.78 (1H, br s).
30	357.1	3.79	¹ H (DMSO) 0.92 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.09 (2H, dq), 7.43 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.70 (1H, br s).
81	421.39	3.11	(DMSO) 1.37 (9H, s), 1.73 (6H, s), 3.13-3.19 (4H, m), 6.87 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.79 (1H, s).
82	469.39	3.18	(DMSO, 400MHz) 1.70-1.80 (8H, m), 3.12-3.19 (4H, m), 5.01 (2H, s), 6.11 (1H, t), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.26-7.39 (7H, m), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d), 13.79 (1H, br s).
88	309	3.38	(d ₆ -DMSO, 400 MHz) 1.66 (1.5H, d), 1.72 (1.5H, d), 1.75 (6H, s), 5.86 (0.5H, q), 5.98 (0.5H, q), 7.45 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d), 13.88 (1H, br s).
91	287.12	3.2	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.86 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 3.11 (s, 3H) and 1.84 (s, 3H) ppm.
94	317.2	3.79	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.93 (dd, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 2H), 5.95 (dd, J = 7.3, 11.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.86 (bs, 1H) ppm.
97	331.3	3.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68 (dt, J = 22.4, 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.95 (m, 4H), 2.18 - 2.21 (m, 2H), 2.47 - 2.51 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 7.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H) and 13.71 (bs, 1H) ppm.
101	321.2	3.1	¹ H (DMSO) 0.93 (3H, t), 1.76 (3H, s), 2.06 (2H, dt), 2.90 (2H, t), 3.72 (2H, t), 4.73 (1H, bs, OH), 7.39 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, d).
102	337.2	3.79	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.03 - 2.07 (m, 2H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H) and 13.80 (bs, 1H) ppm.
103			¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.77 - 1.85 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.21 (bs, 1H, OH), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H) and 13.75 (bs, 1H, NH) ppm.
112	397.2	3.84	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.71 (s, 9H), 1.79 (s, 6H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H) and 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm.
216	277.21	2.86	(DMSO, 400MHz) 2.42-2.45 (2H, app s), 2.94 (2H, app s), 3.40 (2H, app s), 6.37 (1H, app s), 7.40 (1H, d), 7.54-7.59 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.83 (1H, br s).

[0559]

[0560] 실시예 3: 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸프로판-1-아민(화합물 31)

[0561]



[0562]

2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴(22mg, 0.084mmol)에 테트라하이드로푸란(3ml) 중의 수소화알루미늄리튬의 2M 용액(167.70ml, 0.336mmol)을 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 역상 분취용 HPLC[Waters Sunfire C18, 10 μM, 100 Å 컬럼, 구배 10 내지 95% B(용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH₃CN) 25mL/min에서 16분에 걸쳐]로 정제하였다. 분획을 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(12mg, 54% 수율)로서 수득하였다.

[0563]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.44 (6H, s), 3.19 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.59-7.62 (2H, m), 7.70 (3H, br s), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.81 (1H, br s); MS (ES⁺) 267, (ES⁻) 265.

[0564]

아래 표 4는 실시예 3에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특성의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 4

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
31	267	2.9	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.44 (6H, s), 3.19 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.59 - 7.62 (2H, m), 7.70 (3H, brs), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.81 (1H, brs)
32	281	3.42	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.40 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (2H, d), 7.39 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.63 - 7.67 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.80 (1H, brs)
33	350	3.42	(d6-DMSO, 400MHz) 1.42 (6H, s), 1.61 (2H, brs), 1.73 (4H, brs), 3.18 (2H, d), 3.36 (4H, brs), 7.12 - 7.47 (4H, m), 7.66 (3H, brs), 8.32 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, brs)
34	345.1	3.23	¹ H (DMSO) 1.28 (6H, d), 3.22 (2H, d), 7.34-7.40 (1H, m), 7.64 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.53-8.57 (1H, m).
35	343.2	3.54	¹ H (DMSO) 1.37 (6H, s), 3.30 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.46-7.55 (3H, m), 7.72-7.88 (5H, m), 8.35 (1H, d), 8.57-8.62 (1H, m).

[0565]

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
36	293.2	3.02	¹ H (DMSO) 1.31 (6H, d), 3.26 (2H, d), 5.34 (1H, dd), 5.98 (1H, dd), 6.89 (1H, ddd), 7.41 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.68-7.76 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.55-8.59 (1H, m).
37	347.3	3.6	¹ H (DMSO) 1.30 (6H, d), 1.59-1.66 (2H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.44-2.51 (2H, m), 3.23 (2H, d), 6.28 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.54-8.58 (1H, m).
38	332.2	3.09	¹ H (DMSO) 1.33 (6H, d), 3.32-3.36 (2H, m), 6.15 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.73-7.88 (2H, m), 8.32 (1H, d), 8.59 (1H, t), 11.46 (1H, d), 13.78 (1H, brs).
39	311.15	1.97	(DMSO, 400MHz) 1.30 (6H, s), 1.37-1.41 (3H, m), 2.72 (2H, s), 4.82-4.86 (1H, m), 5.28 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60-7.66 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.54-8.58 (1H, m).
40	291.2	2.95	¹ H (DMSO) 1.29 (6H, d), 3.24 (2H, d), 4.28 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.55-8.59 (1H, m).
41	281	2.9	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.66 (3H, t), 1.44 (3H, s), 1.64 - 1.71 (1H, m), 1.83 - 1.90 (1H, m), 3.07 - 3.11 (1H, m), 3.29 - 3.33 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.56 - 7.65 (5H, m), 7.79 (2H, s), 8.32 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.84 (1H, brs)
42	309.2	3.38	¹ H (DMSO) 0.95 (3H, t), 1.30 (6H, s), 1.67 (2H, dt), 2.68 (2H, t), 3.24 (2H, d), 7.33 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d).
43	339.22	2.2	(DMSO, 400MHz) 0.82 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.31 (6H, s), 1.32-1.41 (1H, m), 1.89 (2H, s), 4.38-4.42 (1H, m), 5.21-5.23 (1H, m), 7.34-7.69 (4H, m), 8.25 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
44	295.2	3.2	¹ H (DMSO) 1.26 (3H, t), 1.29 (6H, d), 2.72 (2H, q), 3.30 (2H, d), 7.34-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.56 (1H, t).
45	309.23	3.32	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 1.81 (dd, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 5H), 0.82 (d, 3H) and 0.51 (d, 3H) ppm
46	321.23	3.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.50 (masked signal, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 7H) and 1.39 - 1.14 (m, 3H) ppm
47	295.17	3.1	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.25 (partially masked signal, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 4H) and 0.70 (t, 6H) ppm
48	295.21	3.09	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.90 (d, 3H) and 0.60 (d, 3H) ppm
49	279.21	2.9	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 5H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 3.32 (d, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 1H) and 1.88 - 1.80 (m, 1H) ppm
50	293.2	3.09	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.15 - 3.13 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 4H) and 1.77 - 1.66 (m, 4H) ppm
51	295.22	3.17	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 1.80 (td, 1H),

[0566]

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
			1.61 (td, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 1H) and 0.83 - 0.80 (m, 3H) ppm
52	307.2	3.23	¹ H (DMSO) 1.29 (6H, d), 3.23 (2H, d), 3.51 (2H, d), 5.09 (1H, d), 5.17 (1H, d), 6.00-6.09 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.62 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.53-8.58 (1H, m), 13.80 (1H, bs).
129	307.16	3.72	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 1.86 (dd, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (dd, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 2H), 0.30 - 0.23 (m, 1H), 0.06 - 0.02 (m, 1H) and -0.13 (m, 1H) ppm
130	323	3.27	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.57 (3H, t), 0.88 (3H, t), 1.34 (3H, s), 1.52 - 1.66 (3H, m), 1.73 - 1.80 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.97 - 3.01 (1H, m), 3.19 - 3.24 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.51 - 7.55 (5H, m), 8.22 (1H, s), 8.51 (1H, d), 13.74 (1H, brs)
131	309	3.07	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.66 (3H, t), 1.29 (3H, t), 1.42 (3H, s), 1.63 - 1.69 (1H, m), 1.84 - 1.91 (1H, m), 2.76 (2H, q), 3.05 - 3.10 (1H, m), 3.28 - 3.37 (1H, m), 7.39 - 7.41 (1H, m), 7.60 (5H, brm), 8.31 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, brs)
132	295.22	2.17	(DMSO, 400 MHz) 0.57 (3H, t), 0.83 (6H, s), 2.19 (2H, q), 2.60 (2H, s), 6.58 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.96-7.00 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.77 (1H, s).
133	315.1	3.05	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.57 (dt, J = 21.1, 7.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 7.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 8.25 (s, 1H) and 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
134	293.15	2.84	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (m, 1H) and 1.31 (s, 3H) ppm
135	291.15	2.63	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.58 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 3H), 2.58 (dd, 1H) and 1.42 (s, 3H) ppm
136	313.1	2.79	¹ H (DMSO) 1.32 (6H, s), 1.62-1.66 (1.5H, m), 1.68-1.72 (1.5H, m), 3.26 (2H, d), 5.77-5.82 (0.5H, m), 5.89-5.94 (0.5H, m), 7.40 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.57-8.61 (1H, m).
137	337.2	3.5	¹ H (DMSO) 0.63-0.70 (3H, m), 0.92 (6H, d), 1.29 (3H, s), 1.52-1.58 (1H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.59 (2H, d), 3.33 (2H, d, hidden under water peak), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.55-5.58 (1H, m).
139	349	3.38	(400MHz, DMSO) 0.69 (3h, t), 1.34 (3H, s), 1.54-1.67 (1H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.59-8.70 (1H, m).
140	347	3.2	(400MHz, DMSO) 1.76-1.89 (1H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.21-2.35 (4H, m), 2.90 (2H, s), 7.44-7.49 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.60-8.64 (1H, m).
142	297	2.63	(400MHz, DMSO) 1.29 (6H, s), 2.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.00-7.06 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.55-8.60 (1H, m).
143	321.2	3.22	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.55 - 1.61 (m, 1H), 1.78 - 1.86 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 1.5, 7.1 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.83 -

[0567]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
			5.90 (m, 1H), 6.56 - 6.61 (m, 1H), 7.37 - 7.39 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H) and 8.57 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H) ppm
144	295	2.92	(400MHz, DMSO) 0.68 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.49-1.63 (1H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.63-2.69 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 7.25-7.38 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.53-8.60 (1H, m), 13.70 (1H, vbrs).
145	293	2.87	(400MHz, DMSO) 1.74-1.86 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.17-2.32 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.83 (2H, s), 7.02-7.10 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.53-8.60 (1H, m), 13.80 (1H, vbrs).
146	311.17	2.52	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (br s, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 3.35 - 3.20 (masked signal, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 5H), 2.82 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H) and 1.34 (s, 3H) ppm
147	335.2	3.43	1H (DMSO) 0.95 (3H, t), 1.59-1.72 (6H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.28-3.39 (2H, m, hidden by water peak), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.53-8.57 (1H, m) and 13.75 (1H, bs).
148	317.08	2.8	(DMSO) 1.44 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.54-2.41 (masked signal, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 3.32 (masked signal, 2H), 6.07-5.77 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 13.79 (brs, 1H).
149	343.17	3.2	(DMSO) 1.28 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.79 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 13.77 (br s, 1H).
150	297.17	2.65	(DMSO) 1.32 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.32 (masked signal, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 13.81 (br s, 1H).
153	265.2	2.54	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.80 - 0.92 (m, 4H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2.2, 4.7 Hz, 1H) and 13.75 (bs, 1H) ppm.
154	321.24	3.34	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.29 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.48 - 2.51 (masked signal, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 3.35 (masked signal, 2H), 4.93 - 4.95 (m, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.56 - 8.58 (m, 1H) and 13.80 (br s, 1H) ppm
155	305.18	2.92	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.39 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.50 - 2.55 (masked signal, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.68 - 7.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.59 (d, 1H) and 13.77 (br s, 1H) ppm
156	339.3	2.08	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.77 - 1.81 (m, 4H), 2.66 (d, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.83 (d, 1H), 3.46 (t, 2H), 4.52 (bs, 1H, OH), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) and 13.80 (bs, 1H, NH) ppm.
157	309.13	1.92	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.85 - 1.91 (m, 2H), 2.09 - 2.15 (t, 2H), 2.74 (s, 2H), 3.25 - 3.48 (masked signal, 4H), 3.69 - 3.74 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.50 - 7.52 (m, 1H), 7.56 -

[0568]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
			7.60 (m, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.58 (d, 1H) and 13.79 (br s, 1H) ppm
158	341	2.35	400MHz, DMSO, 0.58-0.73 (3H, m), 0.92-1.02 (3H, m), 1.20-1.37 (3H, m), 1.52-2.08 (4H, m), 2.81-3.17 (2H, m), 5.52-5.73 (1H, m), 7.23-7.49 (3H, m), 7.60-7.77 (2H, m), 7.84-7.91 (1H, m), 8.21-8.27 (1H, m), 8.53-8.61 (1H, m).
159	327	2.24	400MHz, DMSO, 0.61-0.72 (3H, m), 1.26-1.36 (3H, m), 1.53-1.88 (5H, m), 2.90-3.30 (2H, m), 5.73-5.97 (1H, m), 7.22-7.52 (3H, m), 7.62-7.77 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.53-8.61 (1H, m).
160	341.2	2.34	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.69 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 7.3, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 2H), 2.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.85 (m, 3H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.58 (m, 1H) and 13.80 (bs, 1H) ppm
161	359.2	2.4	1H (DMSO) 0.63-0.71 (3H, m), 1.28 (3H, d), 1.53-1.60 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m, hidden under water peak), 5.98-6.30 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.36-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d), 7.58 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.54-8.58 (1H, m).
162	331	2.23	(400MHz, DMSO) 0.64-0.73 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.54-1.67 (1H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.66-2.91 (2H, m), 6.99-7.33 (1H, t), 7.41-7.46 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.82-7.94 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.60-8.63 (1H, m).
163	363.3	3.09	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.57 - 1.61 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.67 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.40 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 2H), 8.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H) and 13.80 (bs, 1H) ppm
164	353.3	2.97	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.55 - 1.59 (m, 1H), 1.81 - 1.89 (m, 3H), 2.65 (d, 1H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 2.83 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.31 - 3.37 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.27 (d, 1H) and 8.56 (dd, 1H) ppm
165	345	2.36	(400MHz, DMSO) 0.64-0.73 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.54-1.66 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.93-2.15 (3H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.84-2.91 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.59-8.63 (1H, m).
166	341.3	3.23	1H (DMSO) 0.69 (3H, t), 1.23-1.31 (6H, m), 1.56 (1H, dt), 1.81 (1H, dt), 2.66 (1H, d), 2.83 (1H, d), 3.08 (2H, dq), 7.34 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.51-7.54 (2H, m), 8.24 (1H, d), 8.56-8.59 (1H, m).
167	359.2	3.1	1H (DMSO) 0.68 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.57 (1H, dt), 1.81 (1H, dt), 2.66 (1H, d), 2.84 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.74 (1H, t), 7.81 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.60 (1H, d).
168	325.1	2.55	1H (DMSO) 0.69 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.56 (1H, dq), 1.81 (1H, dq), 2.65 (1H, d), 2.82 (1H, d), 2.81-2.87 (2H, m), 3.69 (2H, t), 4.70 (1H, bs, OH), 7.32 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, bs, NH).
169	325.26	2.63	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 3.16 - 3.14 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 4H) and 1.22 - 1.11 (m, 1H) ppm

[0569]

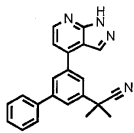
#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
170	350.22	2.57	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (br s, 1H), 8.94 (m, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.06 - 7.05 (m, 1H), 3.43 - 3.15 (masked signals, 4H), 2.88 (d, 1H), 2.78 (d, 1H) and 1.34 (s, 3H) ppm
171	344.06	2.42	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.27 (s, 3H), 2.78 (d, 1H), 2.89 - 3.07 (m, 3H), 3.35 (masked signal, 2H), 7.12 - 7.25 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 8.00 - 8.12 (m, 2H), 8.29 - 8.32 (m, 1H), 8.55 - 8.58 (m, 1H) and 13.82 (br s, 1H) ppm
172	344.12	2.48	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.74 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 2H), 3.07 (d, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.78 (d, 1H) and 1.28 (s, 3H) ppm
173	373.19	2.33	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.75 (br s, 1H), 8.57 - 8.55 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H) and 1.28 (s, 3H) ppm
174	373.19	2.34	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.26 (s, 3H), 2.73 - 3.02 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 6.68 - 6.72 (m, 2H), 6.74 - 6.78 (m, 2H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.55 - 8.57 (m, 1H) and 13.83 (br s, 1H) ppm
175	344.06	2.62	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.32 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 3.16 - 3.17 (m, 2H), 3.35 (masked signal, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 3H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.41 - 8.45 (m, 1H) and 8.57 (d, 1H) ppm
176	317	2.14	(400MHz, DMSO) 2.75-2.89 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 7.23-7.39 (1H, m), 7.54-7.61(1H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.78-7.89 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.52-8.59 (1H, m)
177	307.04	3.04	(DMSO) 1.36-1.27 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 5H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H)
178	305.02	2.87	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.69 (t, 3H), 1.79 - 1.85 (m, 2H), 2.68 - 2.83 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.70 - 7.72 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (d, 1H) and 13.81 (br s, 1H) ppm
179	351.1	2.59	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.90 - 1.07 (m, 2H), 1.13 - 1.21 (m, 1H), 1.38 - 1.54 (m, 6H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.01 - 3.08 (m, 1H), 3.11 - 3.21 (m, 2H), 3.31 - 3.36 (masked signal, 2H), 3.56 - 3.59 (m, 1H), 3.68 - 3.71 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H) and 8.58 (d, 1H) ppm
180	441	3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 6H), 1.39 - 1.03 (m, 9H), 0.95 - 0.76 (m, 2H) and 0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
181	343.08	2.92	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.64 - 1.72 (m, 2H), 1.84 (t, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 2H), 2.30 - 2.34 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.57 - 8.59 (m, 1H) and 13.78 (br s, 1H) ppm
182	323.05	2.05	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.10 - 1.18 (m, 2H), 1.43 - 1.55 (m, 2H), 1.71 (br s, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.54 (s, 2H), 3.05 (d, 1H), 3.47 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.52 - 7.60 (m,

[0570]

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
			2H), 7.69 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 1H) and 13.79 (br s, 1H) ppm
183	323.05	2.34	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 8.58 - 8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.32 - 3.20 (masked signal, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 2H) and 1.51 (m, 4H) ppm
184	323.05	2.8	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.82 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.69 - 2.67 (d, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H) and 1.87 - 1.76 (m, 1H) ppm
185	305.1	2.8	¹ H (DMSO) 1.38 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.53-2.68 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.84 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.53 (2H, bs), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.57 (1H, s).
186	305	2.8	¹ H (DMSO) 1.38 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.53-2.68 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.85 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.53-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.58 (1H, d), 13.82 (1H, bs, NH).
187	335	2.54	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 8.56 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 3.14 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.41 - 1.56 (m, 10H) and 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
188	297.05	2.87	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.49 (br s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H) and 8.59 (d, 1H) ppm
189	307.1	3.04	¹ H (DMSO) 1.55-1.85 (6H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.16 (2H, d), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.55 (1H, d), 13.75 (1H, bs, NH).
190	294.07	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.79 - 1.86 (m, 1H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 4H), 3.24 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.69 (br s, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, 1H) and 13.84 (br s, 1H) ppm
232	267.06	2.59	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.79 (t, 3H), 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 2.76 - 2.85 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.69 - 7.71 (m, 1H), 8.29 (s, 1H) and 8.58 (d, 1H) ppm
234	319.09	2.26	(DMSO, 400MHz) 1.30 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.40-2.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.75 (1H, d), 2.85 (1H, d), 7.35-7.36 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, br s).
235	315.1	2.82	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 2.82 - 2.84 (m, 2H), 2.87 - 3.06 (m, 4H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 8.31 - 8.34 (m, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 1H) and 13.81 (bs, 1H, NH) ppm
236	294.07	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.79 - 1.86 (m, 1H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 4H), 3.24 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.69 (br s, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, 1H) and 13.84 (br s, 1H) ppm

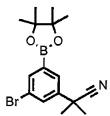
[0571]

[0572] 실시예 4: 2-(5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)비페닐-3-일)-2-메틸프로판니트릴(화합물 53)



[0573]

[0574] 단계 1: 2-(3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴

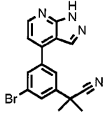


[0575]

[0576] 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 착물(1.71ml, 1.65mmol)의 용액을 -20℃로 냉각시켰다. 2-(3,5-디브로모페닐)-2-메틸프로판니트릴(500mg, 1.65mmol, 실시예 2, 단계 1에 기재된 바와 같이 제조함)을 한번에 가하고, 반응물을 -15 내지 -5℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(260.7mg, 269.9μl, 1.65mmol)를 가하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 염화암모늄의 희석 용액 및 에틸아세테이트 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 담황색 고체(551mg, 95% 수율)로서 수득하였다.

