



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월26일
(11) 등록번호 10-2813324
(24) 등록일자 2025년05월22일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/5025 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7006022</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년09월16일
심사청구일자 2022년08월11일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년02월26일</p> <p>(65) 공개번호 10-2021-0061337</p> <p>(43) 공개일자 2021년05월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/105951</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/052688
국제공개일자 2020년03월19일</p> <p>(30) 우선권주장
PCT/CN2018/105675 2018년09월14일 중국(CN)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
WO2017076898 A1
(뒷면에 계속)</p> <p>전체 청구항 수 : 총 28 항</p> | <p>(73) 특허권자
수저우 잔롱 파마 리미티드
중국, 지양수 215123, 수저우, 바이오메디컬 인터
스트리얼 파크, 룸 404, 빌딩 에이6, 싱후 로드
218</p> <p>(72) 발명자
조우, 덩
중국, 상하이 200230, 쉬후이 디스트릭트, 왕유에
로드 909, 빌딩 27, 101#
첸, 지취양
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 디스트릭트, 룡동
애비뉴 1, 씨1-302</p> <p>(74) 대리인
특허법인정진</p> |
|--|--|

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **모세혈관확장성 운동실조증 돌연변이(ATM) 키나제의 선택적 조절제로서의 1-이소프로필-3-메틸-8-(피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온 및 이의 용도**

(57) 요약

본 출원은 신규 치환된 이미다조[4,5-c]신놀린-2-온 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이는 모세혈관확장성 운동실조증 돌연변이("ATM": ataxia telangiectasia mutated) 키나제를 선택적으로 조절한다. 본 출원은 또한, 하나 이상의 화합물 및 이의 염을 활성 성분으로서 포함하는 약학적 조성물, 및 암을 포함하여 ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에서 상기 화합물 및 이의 염의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(56) 선행기술조사문헌

W02017046216 A1
W02017194632 A1
JP2017514877 A
W02017162605 A1

Journal of Medicinal Chemistry, 2018, Vol.
61(9), pp.3823-3841.

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

상기 화학식 (I)에서,

R¹은 수소 또는 메틸이며;

R²는 이소프로필 또는 테트라하이드로피라닐이며;

R³은 수소 또는 플루오로이며;

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, 수소 또는 플루오로로부터 선택되며;

R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, 여기서, L은 직접 결합, -(CH₂)_mO(CH₂)_n- 또는 -CONR¹⁰(CH₂)_p-로부터 선택되고, 상기 -(CH₂)_mO(CH₂)_n- 및 -CONR¹⁰(CH₂)_p-는 하나 이상의 R¹¹에 의해 선택적으로 치환되며;

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R¹²로 선택적으로 치환되거나;

R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하며;

R¹⁰은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 및 탄소 연결되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되며;

R¹¹은 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R¹²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R¹³은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 니트로, 및 -(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^{14} 와 R^{15} 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R^{16} 으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하며;

R^{16} 은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

m은 0, 1 또는 2이며;

n은 2 내지 4의 범위의 정수이며;

p은 2 내지 4의 범위의 정수이고;

q는 0, 1 또는 2이며;

단, R^2 가 테트라하이드로피란-3-일이고 R^3 이 수소일 때, R^7 은 $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 가 아닌, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 메틸인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 는 이소프로필인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^3 은 플루오로인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^4 , R^5 및 R^6 은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

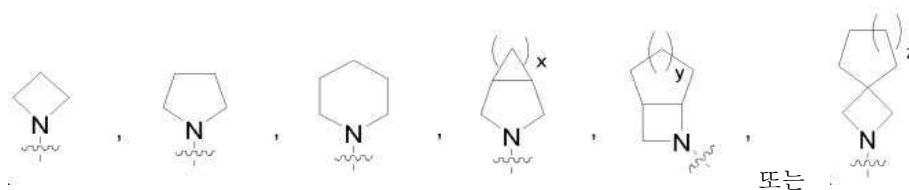
제1항에 있어서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이고, L은 직접 결합인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제6항에 있어서, R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께,



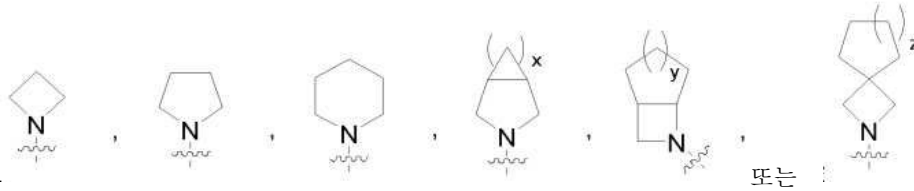
을 형성하며, 이들은 각각 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되고, 여기서, x는 1, 2, 3 또는 4이며; y는 0, 1 또는 2이고; z는 0, 1 또는 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R¹³은 할로젠인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 직접 결합이고, R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께,



을 형성하며, 이들은 각각 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되고, 여기서, x는 1, 2, 3 또는 4이며; y는 0, 1 또는 2이고; z는 0, 1 또는 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R¹³은 -(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵이고, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로, C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -CONR¹⁰(CH₂)_p-이며, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R¹²로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고, R¹⁰은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

R¹은 메틸이며;

R²는 이소프로필이며;

R³은 플루오로이며;

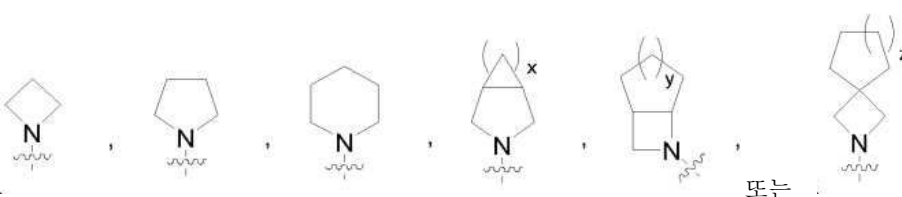
R⁴, R⁵ 및 R⁶은 수소이며;

R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며;

L은 하나 이상의 R¹¹에 의해 선택적으로 치환되는 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이며;

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R¹²로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나;

R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께,



을 형성하며, 이들은 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되고, 여기서, x는 1, 2, 3 또는 4이며; y는 0, 1 또는 2이고; z는 0, 1 또는 2이며;

R¹¹은 수소이며;

R¹²은 수소이며;

R¹³은 할로젠이며;

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 2 내지 4의 범위의 정수인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물은

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

(R)-7-플루오로-8-(6-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-8-(6-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(2-(3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피롤린아미드;

7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

(S)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

(R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

- 8-(6-(3-(3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-플루오로피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- (R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(디에틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(에틸(메틸)아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-모르폴리노에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-4-메틸피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-((2-(6-아자스피로[3.2.0]헵탄-6-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(에틸(메틸)아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-모르폴리노프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

8-(6-(3-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온; 및

8-(6-(3-(6-아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 인간 간 세포기질 시스템에서 1.8 μL/분/