[0577] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.36 (12H, s), 1.77 (6H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, s); MS (ES⁺) 351.

[0578] 단계 2: 2-(3-브로모-5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴

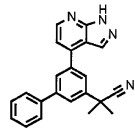


[0579]

[0580] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(4ml) 중의 4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(116mg, 0.47mmol), 2-(3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴(137mg, 0.39mmol), 탄산나트륨의 2M 수용액(0.79ml, 1.58mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(5mol%, 23mg, 0.02mmol)의 현탁액을 마이크로파 조사하에 150℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(102.5mg, 77% 수율)로서 수득하였다.

[0581] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.84 (6H, s), 7.35 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, d); MS (ES^+) 341.

[0582] 단계 3: 2-(5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)비페닐-3-일)-2-메틸프로판니트릴



[0583]

[0584] 2-(3-브로모-5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴(50mg, 0.147mmol) 및 페닐 보론산(26.76mg, 0.220mmol)의 혼합물을 마이크로파 바이알에 넣었다. 이어서, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(1.5ml)를 가한 다음 탄산나트륨(269.0mg, 2M 243.9 μl , 0.488mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(14.2mg, 0.012mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사하에서 150℃에서 60분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 역상 분취용 HPLC[Waters Sunfire C18, 10 μM , 100Å 컬럼, 구매 10% 내지 95% B(용매 A: 물 중의 0.05% TFA; 용매 B: CH_3CN) 25mL/min에서 16분에 걸쳐]로 정제하였다. 분획을 수집하고, 중탄산나트륨 카트리지를 통해 통과시키고 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(17mg, 34% 수율)로서 수득하였다.

[0585] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.81 (6H, s), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.45 (2H, t), 7.59 (2H, d), 7.74-7.79 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, d); MS (ES^+) 339, (ES^-) 337.

[0586] 아래 표 5는 실시예 4에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특성의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 5

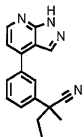
#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
53	339.2	3.8	¹ H (CDCl ₃) 1.81 (6H, s), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.45 (2H, t), 7.59 (2H, d), 7.74-7.79 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, d).
54	303.1	3.73	¹ H (CDCl ₃) 1.84 (6H, s), 1.97 (3H, d), 6.37-6.49 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.68 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.68 (1H, d), 11.69 (1H, bs).
55	289.1	3.63	¹ H (CDCl ₃) 1.86 (6H, s), 5.46 (1H, d), 5.93 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.77 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.71 (1H, d).
56	343.2	3.98	¹ H (CDCl ₃) 1.65-1.76 (4H, m), 1.85 (6H, s), 2.25-2.33 (2H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.72 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.70 (1H, d), 12.15 (1H, bs).
57	305.2	3.79	¹ H (DMSO) 0.96 (3H, t), 1.68 (2H, q), 1.78 (6H, s), 2.73 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, d).
58	345.2	4.03	¹ H (DMSO) 1.24-1.60 (5H, m), 1.68-1.93 (5H, m), 1.78 (6H, s), 2.64-2.73 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.58 (1H, d).
59	328.1	3.54	¹ H (DMSO) 1.83 (6H, s), 6.18 (1H, d), 6.74 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.63 (1H, d), 11.56 (1H, s), 13.70 (1H, bs).
60	279	2.9	(400MHz, DMSO) 1.85-1.91 (3H, m), 2.36 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.36-6.62 (2H, m), 7.29-7.43 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.53-8.62 (1H, m), 13.85 (1H, brs).
61	287.1	3.5	¹ H (DMSO) 1.80 (6H, s), 4.44 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.62 (1H, d), 13.90 (1H, s).
62	291.2	3.68	¹ H (DMSO) 1.28 (3H, t), 1.78 (6H, s), 2.78 (2H, t), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d).
63	279	2.87	(400MHz, DMSO) 2.37 (3H, s), 3.51-3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 5.09-5.29 (2H, m), 6.03-6.18 (1H, m), 7.22-7.45 (2H, m), 7.54-7.77 (2H, m), 8.33-8.40 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m), 13.88 (1H, brs).
238	342	3.13	(400MHz, DMSO) 13.89 (1H, brs), 8.67-8.56 (1H, m), 8.35 (1H, s), 7.95-7.72 (3H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 3.42-3.27 (1H, m), 3.00-2.94 (2H, m), 1.42-1.35 (3H, m).
239	437	4.12	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.00 - 1.61 (m, 5H), 1.58 - 1.31 (m, 8H), 1.10 - 0.95 (m, 2H) and 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm

[0587]

[0588]

실시예 5: 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸부탄니트릴(화합물 64)

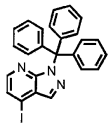
[0589]



[0590]

단계 1: 4-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

[0591]



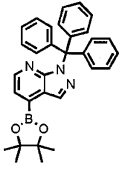
[0592]

4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(15g, 61.22mmol)을 디메틸포름아미드(300ml)에 용해시키고, 용액을 빙욕에서 5°C로 냉각시켰다. 수소화나트륨(60%, 2.938g, 73.46mmol)을 소량씩 나누어 가하고 이 온도에서 2시간 동안 교반되도록 두었다. 이 시간 후, 디메틸포름아미드(150ml) 중의 트리틸 클로라이드(18.77g, 67.34mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 비카보네이트(2×100ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가로 염수(100ml)로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(덜 극성인 분획: 2-레지오이성체, 13.71g, 46% 수율; 더 극성인 분획: 3-레지오이성체, 담황색 고체, 8.06g, 27% 수율)로서 수득하였다.

[0593]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.16-7.31 (15H, m), 7.59 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.10 (1H, s); MS (ES⁺) 488.

[0594] 단계 2: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0595]

[0596] 4-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(9.61g, 19.72mmol), 칼륨 아세테이트(5.806g, 59.16mmol) 및 비스(피나콜)디보론(6.008g, 23.66mmol)의 혼합물을 디옥산(100ml)에 용해시켰다. 질소를 반응 혼합물을 통해 20분 동안 버블링시킨 다음 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(805.2mg, 0.99mmol)를 한번에 가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 블라스트 실드 뒤에서 24시간 동안 120°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체(7.08g, 74% 수율)로서 수득하였다.

[0597] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.35 (12H, s), 7.19-7.32 (16H, m), 8.25-8.29 (2H, m); MS (ES⁺) 488.

[0598] 단계 3: 2-(3-브로모페닐)프로판니트릴



[0599]

[0600] 0°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란(150ml) 중의 3-브로모페닐아세트니트릴(12g, 61.2mmol)의 용액에 광유 중의 60% 수소화나트륨(2.25g, 56.3mmol)을 10분에 걸쳐 소량씩 나누어 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드(5.71ml, 91.8mmol)를 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(ISCO Companion, 330g 컬럼, 0-20% EtOAc/석유)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(7.06g, 55% 수율)로서 수득하였다.

[0601] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.55 (3H, d), 4.35 (1H, q), 7.37-7.46 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.63 (1H, t).

[0602] 단계 4: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸부탄니트릴

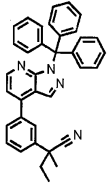


[0603]

[0604] 0°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란(15ml) 중의 2-(3-브로모페닐)프로판니트릴(600mg, 3.06mmol)의 용액에 광유 중의 60% 수소화나트륨(184mg, 4.59mmol)을 한번에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. 에틸 요오다이드(0.49ml, 6.12mmol)를 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(ISCO Companion, 40g 컬럼, 0-10% EtOAc/석유)로 정제하여 표제 화합물을 무색 점착성 오일(0.526g, 72% 수율)로서 수득하였다.

[0605] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.84 (3H, t), 1.67 (3H, s), 1.98 (2H, q), 7.41 (1H, t), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.65 (1H, t).

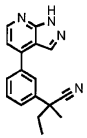
[0606] 단계 5: 2-메틸-2-(3-(1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄니트릴



[0607]

[0608] 디옥산(4ml) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (307mg, 0.630mmol), 2-(3-브로모페닐)-2-메틸부탄니트릴(150mg, 0.630mmol) 및 탄산나트륨의 2M 수용액 (0.945ml, 1.89mmol)의 현탁액을 진공/질소 주기(x5)로 탈기시켰다. 비스(트리-3급-부틸포스핀)팔라듐 (0)(16.10mg, 0.032mmol)을 가하고, 생성된 혼합물을 진공/질소 주기(x5)로 탈기시키고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 및 탄산나트륨의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 설파광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 점착성 백색 고체(0.240mg, 80% 순도, 59% 수율)로서 수득하였다. MS (ES⁺) 519.

[0609] 단계 6: 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸부탄니트릴



[0610]

[0611] 2-메틸-2-(3-(1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄니트릴(240mg, 0.46mmol)을 디클로로메탄 (10ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 트리에틸실란(2.5ml)을 가한 다음 트리플루오로아세트산(2.5ml)을 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트 및 탄산나트륨의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 설파광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(92mg, 70% 수율)로서 수득하였다.

[0612] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.92 (3H, t), 1.77 (3H, s), 2.02-2.13 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66-7.68 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.61 (1H, d). 13.87 (1H, s); MS (ES⁺) 277, (ES⁻) 275.

[0613] 아래 표 6은 실시예 5에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특정의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 6

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
64	277	3.52	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.92 (3H, t), 1.77 (3H, s), 2.02 - 2.13 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66 - 7.68 (2H, m), 7.85 - 7.88 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.87 (1H, s)
65	303.2	3.77	1H (DMSO) 1.81 (6H, s), 2.23 (3H, s), 5.26 (1H, s), 5.62 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.84-7.89 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d)
66	263.23	3.43	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 2H) and 1.03 (t, 3H) ppm
67	303.3	3.73	1H (DMSO) 1.78 (6H, s), 3.56 (2H, d), 5.13 (1H, dd), 5.18 (1H, dd), 6.01-6.10 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, s)
68	291.2	3.68	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.73 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 2.11 (m, 4H) and 0.86 (t, 6H) ppm
69	291.2	3.73	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.86 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H) and 0.89 (t, 3H) ppm
70	291.2	3.7	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.87 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.10 (d, 3H) and 0.82 (d, 3H) ppm

[0614]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
71	305.26	3.82	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.78 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 2.08 (dd, 1H), 1.92 (dd, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 0.96 (d, 3H) and 0.76 (d, 3H) ppm
72	317.25	3.87	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.45 - 1.36 (m, 1H) and 1.26 - 1.22 (m, 1H) ppm
73	275.17	3.5	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 1H) and 2.08 - 2.04 (m, 1H) ppm
74	289.19	3.62	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 2.50 (masked signal, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 2H) and 1.95 - 1.93 (m, 4H) ppm
75	306	2.72	(400MHz, DMSO) 1.78 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.38-7.45 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.58-8.64 (1H, m), 13.84 (1H, brs)
76	290	2.7	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H) and 1.77 (s, 6H) ppm
77	254.11	3.18	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 2H) and 0.88 (t, 3H) ppm
78	321.2	3.29	1H (DMSO) 1.78 (6H, s), 1.81 (2H, dt), 2.79 (2H, t), 3.47 (2H, t), 4.55 (1H, bs), 7.39 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.70 (1H, bs)
79	321.2	3.32	1H (DMSO) 0.85 (3H, t), 1.55-1.66 (2H, m), 1.67 (6H, s), 4.58 (1H, t), 5.31 (1H, bs), 7.33 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.53 (1H, d), 13.75 (1H, bs)
80	303.2	3.72	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.86 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 2.06 (dd, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 4H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.51 - 0.44 (m, 1H), 0.41 - 0.35 (m, 1H), 0.27 - 0.22 (m, 1H) and 0.08 - 0.04 (m, 1H) ppm
83	341.05	3.15	(400MHz, DMSO) 1.83 (6H, s), 7.46 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.61 (1H, d)
84	289.12	3.14	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.57 (d, 1H) and 1.86 (s, 6H) ppm
85	289	4.24	(400MHz, DMSO) 1.98-2.11 (1H, m), 2.25-2.38(1H, m), 2.48 (3H, s), 2.69-2.83 (4H, m), 7.35-7.47 (2H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.54-8.61 (1H, m), 13.82 (1H, brs)
86	277	4.2	(400MHz, DMSO) 1.03 (3H, t), 1.89-2.03 (2H, m), 2.47 (3H, s), 4.28-4.36 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.55-8.63 (1H, m), 13.78 (1H, brs)
87	311.1	3.62	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 14.00 (br s, 1H) ppm
89	291	3.55	(400MHz, DMSO) 0.88-0.95 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.97-2.15 (2H, m), 2.48 (3H, s), 7.35-7.49 (2H, m), 7.63-7.74 (2H, m), 8.25-8.32 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 13.85 (1H, brs)
90	289.19	3.43	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.78 (s, 3H), 2.76 - 2.89 (m, 2H), 5.17 - 5.23 (m, 2H), 5.68 - 5.75 (m, 1H), 7.41 (d, 1H),

[0615]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
			7.67 - 7.68 (m, 2H), 7.85 - 7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.61 (d, 1H) and 13.84 (br s, 1H) ppm
92	343	3.63	(400MHz, DMSO) 1.98-2.12 (1H, m), 2.27-2.42 (1H, m), 2.77-2.90 (4H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 8.10-8.26 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.61-8.70 (1H, m), 13.95(1H, brs).
93	345	3.68	(400MHz, DMSO) 0.88-0.96 (3H, m), 1.83 (3H, s), 2.03-2.25 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 8.13-8.29 (3H, m), 8.62-8.68 (1H, m), 13.96 (1H, brs).
95	293.09	3.17	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.34 (masked signal, 3H) and 1.76 (s, 3H) ppm
96	307.11	3.22	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.78 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 3.41 - 3.38 (masked signal, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.32 (t, 2H) and 1.81 (s, 3H) ppm
98	261.1	3.17	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.67 - 1.71 (m, 2H), 1.81 - 1.84 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm and 13.70 (bs, 1H) ppm.
99	313.06	3.25	1.87 (3 H, s), 2.92-2.67 (2 H, m), 6.08 (1 H, tt), 7.43 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.02 (1 H, s), 8.31 (1H, s), 8.62 (1 H, d), 13.85 (1H, s).
100	339.18	3.6	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.66 (br, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 2H), 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 3.32 (masked signal, 2H) and 1.82 (s, 3H) ppm
104	301.16	3.4	(DMSO) 1.77 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.02-3.01 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 13.85 (s, 1H).
105	323	3.55	(400MHz, DMSO) 0.87-0.97 (3H, m), 1.63-1.82 (6H, m), 2.01-2.18 (2H, m), 5.82-6.04 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.81-7.94 (2H, m), 8.59-8.68 (1H, m), 13.89 (1H, brs).
106	337	3.7	(400MHz, DMSO) 0.87-1.01 (6H, m), 1.74-1.81 (3H, m), 1.87-2.18 (4H, m), 5.58-5.81 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.78-7.92 (2H, m), 8.23-8.32 (1H, m), 8.59-8.66 (1H, m), 13.89 (1H, brs).
107	337.2	3.3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.99 - 2.12 (m, 4H), 2.83 - 2.87 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.80 (bs, 1H) ppm
108	355	3.34	1H (DMSO) 0.91 (3H, t), 1.76 (3H, s), 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.89 (2H, dd), 6.03 (0.25H, t), 6.17 (0.5H, t), 6.31 (0.25H, t), 7.41 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.74-7.76 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.80 (1H, bs, NH).
109	349.2	3.22	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 6.4, 9.1 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 7.4, 9.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.81 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.80 (bs, NH, 1H) ppm
110	327	3.22	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.93 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.06 (t, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 3H) and 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
111	341	3.33	(400MHz, DMSO) 0.90-0.97 (3H, m), 1.80 (3H, s), 2.00-2.20

[0616]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
			(5H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.94-8.09 (2H, m), 8.24-8.30 (1H, m), 8.60-8.69 (1H, m), 13.93 (1H, brs).
113	359.2	3.59	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.78 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.93 (dd, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.75 (dd, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.75 - 7.76 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.49 (d, 1H) and 13.76 (bs, 1H) ppm
114	305.2	2.82	1H (DMSO) 1.65-1.69 (2H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 2.87 (2H, t), 3.70 (2H, t), 4.74 (1H, s, OH), 7.37-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.80 (1H, bs, NH).
115	340.1	3.1	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.86 (s, 3H), 3.48 - 3.56 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 3H), 7.81 - 7.83 (m, 1H), 7.90 - 7.92 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.49 - 8.51 (m, 1H), 8.61 (d, 1H) and 13.84 (br s, 1H) ppm
116	340.08	3.07	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.85 (s, 3H), 3.35 - 3.39 (masked signal, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H) and 13.87 (br s, 1H) ppm
117	423	4.19	(400MHz, DMSO) 0.87-0.96 (3H, m), 1.00-1.12 (2H, m), 1.37-1.60 (5H, m), 1.67-1.85 (5H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.27-2.43 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.20-8.26 (1H, m), 8.61-8.67 (1H, m), 13.92 (1H, brs).
118	437	4.33	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.70 - 1.52 (m, 5H), 1.36 - 1.04 (m, 6H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) and 0.86 - 0.81 (m, 2H) ppm
119	423	4.15	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.92 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 2.38 - 2.02 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.75 - 1.46 (m, 6H), 1.26 - 0.96 (m, 5H) and 0.91 (t, 3H) ppm
120	305	2.99	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.93 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.83 (s, 3H) and 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
121	307	2.65	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.42 (t, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H) and 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
122	340	2.95	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 7.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.88 (bs, 1H, NH) ppm
123	354	3.05	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.74 - 1.77 (m, 2H), 1.85 - 1.88 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.83 (bs, 1H, NH) ppm
124	328	3.18	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.89 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.79 (s, 3H) and 0.93 (t, 3H) ppm
125	331	3.48	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.78 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 3H), 1.90 - 1.61 (m, 3H) and 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
126	316	2.96	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.88 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.8

[0617]

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
			Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 1.78 (s, 3H) and 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
127	320	2.16	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.75 (s, 3H) and 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
128	304.1	2.47	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.68 - 1.71 (m, 2H), 1.82 - 1.85 (m, 2H), 2.99 - 3.03 (m, 2H), 3.17 - 3.21 (m, 2H), 7.42 - 7.43 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (bs, 3H, NH3), 8.35 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.85 (s, 1H, NH) ppm
217	317	3.32	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.56 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.90 (d, J = 5.8 Hz, 2H) and 1.49 (s, 6H) ppm
218	319	3.38	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.79 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 6H) and 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
220	291	2.82	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.53 - 2.57 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (bs, 1H, OH), 7.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.86 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H) and 13.84 (bs, 1H, NH) ppm
221	305	3.29	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.97 - 2.08 (m, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 2.66 - 2.76 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 13.64 (bs, 1H, NH) ppm
222	309.1	2.7	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.96 - 2.01 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 4H), 3.31 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.14 - 7.25 (m, 4H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 3.3, 4.7 Hz, 1H) and 13.59 (bs, 1H, NH) ppm
223	251	1.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.18 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H) and 1.03 (dd, J = 2.6, 4.2 Hz, 4H) ppm
224	279	2.73	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 1H), 3.51 - 3.56 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 6.6, 8.7 Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H, OH), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H) and 13.84 (bs, 1H, NH) ppm
225	278.1	2.35	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.94 - 2.17 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 4.39 - 4.43 (m, 0.5H), 4.52 (dd, J = 6.7, 8.5 Hz, 0.5H), 6.86 (s, 0.4H), 7.38 - 7.42 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H) and 8.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H) ppm
226	311.1	3.23	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.53 - 3.65 (m, 4H), 7.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.72 (m, 2H), 7.92 - 7.94 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H) and 13.87 (bs, 1H, NH) ppm
227	299.09	2.21	¹ H (DMSO, 400MHz) 0.76 (3H, t), 1.43 (2H, br s), 1.95-2.12 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.98-3.08 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.81 (1H, br s).

[0618]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
228	323.06	2.66	(DMSO, 400MHz) 0.81 (3H, t), 2.06 (2H, q), 2.47 (3H, s), 3.63 (1H, d), 3.75 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
229	290.1	2.52	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.59 - 2.65 (m, 1.45H), 2.77 - 2.82 (m, 0.55H), 2.95 - 3.00 (m, 2H), 3.41 - 3.49 (m, 0.8H), 4.06 - 4.12 (m, 0.2H), 7.22 - 7.25 (m, 0.1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1.9H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 8.29 - 8.30 (m, 1H), 8.61 (d, 1H) and 13.80 (1H, bs, NH) ppm.
230	279.28	2.61	(DMSO, 400 MHz) 1.15-1.26 (2H, m), 1.37-1.43 (2H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 6.59 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.80 (1H, t), 6.95-6.98 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.80 (1H, d).
231	263.12	1.93	(DMSO, 400 MHz) 3.83 (2H, app s), 4.06 (2H, app s), 6.56 (1H, app s), 7.41 (1H, d), 7.57-7.61 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.84 (1H, br s).
240	314	3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.67 - 1.71 (m, 2H), 1.81 - 1.84 (m, 2H), 2.92 - 2.96 (m, 2H), 3.03 - 3.06 (m, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (d, 1H) and 13.85 (bs, 1H) ppm
241	296	82.8	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.77 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.81 (dd, J = 7.4, 13.9 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 7.4, 13.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H) and 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
242	279	2.64	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.80 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.30 - 2.26 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 1H) and 1.85 - 1.80 (m, 1H) ppm
243	265	2.54	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.81 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.44 (m, 4H), 4.81 (m, 1H), 3.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H) and 0.88 (d, J = 7.3 Hz, 4H) ppm
244	240	2.35	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dt, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H) and 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
245	253	1.99	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.62 (m, 2H) and 0.84 (m, 3H) ppm
246	239	1.84	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.83 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.12 (m, J = 6.6 Hz, 1H) and 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
247	309	2.26	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 1.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 7.4, 20.9 Hz, 1H), 1.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 4H) and 0.80 (td, J = 7.3, 3.9 Hz, 6H) ppm
248	283.11	2.09	(DMSO, 400MHz) 2.45 (3H, s), 2.75 (2H, ddd), 3.24 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
249	290.1	2.54	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 2.52 (dd, J = 9.3, 12.1 Hz, 2H), 3.12 - 3.17 (m, 2H), 3.83 - 3.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.69 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s,

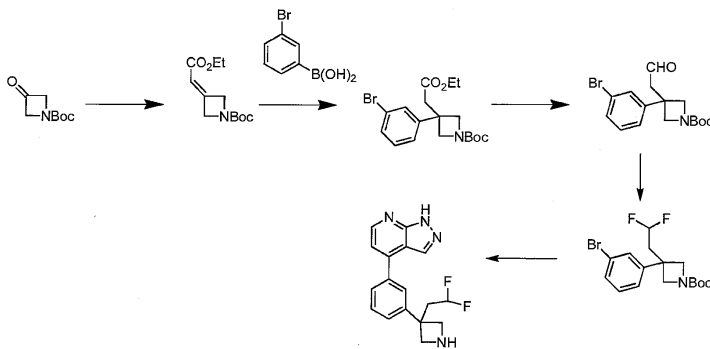
[0619]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
			1H, 8.29 (s, 1H) and 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H) ppm.
250	315	2.23	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.81 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.65 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (brs, 2H), 2.02 (m, 1H) and 1.66 - 1.52 (m, 2H,) ppm
251	279.1	2.11	(DMSO, 400MHz) 1.40-1.50 (1H, m), 1.71-1.82 (3H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.16 (1H, q), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.68-7.73 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.79 (1H, br s).
252	335	2.6	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.70 (brs, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 1.5, 5.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H) and 1.76 - 0.69 (m, 15H) ppm
253	321	2.5	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.77 (brs, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 20.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H) and 1.80 - 0.77 (m, 13H) ppm
254	309.06	2.5	(DMSO, 400MHz) 0.81 (3H, t), 2.08 (2H, q), 3.66 (1H, d), 3.77 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.82-7.85 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, d), 13.85 (1H, br s).
308	265	2.04	(DMSO, 400MHz) 1.85-1.95 (1H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 2.83-3.01(3H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d).
320	319	2.76	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.85 (brs, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 2H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 4H) and 2.51 - 2.45 (m, 4H) ppm
321	318	2.1	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.90 (brs, 1H), 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 4H) and 2.43 - 2.38 (m, 4H) ppm
322	226	2.21	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.82 (brs, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.36 (m, 1H) and 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H) ppm
328	366.03	6.55	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.86 (d, 4H), 3.44 (d, 2H), 3.69 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H) and 13.91 (s, 1H) ppm

[0620]

[0621]

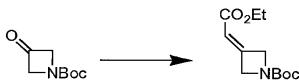
실시예 6: 4-(3-(3-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (화합물 191)



[0622]

[0623]

3급-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)아제티딘-1-카복실레이트



[0624]

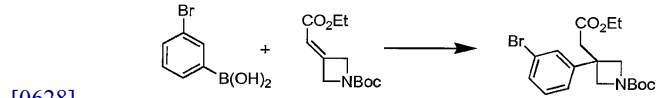
[0625]

THF(200ml) 중의 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(25.9g, 116mmol)의 빙냉 용액에 NaH(광유 중의 60% 분산액, 4.62g, 116mmol)를 25분에 걸쳐 주의해서 가하였다. 냉욕을 제거하고, 30분 후, THF(40ml) 중의 3급-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(9.88g, 57.7mmol)를 5분에 걸쳐 가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(6/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르(8.59g, 62%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0626]

¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.30 (3H, t), 1.46 (9H, s), 4.20 (2H, q), 4.61-4.62 (2H, m), 4.83-4.84 (2H, m).

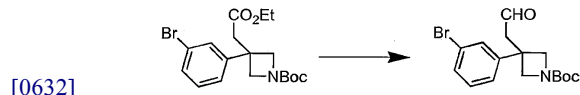
[0627] 3급-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)아제티딘-1-카복실레이트



[0629] 디옥산(10ml) 중의 [RhCl(COD)]₂(63mg, 0.031mmol)의 용액에 수성 KOH(1.5M, 8.29mmol, 5.53ml)를 가한 다음 (3-브로모페닐)보론산(1.67g, 8.29mmol)을 가하였다. 이어서, 디옥산 중의 3급-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)아제티딘-1-카복실레이트의 용액(7.5ml)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 5분 동안 300W에서 마이크로파 처리하였다. 염수를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수로 세척한 다음 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(4/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 마이클 부가물(Michael adduct)(1.31g, 79%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0630] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.14 (3H, t), 1.44 (9H, s), 2.95 (2H, s), 4.02 (2H, q), 4.17 (2H, d), 4.23 (2H, d), 7.13 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d).

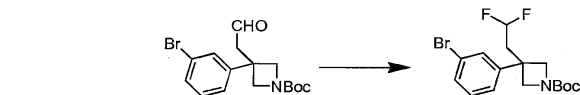
[0631] 3급-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카복실레이트



[0633] DCM(30ml) 중의 3급-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)아제티딘-1-카복실레이트(3.85g, 9.68mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄(DCM 중의 1M 용액, 11.6mmol, 11.6ml)을 -78℃에서 질소 하에 5분에 걸쳐 적가하였다. 이 온도에서 45분 후, MeOH(11.6mmol, 0.476ml) 및 물(58.1mmol, 1.34ml)을 가하고, 빙욕을 제거하였다. 포화 수성 타르타르산칼륨나트륨(32ml)을 가하고, 냉욕을 제거하였다. 에테르를 가하고, 반응 혼합물을 교반하고 밤새 방치하였다. 아침에, 에멀전이 사라지고 2개의 층이 수득되며, 이를 분리하였다. 수성 층을 에테르로 추출하고, 합한 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(4/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)하여 생성물(2.12g, 62%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0634] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.45 (9H, s), 3.14 (2H, s), 4.09 (2H, d), 4.27 (2H, d), 7.15-7.40 (4H, m), 9.66 (1H, s).

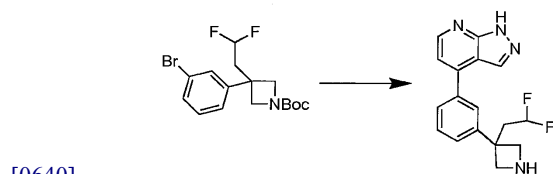
[0635] 3급-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-1-카복실레이트



[0637] DCM(8ml) 중의 3급-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카복실레이트(408mg, 1.15mmol)의 빙냉 용액에 데옥소플루오르(Deoxofluor)(765mg, 3.46mmol)를 적가한 다음 빙욕을 제거하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 교반하는 포화 수성 중탄산나트륨에 주의해서 부어서 쉐킷시켰다. 30분 후, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하고, 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(3/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물(172mg, 40%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0638] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.46 (9H, s), 2.49 (2H, td), 4.13 (2H, d), 4.25 (2H, d), 5.41 (1H, tt), 7.10 (1H, d), 7.26-7.46 (3H, m).

[0639] 4-(3-(3-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0641] DME(5ml) 중의 3급-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-1-카복실레이트(172mg, 0.457mmol)

및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(322mg, 0.594mmol)의 혼합물에 수성 탄산나트륨(2M, 1.37mmol, 0.686ml)을 가한 다음 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(21.1mg, 18.3 μmol)을 가하였다. 시약의 혼합물을 150°C에서 20분 동안 마이크로파 처리한 다음 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 크림색 발포체를 수득하였다.

[0642] 조약한 스즈키 커플링 부가물을 DCM(6ml) 및 트리에틸실란(2ml)에 용해시키고, TFA(2ml)를 실온에서 적가하였다. 45분 후, 반응물을 40°C 미만에서 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피(70/9/1, DCM/MeOH/수성 NH₃)로 정제하여 아제티딘(64.4mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0643] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 2.64 (2H, td), 3.64 (2H, d), 3.87 (2H, d), 5.87 (1H, tt), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).

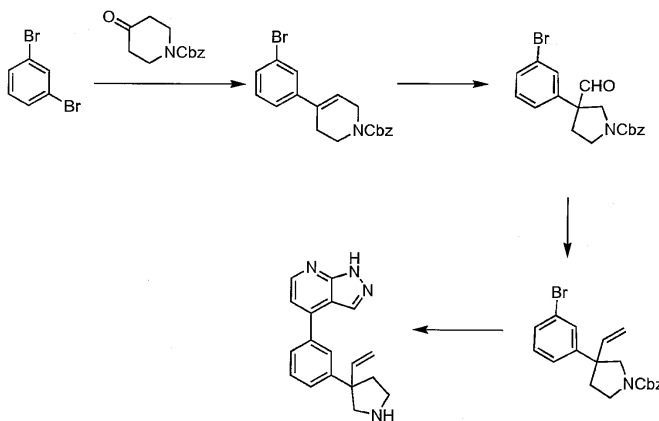
[0644] 아래 표 7은 실시예 6에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특성의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 7

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
191	315.09	2.06	(DMSO, 400MHz) 2.64 (2H, td), 3.64 (2H, d), 3.87 (2H, d), 5.87 (1H, tt), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.82 (1H, br s).
192			(400 MHz, DMSO) 3.34 (2H, s), 3.58 (2H, d), 3.91 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.60-7.66 (2H, m), 7.78 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.83 (1H, br s).

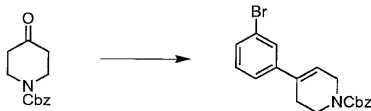
[0645]

[0646] 실시예 7 : 4-(3-(3-비닐피롤리딘-3-일)페닐)-1H-피라졸로 [3,4-b]피리딘(화합물 193)



[0647]

[0648] 벤질 4-(3-브로모페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



[0649]

[0650] 염화이소프로필마그네슘-염화리튬 착물(14% w/v 18.0mL, 17.4mmol)을 질소 하에 100mL 3구 플라스크에 넣고, -15 내지 -20°C로 냉각시켰다. 1,3-디브로모벤젠(2ml, 16.6mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 -5°C 미만으로 유지시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 -25°C로 냉각시키고, THF(20ml)를 가한 다음 벤질 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(3.94g, 16.9mmol)를 가하였다. 5분 후, 냉욕을 제거하였다. 1.5시간 후, 물을 반응 혼합물에 가한 다음 포화 수성 NH₄Cl을 가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

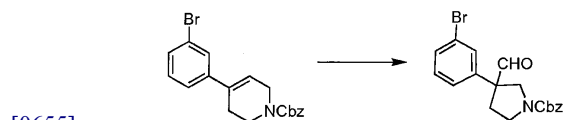
[0651] 무색 잔류물을 DCM(50ml)에 용해시키고, BF₃-OEt₂(7.57ml, 59.7mmol)를 빙욕으로 냉각시키면서 질소하에 가하였다. 5분 후, 냉욕을 제거하였다. 2시간 후, 반응물을 빙욕으로 냉각시키면서 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄

칭시켰다. 혼합물을 DCM로 2회 추출하고, 합한 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[0652] 컬럼 크로마토그래피(5/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 목적하는 알켄을 무색 오일로서 수득하였다.

[0653] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 2.53 (2H, app br s), 3.74 (2H, t), 4.19 (2H, t), 5.20 (2H, s), 6.03-6.09 (1H, m), 7.22 (1H, t), 7.28-7.41 (7H, m), 7.52 (1H, s).

[0654] 벤질 3-(3-브로모페닐)-3-포밀피롤리딘-1-카복실레이트

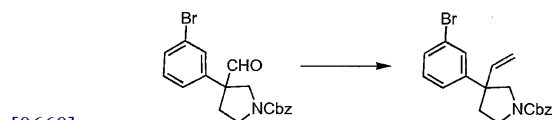


[0656] mCPBA(2.28g, 13.2mmol)를 에틸 아세테이트(60ml) 중의 벤질 4-(3-브로모페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(2.94g, 7.90mmol)의 용액에 한번에 가하고, 혼합물을 40℃에서 가열하였다. 4시간 후, 추가 분획의 mCPBA(1g, 5.79mmol)를 가하고, 반응물을 밤새 계속 교반하였다. 포화 수성 탄산나트륨을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 추가 분획의 포화 수성 탄산나트륨으로 세척한 다음 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고 농축시켰다.

[0657] BF₃·OEt₂(3.95ml, 31.17mmol)를 빙욕으로 냉각시키면서 DCM(100ml) 중의 잔류물의 용액에 가하였다(무색 내지 황색). 빙욕을 제거하고, 1시간 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 층을 분리한 다음 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 물질을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척한 다음 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(2/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0658] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 2.17-2.28 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.40 (1H, quin), 3.51-3.73 (2H, m), 4.43 (1H, dd), 5.12-5.22 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.27-7.51 (8H, m), 9.46 (1H, d).

[0659] 벤질 3-(3-브로모페닐)-3-비닐피롤리딘-1-카복실레이트

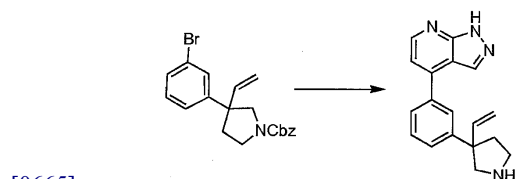


[0661] KHMDs(톨루엔 중의 0.5M, 6.536ml, 3.268mmol)를 실온에서 THF(15ml) 중의 Ph₃PCH₃Br(1.216g, 3.404mmol)의 현탁액에 가하였다. 1시간 후, 벤질 3-(3-브로모페닐)-3-포밀피롤리딘-1-카복실레이트를 -20℃에서 가한 다음 냉욕을 제거하였다. 2시간 후, 반응물을 MeOH(2ml)로 켄칭시키고, 포화 수성 중탄산나트륨을 가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출한 다음 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고 농축시켰다.

[0662] 컬럼 크로마토그래피(3/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0663] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 2.08-2.11 (2H, m), 3.32-3.48 (3H, m), 3.77 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 4.96-5.03 (3H, m), 5.74 (1H, dd), 6.98-7.23 (9H, m).

[0664] 4-(3-(3-비닐피롤리딘-3-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0666] DME(4ml) 중의 벤질 3-(3-브로모페닐)-3-비닐피롤리딘-1-카복실레이트(203mg, 0.526mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(307mg, 0.631mmol)의 혼합물에 수성 탄산나트륨(2M, 1.58mmol, 0.789ml)을 가한 다음 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(60.7mg, 52.6 μmol)을 가하였다. 시약의 혼합물을 150℃에서 40분 동안 마이크로파 처리한 다음 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 2회

추출하였다. 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고 농축시켰다.

[0667] 상기로부터의 잔류물을 DCM(6ml)에 용해시키고, 트리에틸실란(1mL)에 이어 TFA(1ml)를 가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 다음 컬럼 크로마토그래피(1/3 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 피라졸로 피리딘을 수득하고, 이를 조약한 상태로 후속 단계로 보냈다.

[0668] 상기로부터의 카바메이트 생성물을 EtOH(3ml) 및 진한 HCl(4ml)에 용해시키고, 80℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응물을 50℃ 미만에서 농축시켰다. 수성 2M 탄산나트륨 및 DCM을 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM 으로 다시 추출하고, 합한 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고 농축시켰다.

[0669] 잔류물을 Fractionlynx prep HPLC로 정제하고, 생성된 분획을 비카보네이트 SPE 카트리지를 통해 통과시켜 농축 하고 에테르로 연마한 후 목적하는 아민(42mg, 28%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0670] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 2.10-2.25 (2H, m), 2.91-3.07 (3H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 5.01 (1H, d), 5.07 (1H, d), 6.10 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.71 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.8 (1H, br s).

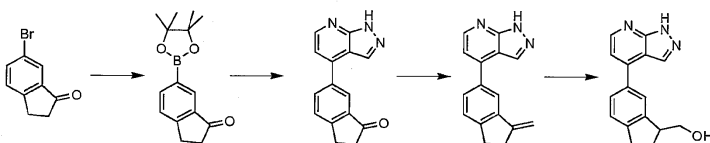
[0671] 아래 표 8은 실시예 7에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특징의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 8

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
193	291.2	2.06	(DMSO, 400 MHz) 2.10-2.15 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.05 (1H, d), 3.28 (1H, d), 5.01 (1H, d), 5.07 (1H, d), 6.10 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.71 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.30-14.20 (1H, br s)
194	293.18	2.05	(DMSO, 400 MHz) 0.63 (3H, t), 1.71 (2H, q), 2.02 (2H, t), 2.84-3.27 (4H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.66-7.67 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.58 (1H, s)
195			(DMSO, 400 MHz) 1.35 (3H), 1.94-2.08 (2H, m), 2.93-3.03 (3H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.50-7.55 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.55-14.10 (1H, br s)
196			(400 MHz, DMSO) 1.94-1.99 (1H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 2.96-2.98 (1H, m), 3.27-3.30 (1H, m), 3.49 (1H, d), 3.54 (1H, d), 7.27-7.53 (3H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.72 (1H, br s)
197	305.09	2.09	(DMSO, 400MHz) 1.33 (3H, d), 2.07-2.14 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 5.50-5.58 (1H, m), 5.92 (1H, d, J=11.6Hz), 7.37 (1H, d), 7.50-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.58 (1H, d)
198	319.19	2.25	(DMSO, 400 MHz) 0.66 (3H, t), 1.71 (2H, t), 2.09-2.12 (1H, m), 2.28-2.33 (1H, m), 2.97 (2H, q), 3.14 (2H, q), 5.37-5.43 (1H, m), 5.88 (1H, d, J=11.2Hz), 7.36 (1H, d), 7.51-7.69 (3H, m), 7.83 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.85 (1H, br s)
199	319.19	2.24	(DMSO, 400MHz) 1.36 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.05-2.12 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.09 (1H, d), 3.16 (1H, d), 5.73 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.51-7.82 (4H, m), 8.20 (1H, s), 8.58 (1H, d), 13.83 (1H, br s)
200	304.14	1.93	(DMSO, 400MHz) 2.11-2.18 (2H, m), 2.93-3.09 (5H, m), 3.25 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.52-7.62 (2H, m), 7.76-7.79 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.81 (1H, br s)
201	315.08	2.03	(DMSO, 400MHz) 2.18-2.36 (2H, m), 2.87-3.13 (3H, m), 3.50 (1H, d), 6.24 (1H, t, J = 57Hz), 7.39 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.75 (1H, s), 7.79 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.83 (1H, br s)

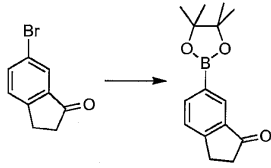
[0672]

[0673] 실시예 8 : 4-(3-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (화합물 202) 및 (6-(1H-피라졸로[3,4-b] 피리딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)메탄올 (화합물 203)



[0674]

[0675] 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온

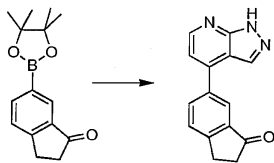


[0676]

[0677] DME(100ml) 중의 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(4.60g, 21.8mmol), 칼륨 아세테이트(6.42g, 65.4mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(6.64g, 26.2mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로로메탄 부가물(690mg, 0.943mmol)의 혼합물을 110℃에서 가열하였다. 2시간 후, 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(3/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물(5.13g, 91%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0678] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 1.31 (12H, s), 2.65 (2H, t), 3.14 (2H, t), 7.62 (1H, d), 7.90-7.93 (2H, m).

[0679] 6-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온

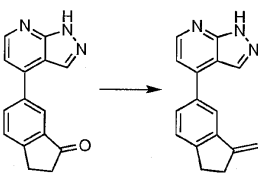


[0680]

[0681] DME(20ml) 중의 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(3g, 11.6mmol) 및 4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(3.13g, 12.8mmol)의 혼합물에 수성 탄산나트륨(2M, 11.62ml, 23.2mmol)을 가한 다음 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(978mg, 0.846mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 150℃에서 90분 동안 마이크로파 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 층은 황색 침전물(목적하는 생성물 대략 85% 순도)을 함유하기 때문에 이를 여과 제거한 다음 물로 세척하고, 이어서 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시키고, 상기 침전물에 가하였다. 고체를 비등 MeOH-THF로부터 재결정화하여 순수한 케톤(1.62g, 56%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0682] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 2.74 (2H, br s), 3.21 (2H, br s), 7.43 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.60 (1H, d), 13.87 (1H, br s).

[0683] (화합물 202) 4-(3-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

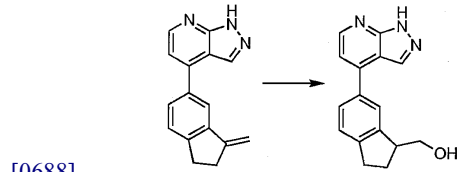


[0684]

[0685] KHMS(톨루엔 중의 0.5M, 3.46ml, 1.73mmol)를 실온에서 THF(15ml) 중의 Ph₃PCH₃Br(644mg, 1.80mmol)의 현탁액에 가하였다. 1시간 후, 6-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(257mg, 103mmol)을 실온에서 가하였다. 1시간 후, MeOH(2ml)를 가한 직후 포화 수성 중탄산나트륨을 가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출한 다음 합한 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(1/2 석유 에테르/에틸 아세테이트)하여 생성물(150mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0686] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 2.10-2.13 (2H, m), 2.27-2.30 (2H, m), 4.35 (1H, s), 4.84 (1H, t), 6.59 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, d).

[0687] (6-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)메탄올



[0689] 빙욕으로 냉각시키면서 THF(2.5ml) 중의 4-(3-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (86mg, 0.348mmol)의 용액에 9-BBN(THF 중의 0.5M, 1.39ml, 0.696mmol)을 3분에 걸쳐 가하여 스트로베리색 용액을 수득하였다. 5분 후 냉욕을 제거하였다.

[0690] 3시간 후, 1M NaOH(1ml)를 가한 다음 30% 수성 과산화수소(0.4ml)를 실온에서 가하였다. 15분 후, 포화 수성 중탄산나트륨을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 Fractionlynx HPLC 정제법에 의해 정제하고, 분획을 비카보네이트 SPE 카트리지를 통해 통과시켰다. 농축시켜 알콜(36mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0691] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 1.82-1.84 (1H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.84-3.01 (2H, m), 3.30-3.34 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d), 13.75 (1H, br s).

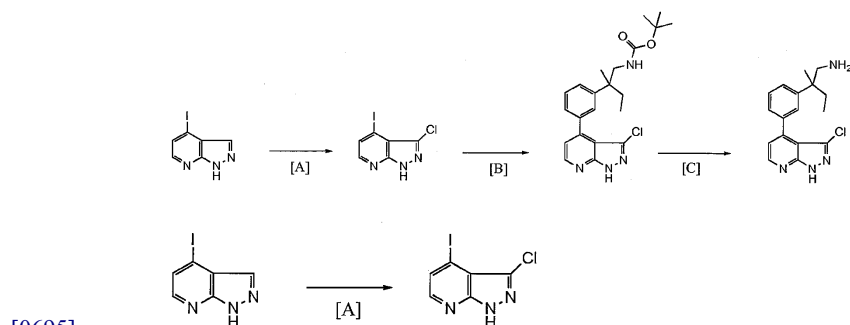
[0692] 아래 표 9는 실시예 8에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특정의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 9

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
202	248.13	3.26	(DMSO, 400MHz) 2.07-2.12 (2H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 4.35 (1H, s), 4.84 (1H, s), 6.59 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, d).
203	266.09	2.48	(DMSO, 400 MHz) 1.88-1.94 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.31-3.35 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d), 13.89 (1H, s).

[0693]

[0694] 실시예 9: 2-(3-(3-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸부탄-1-아민 (화합물 204)의 제조

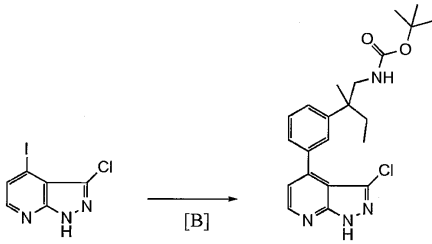


[0695]

[0696] [A] - 3-클로로-4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0697] 4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(1g, 4.081mmol) 및 NCS(653.9mg, 4.897mmol)를 무수 CH₃CN(20ml)에 용해/현탁시키고, 밤새 환류시켰다(온도가 환류점에 도달함에 따라 물질이 용해되어 약간 혼탁한 용액을 제공한다). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 짙은 황색 고체를 수득하였다. 이들 물질을 EtOAc(약 300mL) 및 염수 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수(1×50mL), 포화 Na₂S₂O₃(1×50mL) 및 염수(1×50mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 25% EtOAc, 약 100mL 실리카)로 정제하여 백색 고체(641mg, 56% 수율)를 수득하였다.

[0698] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO): 7.88 (1H, d), 8.23 (1H, d).

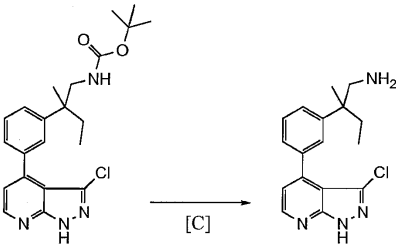


[0699]

[0700] [B] - 3급-부틸 2-(3-(3-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸부틸카바메이트의 제조

[0701] 3-클로로-4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(100mg, 0.3578mmol), 3급-부틸 2-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)부틸카바메이트(139.3mg, 0.3578mmol), Na₂CO₃(2M 536.5μl, 1.073mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(41.35mg, 0.03578mmol)를 마이크로파 튜브에 넣고, 디옥산(1ml)을 가하였다. 생성된 현탁액을 150℃에서 마이크로파(10분간 램프(ramp) 및 질소 냉각 사용)에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물 EtOAc 및 염수 사이에 분배 하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 짙은 황색 검을 수득하였다. 이 물질을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 35% EtOAc, DCM에 부하됨, 약 75mL 실리카)로 정제하여 약간 황색인 검(68.4mg, 46% 수율)을 수득하였다.

[0702]



[0703] [C] - 2-(3-(3-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸부탄-1-아민(화합물 204)의 제조

[0704] 3급-부틸 2-(3-(3-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-2-메틸부틸카바메이트(60mg, 0.1446mmol)를 무수 DCM(2ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. TFA(2ml)를 서서히 적가하고, 생성물을 0℃에서 약 25분 동안 교반하고, 실온에서 약 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, EtOAc 및 포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×10mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 약간 황색인 검을 수득하였다. 상기 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(9% MeOH/DCM 중의 1% NH₄OH, 약 50mL 실리카)로 정제하여 백색 고체(25.2mg, 55% 수율)를 수득하였다.

[0705] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO): 0.64 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.56 (dd, J=7.4, 13.8Hz, 1H), 1.79 (dd, J=7.3, 13.8Hz, 1H), 2.65 (d, J=12.9Hz, 1H), 2.82 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H) 및 8.62 (d, J=4.6Hz, 1H) ppm

[0706] 아래 표 10은 실시예 9에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특정의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

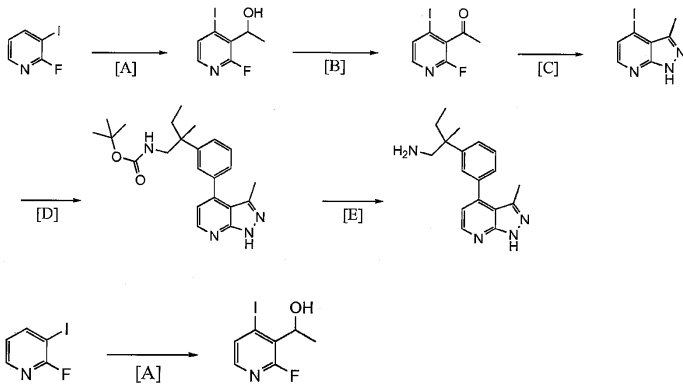
표 10

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
204	315.1	2.27	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 7.3, 13.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 4H) and 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
205	295	3.35	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.62 - 1.65 (m, 2H), 1.79 - 1.82 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 4H), 8.63 (d, 1H) and 14.00 (bs, 1H, NH) ppm
206	343.02	2.57	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.62 (d, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.46 - 3.19 (masked signal, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H) and 1.88 - 1.81 (m, 2H) ppm
207	327	3.13	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75 - 1.82 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.21 - 7.22 (m, 2H) and 8.60 (d, 1H) ppm
208	373	2.77	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.65 (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.55 (dd, 1H), 1.76 - 1.82 (m, 3H), 2.64 (d, 1H), 2.69 - 2.73 (m, 2H), 2.81 (d, 1H), 3.44 (t, 2H), 4.51 (bs, 1H, OH), 7.19 - 7.31 (m, 4H) and 8.59 (d, 1H) ppm
209	357.04	2.73	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.81 - 1.85 (m, 2H), 2.05 - 2.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.67 - 3.70 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 2H) and 8.61 (d, 1H) ppm
210	357.05	3.5	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 0.77 (t, 3H), 1.02 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.70 - 1.80 (m, 3H), 1.93 - 1.98 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 3.14 (d, 2H), 3.33 (masked signal, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.43 (s, 1H) and 8.60 (d, 1H) ppm
211	341.1	3.32	1H (DMSO) 1.25 (3H, t), 1.76-1.82 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.16-2.35 (4H, m), 2.69 (2H, q), 2.82 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.25 (1H, s), 8.60 (1H, d).
255	330.96	3.02	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.94 - 2.08 (m, 1H), 2.16 - 2.34 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H) and 8.64 (d, 1H) ppm
256	343.1	3.34	1H NMR (400.0 MHz, CDCl3) d 0.78 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.57 - 1.61 (m, 1H), 1.86 (dd, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 3H), 3.03 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.62 (d, 1H) and 11.85 (bs, 1H, NH) ppm
257	361	2.82	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.81 - 1.87 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.42 (cd, J = 2.5, 20.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 3.6, 16.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.5, 11.3 Hz, 3H) and 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
258	333	3.27	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.55 (dd, 1H), 1.78 (dd, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 4H) and 8.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
259	309.1	3.48	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.27 - 2.36 (m, 1H), 2.69 - 2.82 (m, 4H), 7.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 14.01 (bs, 1H, NH) ppm
260	313.1	2.93	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.76 - 1.84 (m, 1H), 1.98 - 2.03 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 1.3, 6.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H) and 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
261	375	3	(400 MHz, DMSO) 1.76-1.83 (1H, m), 1.88-2.03 (1H, m), 2.15-2.30 (4H, m), 2.84 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 8.61 (1H, d).

[0707]

[0708]

실시예 10: 2-메틸-2-(3-(3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄-1-아민 (화합물 212)의 제조



[0709]

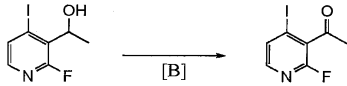
[0710]

[A] - 1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄올의 제조

[0711]

디-*i*-프로필아민(1.623g, 2.267ml, 16.04mmol)을 무수 THF(12ml)에 용해시키고, -70°C로 냉각시켰다. *n*-BuLi(2.5M 6.140mL, 15.35mmol)를 온도를 -60°C 이하로 유지시키면서 서서히 적가하고, 생성된 혼합물을 0°C에

서 약 2분 동안 교반하고 -70℃로 재냉각시켰다. 무수 THF(9ml) 중의 2-플루오로-3-요오도피리딘(3.11g, 13.95mmol)의 용액을 서서히 적가하였다. 이 용액을 -70℃에서 약 1시간 45분 동안 교반하고, 아세트알데히드(3.073g, 3.915ml, 69.75mmol)를 약 20분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -70℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 -70℃에서 물(약 12mL)을 가하여 킨칭시켰다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc에 분배하고, 수성 층을 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 오렌지색/갈색 오일을 수득하였다. 상기 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc, 약 300mL 실리카)로 정제하여 담황색의 점성 김(3.3412g, 90% 수율)을 수득하였다.



[0712]

[B] - 1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄논의 제조

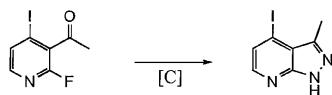
[0713]

1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄올(3.25g, 12.17mmol)을 무수 톨루엔(40ml)에 용해시키고, MnO₂(12.45g, 121.7mmol)를 한번에 가하였다. 생성된 현탁액을 95분 동안 환류하에 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 충분히 세척한 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 오렌지색/갈색 오일을 수득하였다. 이 물질을 DCM에 재용해시키고, 실리카(약 30mL)로 소거시켰다. 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 15% EtOAc, 약 300mL 실리카)로 정제하여 담황색 오일을 수득하며, 이는 빙욕에서 냉각시 고화되어 담황색 고체(1.92g, 60% 수율)를 수득한다.

[0714]

¹H NMR (400.0MHz, DMSO): 2.57 (3H, s), 7.95 (1H, d), 8.03 (1H, d).

[0715]



[0716]

[C] - 4-요오도-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

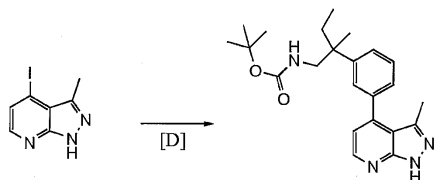
[0717]

1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄논(1.9g, 7.169mmol)을 압력 튜브에서 무수 THF(8ml)에 용해시키고, 하이드라진(1M 15.77mL, 15.77mmol)을 서서히 적가하였다. 생성된 황색의 불투명한 현탁액을 90℃에서 약 45분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×50mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 에테르로 연마하고, 초음파 처리하고 여과하였다. 수집된 고체를 에테르(3×5mL) 및 펜탄(3×5mL)으로 추가로 세척하여 갈색 분말을 수득하였다. 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피(물 중의 60% CH₃CN, 약 200mL R-P 실리카)로 정제하여 회백색 고체를 수득하였다. 이 물질을 EtOAc/MeOH에 재용해시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하였다. 이 물질을 초음파 욕을 사용하여 펜탄에서 연마하고, 여과에 의해 수집하였다. 수집된 고체를 펜탄(3×5mL)으로 세척하여 연어-살색 분말(532.3mg, 29% 수율)을 수득하였다.

[0718]

¹H NMR (400.0MHz, DMSO): 2.61 (3H, s), 7.64 (1H, d), 8.04 (1H, d).

[0719]



[0720]

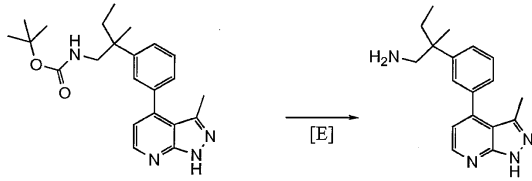
[D] - 3급-부틸 2-메틸-2-(3-(3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부틸카바메이트의 제조

[0721]

4-요오도-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(150mg, 0.5790mmol), 3급-부틸 2-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)부틸카바메이트(225.4mg, 0.5790mmol), Na₂CO₃(2M 868.5μl, 1.737mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(66.91mg, 0.05790mmol)를 마이크로파 튜브에 넣고, 디옥산(1.500ml)을 가하였다. 생성된 현탁액을 150℃에서 마이크로파(10분간 램프 및 질소 냉각 사용)에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc

[0722]

및 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 황색 검을 수득하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 75% EtOAc, 약 75mL 실리카)로 정제하여 약간 황색인 검(203mg, 89% 수율)을 수득하였다.



[0723]

[E] - 2-메틸-2-(3-(3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄-1-아민 화합물 212의 제조

[0724]

[0725] 3급-부틸 2-메틸-2-(3-(3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부틸카바메이트(137mg, 0.3473mmol)를 무수 DCM(2ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. TFA(2ml)를 서서히 적가하고, 생성된 용액을 0℃에서 약 30분 동안, 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 담갈색 검을 수득하였다. 이 물질을 EtOAc 및 포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 담황색 검을 수득하였다. 이 물질을 EtOAc에 재용해시키고 (DCM에서 충분히 용해되지 않음) 실리카(약 10mL)로 소거시켰다. 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 9% MeOH, 1% NH₄OH, 약 75mL 실리카)로 정제하여 회백색 고체(78.4mg, 77% 수율)를 수득하였다.

[0726]

1H NMR (400.0MHz, DMSO): 0.64 (t, J=7.4Hz, 14H), 1.07 (s, 0.5H), 1.26 (s, 4.5H), 1.55 (dd, J=7.4, 13.8Hz, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.82 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.35 (dt, J=7.1, 2.1Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 8.49 (d, J=4.7Hz, 1H) 및 13.4 (br s, 1H) ppm.

[0727]

아래 표 11은 실시예 10에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특정의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 11

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
212	295.2	2.77	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 14H), 1.07 (s, 0.5H), 1.26 (s, 4.5H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.80 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.4 (br s, 1H) ppm.
262	311	2.19	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.45 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 7H) and 2.02 - 1.80 (m, 2H) ppm
263	325	2.27	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.45 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H) and 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm
264	309.1	2.98	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 - 1.29 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 13.5 (s, 1H) ppm.
265	307.1	2.87	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.72 - 0.76 (m, 2H), 0.79 - 0.82 (m, 2H), 0.86 - 0.91 (m, 3H), 2.38 (d, 3H), 2.58 - 2.63 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.46 - 8.48 (m, 1H) and 13.38 (bs, 1H, NH) ppm.
266	321.1	3.09	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.60 - 0.70 (m, 5H), 0.82 -

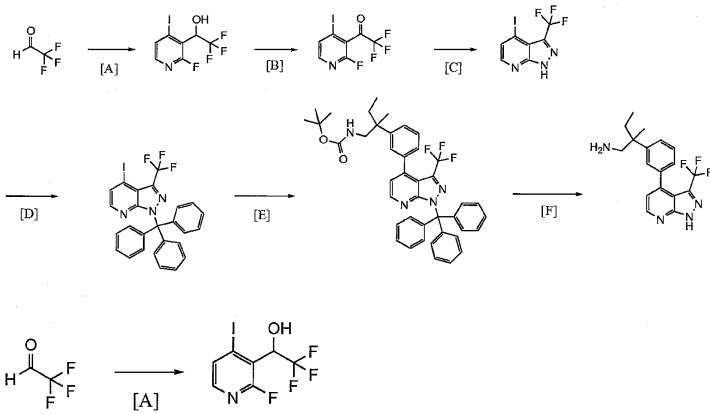
[0728]

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
			0.86 (m, 2H), 1.28 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.55 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.69 (m, 1H), 1.78 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 4H), 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 13.3 (s, 1H) ppm.
267	337	2.33	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.40 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 0.89 - 0.85 (m, 2H) and 0.76 - 0.72 (m, 2H) ppm
268	319.2	2.92	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.74 - 0.80 (m, 6H), 0.88 - 0.93 (m, 2H), 1.64 - 1.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.29 (bs, 1H, NH) ppm.
269	265	1.96	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.34 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 3H), 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.97 (brs, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 2H) and 0.76 - 0.72 (m, 2H) ppm
270	253	1.85	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.45 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.29 (m, 4H), 7.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H) and 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm

[0729]

[0730]

실시예 11: 2-메틸-2-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄-1-아민(화합물 213)의 제조



[0731]

[0732]

[A] - 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄올의 제조

[0733]

디-*i*-프로필아민(260.9mg, 364.4 μ l, 2.578mmol)을 무수 THF(1.900ml)에 용해시키고, -70 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. *n*-BuLi(2.5M 986.4 μ l, 2.466mmol)를 서서히 적가하고, 생성된 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 약 2분 동안 교반하고, -70 $^{\circ}$ C로 재냉각시켰다. 무수 THF(1.400ml) 중의 2-플루오로-3-요오도-피리딘(500mg, 2.242mmol)의 용액을 서서히 적가하고, 생성된 혼합물을 -70 $^{\circ}$ C에서 약 2.5시간 동안 교반하였다. 2,2,2-트리플루오로아세트알데히드를 캐놀라를 통해 가하고(비점은 약 -20 $^{\circ}$ C임), 생성된 혼합물을 -70 $^{\circ}$ C에서 약 1.5시간 동안 교반하였다. 물(약 2mL)을 신속하게 첨가하여 반응물을 -70 $^{\circ}$ C에서 쉐킷시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 분배하였다. 수성 상을 EtOAc(3 \times 20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 담갈색 모빌유(mobile oil)(581.7mg)를 수득하였다. 상기 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% EtOAc, 약 100mL 실리카, DCM에 부하시킴)로 정제하여 약간 황색인 겜을 수득하며, 이를 고진공하에 고화시켜 담황색 고체(225.2mg, 31% 수율)를 수득하였다.

[0734]

[0735]

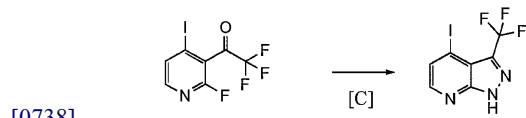
[B] - 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄올의 제조

[0736]

2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도-3-피리딘)에탄올(216.5mg, 0.6744mmol)을 무수 PhMe(5ml)에 용해시키고, MnO₂(689.8mg, 6.744mmol)를 한번에 가하였다. 생성된 현탁액을 약 35분 동안 환류하에 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 EtOAc로 충분히 세척하고, 합한 여액을 감압하에 농축시켜 황색/오렌지색 겜을 수득하였다. 상기 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피

(hexan 중의 10% EtOAc, 약 100mL 실리카)로 정제하여 약간 황색인 모빌유(106.8mg, 50% 수율)를 수득하였다.

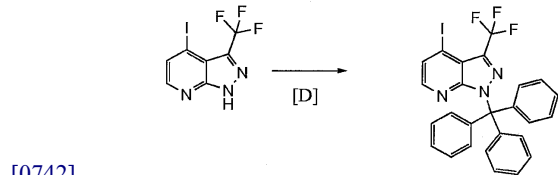
[0737] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO: 8.16 (1H, d), 8.24 (1H, d).



[0739] [C] - 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0740] 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도-3-피리딜)에탄(1.0717g, 3.360mmol)을 무수 디옥산(10ml)에 용해시키고, 하이드라진 일수화물(504.6mg, 490.4μl, 10.08mmol)을 한번에 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 90℃에서 약 분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×50mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피(hexan 중의 30% EtOAc, 약 200mL 실리카)로 정제하여 회백색 고체(801.4mg, 76% 수율)를 수득하였다.

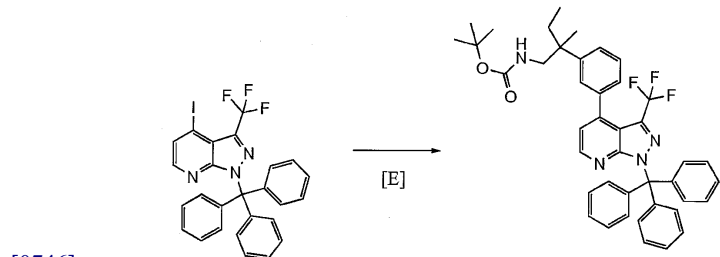
[0741] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO: 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, d), 14.85 (1H, brs).



[0743] [D] - 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

[0744] 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[5,4-b]피리딘(100mg, 0.3195mmol)을 무수 DMF(1ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 수소화나트륨(14.06mg, 0.3515mmol)을 한번에 가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 약 15분 동안 교반하였다. 트리틸 클로라이드(93.53mg, 0.3355mmol)를 한번에 가하고, 생성된 담황색 용액을 실온에서 약 2시간 동안 교반하며, 이에 의해 담황색 점성 현탁액으로 되었다. 이 물질을 감압하에 농축시켜 DMF를 제거하여 크림색 고체/검을 수득하였다. 이 물질을 EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수(3×2mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 크림색 고체(186.3mg)를 수득하였다. 생성된 고체를 컬럼 크로마토그래피(hexan 중의 5-10% EtOAc, 약 75mL 실리카)로 정제하여 백색 고체(164.3mg, 93% 수율)를 수득하였다.

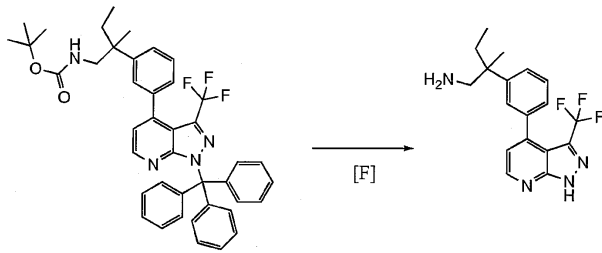
[0745] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO: 7.21 (6H, m), 7.32 (9H, m), 7.93 (1H, d), 8.00 (1H, d).



[0747] [E] - 3급-부틸 2-메틸-2-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부틸카바메이트의 제조

[0748] 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(135mg, 0.2431mmol) 및 3급-부틸 2-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)부틸카바메이트(94.65mg, 0.2431mmol)를 무수 디옥산(1ml)에 용해시키고, Na₂CO₃(2M 364.6μl, 0.7293mmol)을 가하였다. 용액을 탈기(진공/질소 주기×5)시키고, Pd[P(tBu)₃]₂(12.42mg, 0.02431mmol)를 가하고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×10mL)로 추가로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 짙은 자주색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 컬럼 크

로마토그래피(헥산 중의 15% EtOAc, 약 75mL 실리카)로 정제하여 약간 갈색인 검(164.7mg, 98% 수율)을 수득하였다.



[0749]

[0750]

[G] - 2-메틸-2-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄-1-아민(화합물 213)의 제조

[0751]

3급-부틸 2-메틸-2-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부틸카바메이트 (148mg, 0.2142mmol)를 무수 DCM(2ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 트리에틸실란(99.63mg, 136.9 μ l, 0.8568mmol)을 가한 다음 TFA(2ml)를 서서히 적가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 약 1시간 50분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 담갈색 고체/검을 수득하였다. 이 물질을 에테르 및 염수로 분배하였다. 에테르 층을 1M HCl(2 \times 10mL)로 세척하고, 합한 수성 층을 포화 NaHCO₃로 염기성화시키고, EtOAc(3 \times 10mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc를 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 무색 검 (56.5mg)을 수득하였다. 이 물질을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 4.5% MeOH/0.5% NH₄OH, 약 75 mL 실리카, DCM에 부하시킴)로 정제하여 백색 분말(15mg, 20% 수율)을 수득하였다.

[0752]

¹H NMR (400.0MHz, DMSO): 0.70 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.60 (dd, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 1.83 (dd, J=7.2, 13.7Hz, 1H), 2.71 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.87 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H) 및 8.74 (d, J=4.6Hz, 1H) ppm

[0753]

아래 표 12는 실시예 11에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특정의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 12

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
213	349.1	3.12	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.60 (dd, J = 7.2, 13.8 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 7.2, 13.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H) and 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
214	377.1	2.21	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.79 - 1.84 (m, 2H), 2.03 - 2.07 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.40 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.69 (m, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 2H) and 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm
215	361.1	3.3	¹ H (DMSO) 1.78-1.86 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.24-2.37 (4H, m), 2.40 (3H, s), 3.20 (2H, d), 7.12 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.58 (3H, bs, NH ₃), 8.72 (1H, d), 14.77 (1H, s, NH).
271	377.1	3.48	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) d 0.76 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.58 (dt, 1H), 1.78 - 1.83 (m, 1H), 2.74 - 2.77 (m, 3H),

[0754]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
			2.99 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 2H) and 8.68 (d, 1H) ppm
272	375.1	3.5	1H (DMSO) 1.21 (3H, t), 1.75-1.82 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.11-2.27 (4H, m), 2.66 (2H, q), 2.79 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.64 (1H, d).
273	329.9	3.48	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.55 - 1.58 (m, 2H), 1.78 - 1.81 (m, 2H), 7.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 14.78 (s, 1H) ppm
274	365	3.25	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.79 (dd, J = 9.3, 19.7 Hz, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 2.16 - 2.25 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
275	391.06	2.98	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.76 - 1.83 (m, 2H), 2.02 - 2.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.12 - 3.42 (masked signal, 4H), 3.64 - 3.69 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 1H), 7.29 (s, 1H) and 8.68 (d, 1H) ppm
276	395.1	3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.77 - 1.84 (m, 2H), 2.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 3.8, 16.5 Hz, 2H), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.33 (m, 2H) and 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
277	367.1	3.47	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.63 (t, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.52 (dd, 1H), 1.75 (dd, 1H), 2.63 - 2.67 (m, 1H), 2.82 (d, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.25 - 7.28 (m, 2H) and 8.70 (d, 1H) ppm.
278	333.1	2.93	1H (DMSO) 0.95-1.00 (2H, m), 1.01-1.06 (2H, m), 3.12 (2H, s), 7.30 (1H, d), 7.37-7.42 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.50-7.54 (2H, m), 7.74 (3H, bs, NH3), 8.74 (1H, d), 14.80 (1H, bs, NH).
279	343.1	3.63	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.97 - 2.07 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 4H), 7.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 14.78 (bs, 1H, NH) ppm
280	347.1	3.17	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.75 - 1.83 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 3H), 7.43 - 7.47 (m, 1H) and 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
281	335.05	3.04	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.74 (t, 3H), 1.46 - 1.57 (m, 1H), 1.74 - 1.81 (m, 1H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.76 - 2.86 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.45 (t, 1H) and 8.67 (d, 1H) ppm
282	347.1	3.13	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.73 - 0.82 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 2H) and 8.65 (d, 1H) ppm
284	365.1	2.8	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.70 - 1.73 (m, 1H), 2.00 - 2.04 (m, 1H), 2.73 - 2.77 (m, 3H), 3.12 - 3.19 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 3H), 7.45 (t, 1H) and 8.65 (d, 1H) ppm
285	379.1	2.93	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 (s, 3H), 1.79 - 1.85 (m, 1H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 3.01 - 3.08 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.16 - 3.23 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 2H) and 8.68 (d, 1H) ppm
286	379.1	2.93	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 (s, 3H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 3.01 - 3.05 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.17 - 3.23 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 2H) and 8.68 (d, 1H) ppm
287	379.1	2.93	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 (s, 3H), 1.79 - 1.85 (m, 1H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 3.01 - 3.05 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.18 - 3.21 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 2H) and 8.69 (d, 1H) ppm

[0755]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
288	377.05	2.99	(DMSO, 400MHz) 0.77 (3H, t), 2.02 (2H, q), 3.55 (1H, d), 3.70 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.42-7.44 (2H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.72 (1H, d), 14.75 (1H, br s).
289	424	4.12	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.17 (m, 11H), 4.44 (s, 2H), 3.59 (s, 2H) and 0.90 (s, 4H) ppm
290	334	3.11	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.23 (m, 5H), 4.70 (s, 1H), 3.57 (s, 2H) and 0.95 - 0.75 (m, 4H) ppm
291	348	3.31	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.24 (m, 4H) and 2.00 - 1.77 (m, 2H) ppm
292	391.11	3.12	(DMSO, 400MHz) 0.76 (3H, t), 2.01 (2H, q), 2.41 (3H, s), 3.51 (2H, d), 3.68 (2H, d), 7.23 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.72 (1H, d), 14.76 (1H, s).
293	367.14	2.49	(DMSO, 400MHz) 0.71 (3H, t), 1.86-2.08 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.99 (2H, d), 7.20 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.30 (1H, d), 8.71 (1H, d).
294	293	2.12	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.95 (brs, 2H) and 3.82 (s, 2H) ppm
295	401.1	3.14	(DMSO, 400MHz) 1.92 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.69 (1H, d), 3.89 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.69 (1H, d), 14.74 (1H, br s).
296			(DMSO, 400MHz) 0.79 (3H, t), 2.06 (2H, q), 2.40 (3H, s), 3.74 (1H, d), 3.90 (1H, d), 7.12 (br d), 7.21 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.58 (1H, d), 10.03 (1H, br s).
297	351.07	2.38	1H nmr (DMSO, 400MHz) 2.40 (3H, s), 2.85-2.93 (2H, m), 3.20 (3H, s), 4.34-4.37 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.39 (1H, s, formate), 8.70 (1H, d).
298	389	2.71	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H) and 1.85 - 0.71 (m, 13H) ppm
299	389	2.76	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.97 (brs, 2H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H) and 1.77 - 0.78 (m, 13H) ppm
300	403	2.84	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 1.6, 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.85 (brs, 2H), 3.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H) and 1.70 - 0.66 (m, 13H) ppm
307	347.03	2.4	1H (400MHz, DMSO) 1.36-1.47 (1H, m), 1.68-1.76 (3H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.66 (1H, q), 3.16 (1H, q), 7.19 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.43 (1H, t), 8.63 (1H, d).
309	321	2.3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 1.7, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (brs, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H) and 0.54 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
311	408	3.22	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.63 - 1.66 (m, 2H), 1.82 - 1.86 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H) and 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm.
312	386	8.2	1H NMR(CD3OD): 1.54-1.58 (2H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.38 (1H, d), 8.67-8.69 (1H, d).

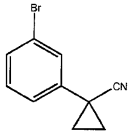
[0756]

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
313	370	10.02	
314	391.04	2.46	(400MHz, DMSO) 0.61 (3H, m), 1.21 (1H, br s), 1.59-1.68 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.20-4.01 (5H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.56 (1H, s).
315	410	8.82	1H NMR (MeOD) 1.57-1.59 (6H, m), 1.78-1.80 (4H, m), 7.27-7.28 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.54-7.55 (1H, d), 8.69-8.70 (1H, d).
316	415	3.43	1H NMR (MeOD): 1.26-1.28 (6H, s), 1.54-1.57 (2H, m), 1.75-1.84 (4H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, s), 8.67-8.68 (1H, d).
317	414	7.39	1H NMR (MeOD): 1.26 (6H, s), 1.54-1.57 (2H, m), 1.75-1.83 (4H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, s), 8.61-8.62 (1H, d).
318	350	3.34	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.79 (brs, 1H), 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 5H), 3.50 (dd, J = 10.5, 16.5 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H) and 0.62 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
324	345	3.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.80 (brs, 1H), 8.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H) and 1.71 (s, 6H) ppm
329	386	2.9	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.51 - 1.54 (m, 2H), 1.76 - 1.80 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (s, 1H, NH), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H, NH) and 8.52 - 8.53 (m, 1H) ppm.

[0757]

[0758]

실시예 12 1-(3-(3-아미노프로필)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)사이클로프로판카보니트릴 (화합물 283)의 제조



[0759]

[0760]

1-(3,5-디브로모페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴의 제조

[0761]

수소화나트륨(1.601g, 40.02mmol)을 실온에서 DMSO(40ml) 중의 2-(3,5-디브로모페닐)아세트니트릴(5.0g, 18.19mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음 빙욕에서 냉각시키면서 1,2-디브로모에탄(3.588g, 1.646ml, 19.10mmol)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 물(100ml)을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트/톨루엔(3×150ml, 2:1)으로 추출하였다. 유기 물질을 배합하고, 1M HCl, 물 및 염수로 세척한 다음 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 1 내지 20% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 120g) 상에서 정제하여 1-(3,5-디브로모페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴을 담황색 고체(4.56g, 83%)로서 수득하였다.

[0762]

[0763]

1-(3-브로모-5-포밀-페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴의 제조

[0764]

THF 중의 iPrMgCl·LiCl(14% w/v 5.429mL, 5.233mmol)을 질소하에 오븐-건조된 3구 플라스크에 넣었다. 플라스크를 -20℃로 냉각시키고, 1-(3,5-디브로모페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴(1.5g, 4.984mmol)을 한번에 가하였다. 온도를 90분 동안 -20 내지 -10℃로 유지시켰다. 이어서, DMF(400.7mg, 424.5μl, 5.482mmol)를 가하고, 반응물을 밤새 실온으로 가온시켰다. NH₄Cl(포화 수용액)를 가한 다음, 에틸 아세테이트 및 물을 가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 물질을 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 2 내지 30% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 24g) 상에서 정제하여 1-(3-브로모-5-포밀-페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴을 백색 고체(1.037g, 83%)로서 수득하였다.

[0765]

[0766]

(E)-3-[3-브로모-5-(1-시아노사이클로프로필)페닐]프로프-2-에노에이트의 제조

[0767]

질소하에 실온에서 THF(15ml) 중의 (2-메톡시-2-옥소-에틸)-트리페닐-포스포늄 브로마이드(1.502g, 3.618mmol)의 현탁액에 THF 중의 LHMDS(1M 3.358mL, 3.358mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 -25℃로 냉각시켰다. 1-(3-브로모-5-포밀-페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴(500mg, 1.999mmol)을 THF 1mL에 용해시키고, 반응물에 가하였다. 상기 반응물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 반응물을 MeOH(2ml)로 킨칭시킨 다음 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 1 내지 20% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 24g) 상에서 정제하여 메틸 (E)-3-[3-브로모-5-(1-시아노사이클로프로필)페닐]프로프-2-에노에이트를 황색 고체(594mg, 97%)로서 수득하였다.

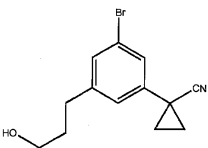
[0768]

[0769]

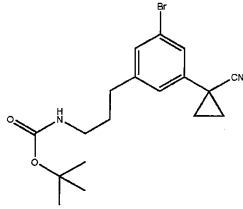
1-[3-브로모-5-(3-하이드록시프로필)페닐]사이클로프로판-1-카보니트릴의 제조

[0770]

0℃에서 THF(15ml) 중의 메틸 (E)-3-[3-브로모-5-(1-시아노사이클로프로필)페닐]프로프-2-에노에이트(590mg, 1.927mmol)에 수소화붕소리튬(125.9mg, 5.781mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교



반하였다. HCl(2M, 수용액)을 가하고, 반응물을 끓는 것이 가라앉을 때까지 5분 동안 교반하였다. NaHCO₃(포화 수용액)를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 조 생성물을 10 내지 80% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 40g) 상에서 정제하여 1-[3-브로모-5-(3-하이드록시프로필)페닐]사이클로프로판-1-카보니트릴을 황색 오일(64mg, 67%)로서 수득하였다.



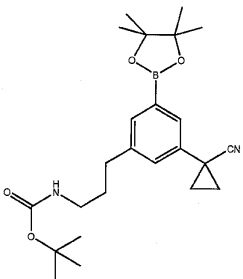
[0771]

[0772] 3급-부틸 N-[3-[3-브로모-5-(1-시아노사이클로프로필)페닐]프로필]카바메이트의 제조

[0773] 0℃에서 DCM(6ml) 중의 1-[3-브로모-5-(3-하이드록시프로필)페닐]사이클로프로판-1-카보니트릴(364mg, 1.299mmol) 및 트리에틸아민(394.3mg, 543.1μl, 3.897mmol)의 용액에 MsCl(223.1mg, 150.7μl, 1.948mmol)을 적 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 물 5mL에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 물질을 물 및 염수로 세척한 다음 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 이러한 조 혼합물을 후속 단계에서 사용하였다.

[0774] DMF 중의 조 메실레이트의 용액(3ml)에 나트륨 아지드(101.4mg, 1.559mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 냉각시킨 다음 물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 물질을 물 및 염수로 세척한 다음 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 완전히 농축시키지는 않는다. 조 물질을 후속 단계로 보냈다.

[0775] THF(5ml) 및 물(0.5ml) 중의 1-[3-(3-아지도프로필)-5-브로모-페닐]사이클로프로판-1-카보니트릴(396mg, 1.298mmol)의 용액에 실온에서 PPh₃(347.3mg, 1.324mmol)를 가하였다. 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 감압하에 농축시키고, 바로 후속 단계로 보냈다. 상기 잔류물을 디옥산(12ml) 및 물(4ml)에 재용해시키고, 실온에서 탄산칼륨(179.4mg, 1.298mmol)을 가한 다음 디-3급-부틸 디카보네이트(283.3mg, 1.298mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 디옥산을 감압하에서 제거하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 물질을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 2.5 내지 50% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 24g) 상에서 정제하여 3급-부틸 N-[3-[3-브로모-5-(1-시아노사이클로프로필)페닐]프로필]카바메이트를 무색 오일(315mg, 4단계에 걸쳐 64%)로서 수득하였다.

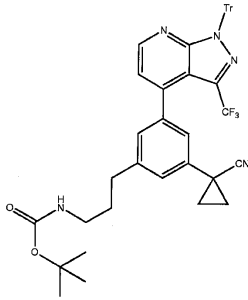


[0776]

[0777] 3급-부틸 N-[3-[3-(1-시아노사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로필]카바메이트의 제조

[0778] 3급-부틸 N-[3-[3-브로모-5-(1-시아노사이클로프로필)페닐]프로필]카바메이트(315mg, 0.8305mmol)를 디옥산(5ml)에 용해시키고, 비스(피나콜레이트)디보론(253.1mg, 0.9966mmol)을 가한 다음 칼륨 아세테이트(244.6mg, 2.492mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 5회 충전한 다음, Pd(dppf)Cl₂.DCM(33.91mg, 0.04152mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 90℃에서 4시간 동안 환류시킨 다음 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기 물질을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 2.5 내지 40% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 24g) 상에서 정제하여 3급-부

틸 N-[3-[3-(1-시아노사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로필]카바메이트를 백색 발포체(250mg, 71%)로서 수득하였다.



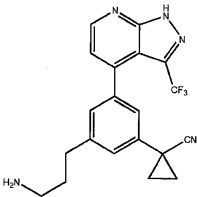
[0779]

[0780]

3급-부틸 3-(3-(1-시아노사이클로프로필)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로필카바메이트의 제조

[0781]

3급-부틸 N-[3-[3-(1-시아노사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로필]카바메이트(50mg, 0.1173mmol)를 디옥산(2ml)에 용해시키고, 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-피라졸로[5,4-b]피리딘(65.14mg, 0.1173mmol)을 가한 다음 탄산나트륨(2M 176.0 μ l, 0.3519mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 5회 충전한 다음 Pd[P(tBu)₃]₂(8.994mg, 0.01760mmol)를 가하고, 반응물을 60 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 물 및 에틸 아세테이트를 가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 2.5 내지 50% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 12g) 상에서 정제하여 3급-부틸 3-(3-(1-시아노사이클로프로필)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로필카바메이트를 점성 오일(72mg, 84%)로서 수득하였다.



[0782]

[0783]

1-(3-(3-아미노프로필)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)사이클로프로판카보닐트릴의 제조

[0784]

3급-부틸 3-(3-(1-시아노사이클로프로필)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로필카바메이트(72mg, 0.09893mmol)를 DCM(3ml)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 트리에틸실란(46.01mg, 63.20 μ l, 0.3957mmol)을 가한 다음 TFA(0.5ml)를 가하였다. 상기 반응물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 DMSO에 용해시키고, FractionLynx로 정제하였다. 분획을 비카보네이트 카트리지를 통해 통과시켜 유리 염기를 수득하고 동결건조시켜 1-(3-(3-아미노프로필)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)사이클로프로판카보닐트릴을 백색 고체(22mg, 57%)로서 수득하였다.

[0785]

¹H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.53-1.59 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H) 및 8.54-8.58 (m, 1H) ppm.

[0786]

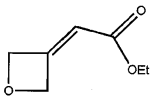
아래 표 13은 실시예 12에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특성의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 13

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
283	386.1	2.8	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.53 - 1.59 (m, 2H), 1.70 - 1.79 (m, 4H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.67 - 2.71 (m, 2H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.20 - 7.29 (m, 2H) and 8.54 - 8.58 (m, 1H) ppm
301	318.1	2.55	¹ H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 1.62 - 1.65 (m, 2H), 1.82 - 1.85 (m, 2H), 2.08 (q, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) and 8.61 (d, 1H) ppm.
302	346.1	2.65	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.58 - 1.62 (m, 2H), 1.67 - 1.80 (m, 4H), 2.54 - 2.61 (m, 4H), 2.67 - 2.74 (m, 2H), 7.05 - 7.07 (m, 1H), 7.25 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 2H) and 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
303	373.1	3.15	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.54 - 1.57 (m, 2H), 1.76 - 1.79 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.71 (bs, 1H, OH), 7.22 (s, 1H), 7.25 - 7.27 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 14.80 (bs, 1H, NH) ppm.
304	372.1	2.29	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.55 - 1.58 (m, 2H), 1.75 - 1.78 (m, 2H), 2.74 - 2.77 (m, 2H), 2.84 - 2.87 (m, 2H), 7.21 - 7.22 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H) and 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm

[0787]

[0788] 실시예 13 (3-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)옥세탄-3-일)메탄아민(화합물 305)의 제조

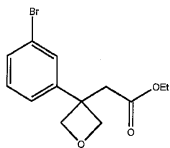


[0789]

[0790] 에틸 2-(옥세탄-3-일리덴)아세테이트의 제조

[0791] 0℃에서 DCM(15.00ml) 중의 옥세탄-3-온(500mg, 6.938mmol)의 용액에 에틸 2-트리페닐포스포라닐리덴아세테이트 (2.659g, 7.632mmol)를 가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실리카의 패드(30% EtOAc:석유 에테르로 세척함)를 통해 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하여 에틸 2-(옥세탄-3-일리덴)아세테이트를 무색 점성 오일(815mg, 79%)로서 수득하였다.

[0792] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.29 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.32-5.34 (m, 2H), 5.52-5.54 (m, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H) ppm.

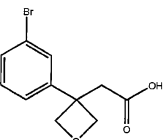


[0793]

[0794] 에틸 2-[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]아세테이트의 제조

[0795] 디옥산 30mL 중의 [Rh(cod)Cl]2(171.3mg, 0.3518mmol)의 용액에 수성 KOH(1.5M 6.097mL, 9.145mmol)를 가한 다음 에틸 2-(옥세탄-3-일리덴)아세테이트(1g, 7.035mmol) 및 디옥산 10mL 중의 (3-브로모페닐)보론산(2.119g, 10.55mmol)의 용액을 가하였다. 상기 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 추가로 (3-브로모페닐)보론산 (706mg, 0.5당량)을 가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 염수를 가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수로 세척한 다음 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 1-20% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 80g) 상에서 정제하여 에틸 2-[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일] 아세테이트를 황색 오일(1.50g, 71%)로서 수득하였다.

[0796] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.15 (t, 3H), 3.13 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.86 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.19-7.42 (m, 4H) ppm.

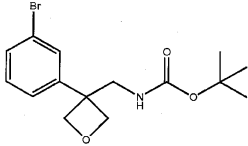


[0797]

[0798] 2-[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일] 아세트산의 제조

[0799] 에틸 2-[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]아세테이트(1.5g, 4.513mmol)를 MeOH(25ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. NaOH(1M 9.026mL, 9.026mmol)를 가하고, 반응물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 용액을 HCl(1M 용액, 9.026ml) 2당량을 사용하여 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하여 2-[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]아세트산을 점성 황색 오일(1.287g, 95%)로서 수득하였다.

[0800] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 3.18 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.99 (d, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H) ppm.

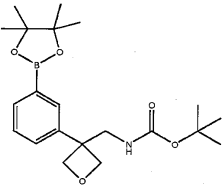


[0801]

[0802] 3급-부틸 N-[[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]메틸]카바메이트의 제조

[0803] 2-[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]아세트산(840mg, 2.789mmol)을 3급-부탄올(8ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(310.5mg, 427.7μl, 3.068mmol)을 가한 다음 디페닐포스포릴 아지드(844.3mg, 661.2μl, 3.068mmol)를 가하였다. 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 가하고, 유기 층을 5% 시트르산 용액, NaHCO₃(포화 수용액) 및 염수로 세척하였다. 유기 물질을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 실리카에 사전흡착시키고, 2.5 내지 50% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 정제(Companion, 40g)하여 3급-부틸 N-[[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]메틸]카바메이트를 백색 고체(433mg, 45%)로서 수득하였다.

[0804] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.43 (s, 9H), 3.68 (d, 2H), 4.72 (bs, 1H, NH), 4.75 (2H), 4.92 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H) ppm.

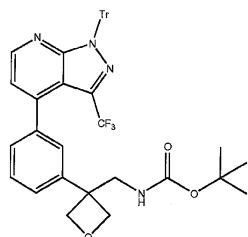


[0805]

[0806] 3급-부틸 N-[[3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]옥세탄-3-일]메틸]카바메이트의 제조

[0807] 3급-부틸 N-[[3-(3-브로모페닐)옥세탄-3-일]메틸]카바메이트(151mg, 0.4412mmol)를 디옥산(3ml)에 용해시키고, 비스(피나콜레이트)디보론(168.1mg, 0.6618mmol)을 가한 다음 KOAc(129.9mg, 1.324mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 5회 충전한 다음 Pd(dppf)Cl₂.DCM(18.02mg, 0.02206mmol)를 가하고, 반응물을 4시간 동안 90°C로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 2.5% 내지 50% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 12g) 상에서 정제하여 3급-부틸 N-[[3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]옥세탄-3-일]메틸]카바메이트를 점성 오일(132mg, 77%)로서 수득하였다.

[0808] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.26 (s, 12H), 1.37 (s, 9H), 3.70 (d, 2H), 4.60 (bs, 1H, NH), 4.77 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H) ppm.

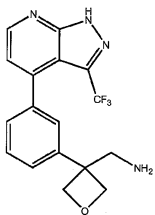


[0809]

[0810] 3급-부틸 N-[[3-[3-[3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]페닐]옥세탄-3-일]메틸]카바메이트의 제조

[0811] 3급-부틸 N-[[3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]옥세탄-3-일]메틸]카바메이트(65mg, 0.1670mmol)를 디옥산(3ml)에 용해시키고, 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-피라졸로[3,4-b]피리딘(92.74mg, 0.1670mmol)을 가한 다음 탄산나트륨(2M 250.5 μ l, 0.5010mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 탈기시키고, 질소로 5회 충전한 다음 Pd[P(tBu)₃]₂(12.80mg, 0.02505mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 물을 가한 다음 에틸 아세테이트를 가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 2.5 내지 50% EtOAc:석유 에테르로 용출시키면서 실리카(Companion, 12g) 상에서 정제하여 3급-부틸 N-[[3-[3-[3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]페닐]옥세탄-3-일]메틸]카바메이트를 백색 발포체(58mg, 50%)로서 수득하였다.

[0812] ¹H NMR (400MHz, CDC13): 1.34 (s, 9H), 3.75 (d, 2H), 4.60 (bs, 1H, NH), 4.77 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 15H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.31 (d, 1H) ppm.



[0813] (3-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)옥세탄-3-일)메탄아민의 제조

[0815] 3급-부틸 N-[[3-[3-[3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]페닐]옥세탄-3-일]메틸]카바메이트(58mg, 0.08397mmol)를 DCM(2ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸실란(39.06mg, 53.65 μ l, 0.3359mmol)을 가한 다음 TFA(0.5ml)를 가하였다. 상기 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 DMSO에 용해시키고, FractionLynx로 정제하였다. 분획을 비카보네이트 카트리지를 통해 통과시켜 유리 염기를 수득하고 동결건조시켜 (3-(3-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)옥세탄-3-일)메탄아민(7.8mg, 25%)을 수득하였다.

[0816] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO) d 3.02 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.77 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.50 (t, 1H) 및 8.69 (d, 1H) ppm.

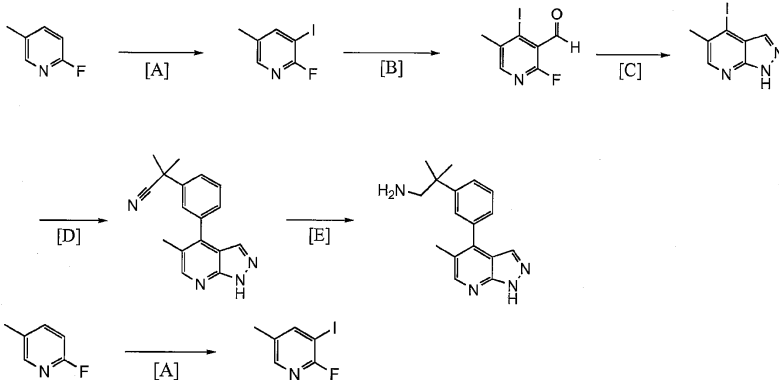
[0817] 아래 표 14는 실시예 13에 요약된 바와 유사한 경로에 의해 일반적으로 제조되는 특정의 예시적인 화합물에 대한 데이터를 나타낸다.

표 14

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
233	281	2.27	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.08 (s, 2H), 3.58 (d, 0.4H), 4.71 (d, 1.6H), 4.79 (d, 0.4H), 4.83 (d, 1.6H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.54 - 7.60 (m, 2H), 7.73 - 7.75 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H) and 13.81 (bs, 1H, NH) ppm
305	349.1	2.79	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.02 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H) and 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm
306	309.1	2.55	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.2, 6.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H) and 13.38 (bs, 1H, NH) ppm

[0818] 일반적으로, 표 1의 화합물을 포함한 본 발명의 화합물은 PKC세타를 억제하는 데 효과적이다. 본 발명의 화합물에 의한 PKC세타의 억제에 대한 선택도를 실험하였으며, 결과가 하기 실시예에 나타나 있다. 수득된 데이터는 PKC세타, PKC델타 및 PKC알파에 대한 Ki 효능을 보여줌으로써 PKC세타 동종체 선택도에 대한 값을 보여준다.

[0820] 실시예 14 : 2-메틸-2-(3-(5-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로판-1-아민(화합물 237)의 제조



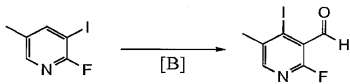
[0821]

[0822] [A] - 2-플루오로-3-요오도-5-메틸피리딘의 제조

[0823] 디이소프로필아민(910.7mg, 1.261ml, 9.000mmol)을 무수 THF(20mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, n-BuLi(2.5M 3.600mL, 9.000mmol)를 서서히 적가한 다음, 생성된 혼합물을 40분에 걸쳐 -20℃로 가온시키고, 이어서 -78℃로 다시 냉각시켰다.

[0824] 무수 THF(10mL) 중의 2-플루오로-5-메틸-피리딘(1.0g, 9.000mmol)의 용액을 적가하고, 용액을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10mL) 중의 요오드(2.284g, 463.3μl, 9.000mmol)의 용액을 가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음 물로 퀵칭시켰다. 상기 생성된 혼합물을 나트륨 티오설파이트 용액 및 Et₂O 사이에 분배하고, 유기 물질을 분리하고, 포화 NaCl로 추가로 세척하였다. 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 상기 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(핵산 중의 30% EtOAc, 약 200mL 실리카)로 정제하여 무색 발포체(1.409g, 66% 수율)를 수득하였다.

[0825] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.42 (s, 1H) 및 7.07-7.12 (s, 2H) ppm



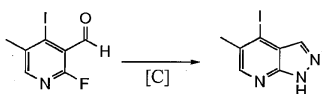
[0826]

[0827] [B] - 2-플루오로-4-요오도-5-메틸니코틴알데히드의 제조

[0828] 디이소프로필아민(597.7mg, 827.8μl, 5.907mmol)을 무수 THF(20mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, n-BuLi(1.607g, 2.5M 2.363mL, 5.907mmol)를 서서히 적가한 다음, 생성된 혼합물을 40분에 걸쳐 -20℃로 가온시키고, 이어서, -78℃로 다시 냉각시켰다.

[0829] 무수 THF(10mL) 중의 2-플루오로-3-요오도-5-메틸-피리딘(1.4g, 5.907mmol)의 용액을 적가하고, 용액을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, DMF(431.8mg, 457.4μl, 5.907mmol)를 가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 추가로 3시간 동안 교반한 다음 물로 퀵칭시켰다. 상기 생성된 혼합물을 Et₂O로 희석시키고, 유기 물질을 분리하고, 포화 NaCl로 추가로 세척하였다. 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 상기 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(핵산 중의 30% EtOAc, 약 200mL 실리카)로 정제하여 생성물을 고체(1.565g, 33% 수율)로서 수득하였다.

[0830] ¹H NMR (400.0MHz, CDC13) d 2.43 (s, 3H), 8.07 (s, 1H) 및 10.10 (s, 1H) ppm



[0831]

[0832] [C] - 4-요오도-5-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 제조

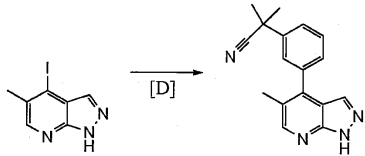
[0833] 2-플루오로-4-요오도-5-메틸-피리딘-3-카브알데히드(510mg, 1.924mmol)를 무수 디옥산(10ml)에 용해시키고, 하

이드라진 일수화물(288.9mg, 280.8 μ l, 5.772mmol)을 한번에 가하였다.

[0834] 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 90 $^{\circ}$ C로 가온시켰다. 이 온도를 3.5시간 동안 유지시켰다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc 및 포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 유기 물질을 분리하고, 포화 NaCl로 세척하였다. 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 DCM 및 헥산으로 연마하여 연한 연어 색상의 고체(237mg, 48% 수율)를 수득하였다.

[0835] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.46 (s, 3H), 7.87 (s, 1H) 및 13.87 (brs, 1H) ppm; MS (ES⁺) 260

[0836]

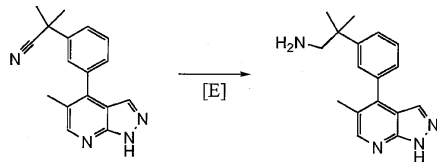


[0837] [D] - 2-메틸-2-(3-(5-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로판니트릴의 제조

[0838] 보로네이트-2-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로판니트릴(200mg, 0.7376mmol), 요오다이드-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(191.1mg, 0.7376mmol), Na₂CO₃(2M 1.106mL, 2.213mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(85.23mg, 0.07376mmol)를 마이크로파 튜브에 넣고, 무수 디옥산(5.000ml)을 가하였다. 생성된 현탁액을 150 $^{\circ}$ C에서 마이크로파(10분간 램프 및 질소 냉각 사용)에서 60분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3 \times 20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-100% EtOAc, 약 100mL 실리카, DCM에 부하시킴)로 정제하여 오일을 수득하고, 이를 MeCN/H₂O로부터 동결건조시켜 고체(217mg, 57% 수율)를 수득하였다.

[0839] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.83 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 7.72-7.40 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H) 및 13.69 (s, 1H) ppm; MS (ES⁺) 277

[0840]



[0841] [E] - 2-메틸-2-(3-(5-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로판-1-아민의 제조

[0842] 0 $^{\circ}$ C에서 THF(20ml) 중의 2-메틸-2-(3-(5-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)프로판니트릴(108mg, 0.3908mmol)의 냉각 용액에 수소화알루미늄리튬의 용액(2M 781.5 μ l, 1.563mmol)을 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 물로 켄칭시켰다. EtOAc를 가하고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시켰다. 유기 물질을 분리하고, 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 반고체를 수득하고, 이를 MeCN/H₂O로부터 동결건조시켰다(34mg, 수율=31%).

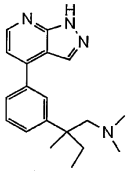
[0843] ¹H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.28-1.24 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.78 (s, 1H) 및 8.43 (d, J=4.0Hz, 1H) ppm; MS (ES⁺) 281

표 15

#	M+1 (obs)	RT (min)	¹ H-NMR
219	277	2.89	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) d 13.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 - 7.40 (m, 4H), 2.40 (s, 3H) and 1.83 (s, 6H) ppm
237	281	2.01	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) and 1.28 - 1.24 (m, 6H) ppm

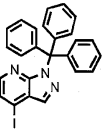
[0844]

[0845] 실시예 15: 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-N,N,2-트리메틸부탄-1-아민(화합물 138)의 제조



[0846]

[0847] 단계 1: 4-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

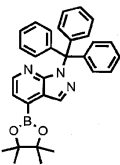


[0848]

[0849] 4-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(15g, 61.22mmol)을 디메틸포름아미드(300ml)에 용해시키고, 용액을 빙욕에서 5°C로 냉각시켰다. 수소화나트륨(60%, 2.938g, 73.46mmol)을 적가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반한 채로 두었다. 이 시간 후, 디메틸포름아미드(150ml) 중의 트리틸 클로라이드(18.77g, 67.34mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 비카보네이트(2×100ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수(100ml)로 추가로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(덜 극성인 분획: 2-레지오이성체, 13.71g, 46% 수율; 더 극성인 분획: 3-레지오이성체, 담황색 고체, 8.06g, 27% 수율).

[0850] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.16-7.31 (15H, m), 7.59 (1H, d), 7.89 (1H, d) 및 8.10 (1H, s) ppm; MS (ES⁺) 488.

[0851] 단계 2: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0852]

[0853] 4-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(9.61g, 19.72mmol), 칼륨 아세테이트(5.806g, 59.16mmol) 및 비스(피나콜)디보론(6.008g, 23.66mmol)의 혼합물을 디옥산(100ml)에 용해시켰다. 질소를 반응 혼합물을 통해 20분 동안 버블링시킨 다음 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(805.2mg, 0.99mmol)을 한번에 가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 블라스트 실드 뒤에서 24시간 동안 120°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체(7.08g, 74% 수율)로서 수득하였다.

[0854] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.35 (12H, s), 7.19-7.32 (16H, m) 및 8.25-8.29 (2H, m) ppm; MS (ES⁺) 488.

[0855] 단계 3: 2-(3-브로모페닐)프로판니트릴



[0856]

[0857] 0°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란(150ml) 중의 3-브로모페닐아세토니트릴(12g, 61.2mmol)의 용액에 광유 중의 60% 수소화나트륨(2.25g, 56.3mmol)을 10분에 걸쳐 소량씩 나누어 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드(5.71ml, 91.8mmol)를 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다.

상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(ISCO Companion, 330g 컬럼, 0-20% EtOAc/석유)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(7.06g, 55% 수율)로서 수득하였다.

[0858] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.55 (3H, d), 4.35 (1H, q), 7.37-7.46 (2H, m), 7.56 (1H, d) 및 7.63 (1H, t) ppm.

[0859] 단계 4: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸부탄니트릴



[0860] 0°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란(15ml) 중의 2-(3-브로모페닐)프로판니트릴(600mg, 3.06mmol)의 용액에 광유 중의 60% 수소화나트륨(184mg, 4.59mmol)을 한번에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. 에틸 요오다이드(0.49ml, 6.12mmol)를 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(ISCO Companion, 40g 컬럼, 0-10% EtOAc/석유)로 정제하여 표제 화합물을 무색 점착성 오일(0.526g, 72% 수율)로서 수득하였다.

[0862] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.84 (3H, t), 1.67 (3H, s), 1.98 (2H, q), 7.41 (1H, t), 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, m) 및 7.65 (1H, t) ppm.

[0863] 단계 5 : 2-(3-브로모페닐)-2-메틸부탄-1-아민



[0864] 무수 THF(28ml) 중의 2-(3-브로모페닐)-2-메틸부탄니트릴(1678.5mg, 7.049mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다. PhMe 중의 0.5M의 $\text{AlH}_3:(\text{Me})_2\text{EtN}$ 착물(0.5M 28.20mL, 14.10mmol)을 서서히 적가하고, 생성된 용액을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4.5시간 동안 교반하였다. 1:1 THF:물(약 30mL)을 적가하여 반응물을 주의해서 쉐킷시켰다. 생성된 현탁액을 격렬하게 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 수집된 고체를 EtOAc 및 염수 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc(3×50mL)로 추가로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 담갈색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH, DCM에 부하시킴, 약 200mL 실리카)로 정제하여 생성물을 황색 오일(1137.8mg, 67% 수율)로서 수득하였다.

[0866] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.60 (3H, t), 1.12 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.67 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.75 (1H, m) 및 7.25-7.42 (4H, m) ppm; MS (ES $^+$) 244

[0867] 단계 6 : 2-(3-브로모페닐)-N,N,2-트리메틸부탄-1-아민

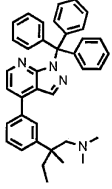


[0869] 2-(3-브로모페닐)-2-메틸부탄-1-아민(200mg, 0.8259mmol) 및 포름산(311.7mg, 255.5 μl , 6.772mmol)의 혼합물을 2.5mL 휘톤 바이알(Wheaton vial)에 넣고, 물 중의 37 wt% 포름알데히드(232.3mg, 37% w/v 214.5 μl , 2.643mmol)로 처리하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 100°C에서 60분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 Na_2CO_3 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 염수(3×10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 황색 점성 오일을 수득하였다. 이를 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH, 약 75mL 실리카)로 정제하여 무색 겔을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(MeOH, 약 75mL R-P 실리카, MeOH에 부하시킴)로 추가로 정

제하여 불투명한 백색 오일(68.6mg, 31% 수율)을 수득하였다.

[0870] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.53 (3H, t), 1.21 (3H, m), 1.45 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.92 (6H, m), 2.39 (2H, m) 및 7.21-7.41 (4H, m) ppm; MS (ES^+) 272

[0871] 단계 7 : N,N,2-트리메틸-2-(3-(1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄-1-아민

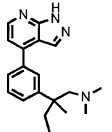


[0872]

[0873] 디옥산(2ml) 중의 2-(3-브로모페닐)-N,N,2-트리메틸부탄-1-아민(62mg, 0.2295mmol), 1-트리틸-4-보로네이토아자인다졸(111.9mg, 0.2295mmol), Na_2CO_3 (2M 344.2 μl , 0.6885mmol)의 현탁액을 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ (5.867mg, 0.01148mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 오렌지색/갈색 검을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH, 약 75mL 실리카)로 정제하여 담오렌지색 검(91.4mg, 72% 수율)을 수득하였다.

[0874] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.60 (3H, t), 1.12 (2H, m), 1.41(3H, m), 1.55 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.01 (6H, m), 7.25 (17H, m), 7.60 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.83 (1H, m) 및 8.31 (2H, m) ppm; MS (ES^+) 551

[0875] 단계 8 : 2-(3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)-N,N,2-트리메틸부탄-1-아민



[0876]

[0877] N,N,2-트리메틸-2-(3-(1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)페닐)부탄-1-아민(89.3mg, 0.1621mmol)을 무수 DCM(2ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 트리에틸실란(75.39mg, 103.6 μl , 0.6484mmol)을 가한 다음 TFA(2ml)를 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 85분 동안 교반한 다음 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 EtOAc 및 1:1 진한 HCl/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1:1 진한 HCl/물(3×20mL)로 추가로 추출하고, 합한 수성 물질을 빙욕에서 냉각시키고, 5M NaOH를 사용하여 주의해서 염기성화시켰다. 염기성 수성 혼합물을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 합한 유기 물질을 염수(3×10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 황색 검을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH, 약 75mL 실리카)로 정제하여 무색 검을 수득하고, 이를 헵탄으로 연마하여 백색 분말(12.3mg, 24% 수율)을 수득하였다.

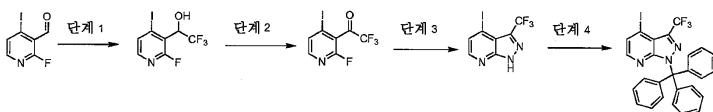
[0878] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.67 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.57 (dd, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 7.37 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.68 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.7Hz, 1H) 및 13.82 (s, 1H) ppm; MS (ES^+) 309

표 16

#	M+1 (obs)	RT (min)	1H-NMR
138	309.2	3.12	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 7.2, 13.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.82 (s, 1H) ppm
141	295.2	2.67	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.63 (dd, J = 7.2, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H) and 13.81 (s, 1H) ppm
151	281.2	2.87	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.63 (dd, J = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H) and 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H) ppm
152	281.2	2.84	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.63 (dd, J = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H) and 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H) ppm
310	324.05	1.92	1H nmr: (DMSO, 400MHz) 1.65 (2H, br s), 2.47 (3H, s), 2.98 (2H, s), 3.56 (1H, d), 3.93 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.83 (1H, br s).
319	319.01	2.95	
323	290.03	2.72	(400MHz, DMSO) ISOMER MIXTURE: 2.40 (3H, s, X), 2.48 (3H, s, Y), 3.71 (2H, s, X), 3.79 (2H, s, Y), 6.01-6.03 (2H, m, X+Y), 7.29 (1H, s, X), 7.35 (1H, s, Y), 7.37 (1H, d, X), 7.39 (1H, d, Y), 7.44 (2H, s, X), 7.54 (2H, s, Y), 7.70 (1H, s, X), 7.76 (1H, s, Y), 8.32 (1H, s, X), 7.75 (1H, s, Y), 8.34 (1H, s, X), 8.42 (1H, s, Y), 8.58 (1H, d, X), 8.60 (1H, d, Y), 13.79 (1H, br s, X), 13.82 (1H, br s, Y).
325	334.37	2.73	(DMSO, 400MHz) 2.47 (3H, s), 2.81 (2H, d), 3.63 (1H, d), 3.80 (1H, d), 5.12 (1H, d), 5.19 (1H, d), 5.65-5.71 (1H, m), 5.37-5.38 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.72 (1H, s, NH), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, d), 13.81 (1H, br s).
326	349.05	2.9	(DMSO, 400MHz) 2.47 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.81 (2H, d), 3.75 (1H, d), 3.84 (1H, d), 5.13 (1H, d), 5.17 (1H, d), 5.62-5.70 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.63 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d), 14.81 (1H, br s).
327	385.14	2.93	(DMSO, 400MHz) 2.45 (3H, s), 3.34 (2H, s), 3.68 (1H, d), 3.86 (1H, d), 7.12-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.59 (2H, d), 8.05 (1H, s), 8.57 (1H, d), 13.80 (1H, br s).
330	354	2.63	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.77 - 1.89 (m, 4H), 2.54 - 2.61 (m, 2H), 2.78 - 2.82 (m, 2H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) and 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H) ppm

[0879]

[0880] 실시예 16, 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0881]

[0882] 단계 1 : 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에탄올

[0883]

2-플루오로-4-요오도-피리딘-3-카르보알데히드(50g, 199.2mmol)를 무수 THF(600.0ml)에 용해시키고, 혼합물을 3.5°C로 냉각시켰다. 트리메틸-(트리플루오로메틸)실란(102.0g, 106.0ml, 717.1mmol)을 가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음(온도를 3.6°C를 유지시킴), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M 9.960mL, 9.960mmol)(THF 중의)를 적가하였다. 약 0.5ml 첨가시 온도가 23.6°C로 급속하게 증가하였다. 용액의 잔여량을 10분에 걸쳐 서서히 가하였는데, 반응 온도가 더욱 증가하지는 않았다. 반응 혼합물이 짙은 갈색으로 되며, 이를 여전히 빙욕에서 유지시키면서 6M HCl(500ml)을 서서히 첨가하여 희석시켰다. 온도가 최대 27.8°C로 증가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 빙욕에서 재냉각시키고, 수산화나트륨(총 120g)을 고체로서 일부 첨가한 다음 물 중의 농축 용액으로 일부 첨가하였다. 최종 혼합물의 pH는 6-7이었다. 혼합물을 EtOAc(500ml)로 희석시키고, 유기 층을 제거하였다. 수성 층을 EtOAc(2x500ml)로 추출하고, 합한 유기 물질을 염수(250ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고 농축시켜 짙은 갈색 오일을 수득하고, 이를 15% 내지 30% EtOAc/헥산 용매 시스템으로 용출시키면서 실리카 플러그를 통해 여과하여 정제하였다. 생성물을 베이지색 고체(45g, 71% 수율)로서

수집하였다.

[0884] ^1H NMR (400.0MHz, CDCl_3) d 3.47 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.72 (m, 1H) ppm; MS (ES^+) 322

[0885] 단계 2 : 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도피리딘-3-일)에타논

[0886] 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도-3-피리딜)에탄올(45g, 140.2mmol)을 무수 톨루엔(1L)에 용해시켰다. 산화망간(IV)(143.4g, 1.402mol)을 신속하게 교반하면서 소량씩 나누어 가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류되도록 가열한 다음 냉각시키고 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 고체 잔류물을 EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켜 암적색 오일을 수득하고, 이를 석유 속에서 슬러리화한 다음 여과하여 백색 고체 불순물을 수득하였다. 여액을 농축시켜 생성물을 적색 오일(40g, 89% 수율)로서 수득하였다.

[0887] ^1H NMR (400.0MHz, CDCl_3) d 7.65 (m, 1H), 7.91 (m, 1H) ppm; MS (ES^+) 319

[0888] 단계 3 : 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

[0889] 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도-3-피리딜)에타논(40g, 125.4mmol)을 1,4-디옥산(300ml)에 용해시켰다. 하이드라진 일수화물(18.83g, 18.30ml, 376.2mmol)을 적가하고, 혼합물을 90분 동안 90°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(800ml) 및 3:1 포화 NaHCO_3 /염수(500ml)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3x50ml)로 추출하였다. 합한 유기 물질을 염수(100ml)로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM(50ml)에서 슬러리화시키고, 생성된 백색 고체를 여과에 의해 분리하고, DCM으로 세척하고 건조(28.7g, 73% 수율)시켰다.

[0890] ^1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.97 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 14.85 (br s, NH) ppm; MS (ES^+) 314

[0891] 단계 4 : 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

[0892] 4-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[5,4-b]피리딘(28.7g, 91.69mmol)을 무수 DMF(300ml)에 용해시켰다. 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 수소화나트륨(4.036g, 100.9mmol)을 10분에 걸쳐 소량씩 나누어 가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 트리틸 클로라이드(26.84g, 96.27mmol)를 한번에 넣어 처리하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 물(500ml)을 서서히 가하였다. 생성된 고체를 30분 동안 교반한 다음 여과하고, 물로 세척하고, 고진공하에 50°C에서 건조시켰다(50.5g, 99% 수율).

[0893] ^1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.15-7.17 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 9H), 7.89 (d, J=4.7Hz, 1H) 및 7.95 (d, J=4.8Hz, 1H) ppm

[0894] 실시예 17:

[0895] PKC 세타

[0896] 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 0.1mM EDTA 및 0.01% Brij로 이루어진 분석 완충 용액을 제조하였다. 최종 분석 농도의 0.00001% Triton X-100, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 포스파티딜세린, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 디아실글리세롤, 360 μM NADH, 3mM 포스포에놀피루베이트, 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 피루베이트 키나제, 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 락테이트 데하이드로게나제, 2mM DTT, 100 μM 기질 펩타이드(ERM₁PRK₂QGSVRRRV) 및 18nM PKC 세타 키나제의 시약을 함유하는 효소 완충액을 분석 완충액 속에서 제조하였다. 384 웰 플레이트에서 이러한 효소 완충액 60 μl 에 DMSO 중의 VRT 스톱 용액 2 μl 를 가하였다. 상기 혼합물을 30°C에서 10분 동안 평형화시켰다. 240 μM 의 최종 분석 농도로 되도록 분석 완충액 속에서 제조한 스톱 ATP 용액 5 μl 를 가하여 효소 반응을 개시시켰다. 초기 속도 데이터는 30°C에서 15분에 걸쳐 몰레큘러 디바이스 스펙트라맥스 플레이트 판독기(Molecular Devices Spectramax plate reader)(제조원: 미국 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 340nM(NADH의 화학양론적 소모량에 상응함)에서의 흡광도의 변화율로부터 결정하였다. 각각의 K_i 결정을 위해, 0 내지 20 μM 의 VRT 농도 범위를 포함하는 12개 데이터 포인트를 이중으로 수득하였다(DMSO 스톱을 초기 10mM VRT 스톱으로부터 제조한 다음 1:2로 연속 희석시킴). K_i 값은 프리즘 소프트웨어 패키지(Prism software package, Prism 4.0a, 제조원: Graphpad Software, 미국 캘리포니아주 샌 디에고에 소재함)를 사용하여 비선형 회귀에 의해 초기 속도 데이터로부터 계산하였다. 표 2 내지 6에서 K_i 값은 A

< 0.05 μ M, A* > 0.21 μ M, B < 0.5 μ M, B* > 0.7 μ M, BB* > 0.39 μ M, C < 2.8 μ M, C* > 1.2 μ M, D* > 2.0 μ M, D > 2.8 μ M를 나타낸다.

- [0897] A 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 18, 31, 32, 34, 41, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 62, 78, 85, 88, 98, 101, 103, 110, 111, 114, 122, 123, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 139, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 177, 178, 179, 184, 185, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 227, 228, 229, 232, 234, 235, 241, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 309, 310, 311, 312, 312, 314, 316, 317, 318, 319, 324, 328, 329 및 330이다.
- [0898] A* 화합물은 100이다.
- [0899] B 화합물은 6, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 30, 36, 38, 39, 40, 42, 44, 52, 54, 55, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 74, 79, 80, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 113, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 132, 137, 138, 140, 142, 143, 147, 158, 161, 163, 175, 176, 181, 182, 183, 186, 190, 193, 216, 218, 220, 224, 225, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 243, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 294, 308, 321, 323, 325, 326 및 327이다.
- [0900] B* 화합물은 112, 115, 116, 117, 118, 119, 124, 180, 219, 221, 222, 226, 239, 244, 252, 253, 269, 270, 289, 295, 298, 320 및 322이다.
- [0901] C 화합물은 9, 12, 15, 16, 26, 27, 35, 37, 43, 53, 58, 60, 69, 71, 72, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 96, 187, 203, 217, 223, 230, 237 및 315이다.
- [0902] D 화합물은 7, 29, 33, 56 및 202이다.
- [0903] 데이터 없음: 299 및 300.
- [0904] PKC 델타
- [0905] 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 0.1mM EDTA 및 0.01% Brij로 이루어진 분석 완충 용액을 제조하였다. 최종 분석 농도의 0.002% Triton X-100, 200 μ g/mL 포스포티딜세린, 20 μ g/mL 디아실글리세롤, 360 μ M NADH, 3mM 포스포에놀피루베이트, 70 μ g/mL 피루베이트 키나제, 24 μ g/mL 락테이트 데하이드로게나제, 2mM DTT, 150 μ M 기질 펩타이드(ERMRPQRKQGSVRRRV 서열 번호 2) 및 46nM PKC 델타 키나제의 시약을 함유하는 효소 완충액을 분석 완충액 속에서 제조하였다. 384 웰 플레이트에서 이러한 효소 완충액 16 μ l에 DMSO 중의 VRT 스톱 용액 1 μ l를 가하였다. 상기 혼합물을 30 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 평형화시켰다. 150 μ M의 최종 분석 농도로 되도록 분석 완충액 속에서 제조한 스톱 ATP 용액 16 μ l를 가하여 효소 반응을 개시시켰다. 초기 속도 데이터는 30 $^{\circ}$ C에서 15분에 걸쳐 몰레큘러 디바이스 스펙트라맥스 플레이트 판독기(미국 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 340nm(NADH의 화학양론적 소모량에 상응함)에서의 흡광도의 변화율로부터 결정하였다. 각각의 Ki 결정을 위해, 0 내지 20 μ M의 VRT 농도 범위를 포함하는 12개 데이터 포인트를 이중으로 획득하였다(DMSO 스톱을 초기 10mM VRT 스톱으로부터 제조한 다음 1:2로 연속 희석시킴). Ki 값은 프리즘 소프트웨어 패키지(Prism 4.0a, 제조원: Graphpad Software, 미국 캘리포니아주 샌 디에고에 소재함)를 사용하여 비선형 회귀에 의해 초기 속도 데이터로부터 계산하였다.
- [0906] A 화합물은 41, 51, 129, 135, 148, 151, 155, 185, 204, 205, 212, 213, 234, 255, 258, 260, 261, 264, 266, 277, 281 및 318이다.
- [0907] B 화합물은 1, 2, 3, 31, 32, 34, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 98, 133, 134, 139, 141, 143, 144, 146, 149, 150, 152, 154, 162, 165, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 177, 178, 179, 184, 191, 192, 193, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 206, 207, 208, 209, 214, 215, 229, 232, 235, 254, 256, 257, 259, 262, 263, 265, 267, 268, 271, 273, 274, 275, 278, 280, 282, 284, 285, 286, 290, 293, 301, 302, 305, 306, 308, 311, 314, 319 및 330이다.
- [0908] C 화합물은 4, 5, 6, 13, 18, 30, 36, 42, 44, 52, 55, 64, 66, 70, 71, 73, 74, 78, 87, 88, 89, 90, 91,

93, 99, 104, 111, 122, 123, 130, 131, 132, 136, 138, 140, 142, 145, 153, 156, 157, 159, 160, 164, 166, 170, 176, 181, 182, 183, 186, 188, 196, 210, 211, 216, 225, 227, 228, 230, 231, 233, 237, 238, 241, 246, 248, 249, 250, 272, 276, 279, 283, 287, 288, 291, 297, 303, 309, 312, 323 및 328이다.

[0909] C* 화합물은 226, 244, 245, 247, 251, 252, 253, 269, 270, 292, 294, 295, 296, 298, 304, 307, 310, 313, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327 및 329이다.

[0910] D 화합물은 7, 8, 10, 11, 17, 19, 21, 22, 39, 54, 57, 59, 62, 67, 69, 72, 75, 76, 77, 79, 80, 84, 85, 86, 92, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 137, 147, 202 및 203이다.

[0911] D* 화합물은 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 158, 161, 163, 175, 180, 187, 190, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 236, 239, 240, 242, 243 및 289이다.

[0912] 데이터 없음: 9, 12, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 43, 53, 56, 58, 60, 61, 63, 65, 68, 81, 82, 83, 189, 299 및 300.

[0913] PKC 알파

[0914] 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 0.1mM EDTA, 100 μM CaCl₂ 및 0.01% Brij로 이루어진 분석 완충 용액을 제조하였다. 최종 분석 농도의 0.002% Triton X-100, 100 μg/mL 포스포티딜세린, 20 μg/mL 디아실글리세롤, 360 μM NADH, 3mM 포스포에놀피루베이트, 70 μg/mL 피루베이트 키나제, 24 μg/mL 락테이트 데하이드로게나제, 2mM DTT, 150 μM 기질 펩타이드(RRRRRKGSFKRKA 서열 번호 1) 및 4.5nM PKC 알파 키나제의 시약을 함유하는 효소 완충액을 분석 완충액 속에서 제조하였다. 384 웰 플레이트에서 이러한 효소 완충액 16 μL에 DMSO 중의 VRT 스톱 용액 1 μL를 가하였다. 상기 혼합물을 30°C에서 10분 동안 평형화시켰다. 130 μM의 최종 분석 농도로 되도록 분석 완충액 속에서 제조한 스톱 ATP 용액 16 μL를 가하여 효소 반응을 개시시켰다. 초기 속도 데이터는 30°C에서 15분에 걸쳐 몰레큘러 디바이스 스펙트라맥스 플레이트 판독기(미국 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 340nM(NADH의 화학양론적 소모량에 상응함)에서의 흡광도의 변화율로부터 결정하였다. 각각의 Ki 결정을 위해, 0 내지 20 μM의 VRT 농도 범위를 포함하는 12개 데이터 포인트를 이중으로 취득하였다(DMSO 스톱을 초기 10mM VRT 스톱으로부터 제조한 다음 1:2로 연속 희석시킴). Ki 값은 프리즘 소프트웨어 패키지(Prism 4.0a, 제조원: Graphpad Software, 미국 캘리포니아주 샌 디에고에 소재함)를 사용하여 비선형 회귀에 의해 초기 속도 데이터로부터 계산하였다.

[0915] A 화합물은 135, 185, 204, 212, 213, 255, 256, 258, 261, 263, 264, 266, 274 및 277이다.

[0916] B 화합물은 1, 32, 41, 45, 46, 47, 48, 51, 91, 110, 111, 129, 131, 133, 134, 139, 141, 144, 148, 149, 151, 152, 154, 155, 156, 160, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 171, 173, 174, 178, 179, 184, 188, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 200, 201, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 214, 215, 227, 228, 229, 232, 234, 237, 241, 249, 250, 254, 257, 259, 260, 262, 265, 267, 268, 271, 272, 273, 275, 276, 278, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 292, 293, 296, 297, 303, 307, 311, 312, 318, 319, 323, 324, 325 및 330이다.

[0917] BB* 화합물은 100이다.

[0918] C 화합물은 13, 18, 30, 31, 34, 36, 40, 42, 44, 49, 50, 52, 55, 57, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 78, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 122, 123, 130, 132, 136, 138, 140, 142, 143, 145, 146, 150, 153, 157, 158, 159, 161, 169, 170, 172, 177, 181, 186, 189, 195, 196, 216, 218, 225, 230, 231, 238, 248, 279, 284, 290, 301, 302, 304, 305, 309, 310, 314, 327 및 328이다.

[0919] C* 화합물은 108, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 163, 175, 176, 180, 182, 183, 187, 190, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 226, 233, 235, 236, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 251, 252, 253, 269, 270, 289, 291, 294, 295, 298, 306, 308, 313, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 326 및 329이다.

[0920] D 화합물은 11, 17, 19, 21, 22, 39, 54, 59, 72, 75, 76, 77, 79, 84, 94, 96, 97, 137, 147, 202 및 203이다.

다.

[0921] 데이터 없음: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 43, 53, 56, 58, 60, 61, 63, 65, 81, 82, 83, 299 및 300이다.

[0922] 본 발명의 다수의 양태를 기재하였지만, 기본적인 실시예들을 변화시켜 본 발명의 화합물, 방법 및 공정을 사용하는 다른 양태들을 제공할 수 있음이 자명하다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원에 예를 들면 나타낸 특정 양태들에 의해서라기 보다는 첨부된 청구의 범위에 의해 정의되는 것으로 인지될 것이다.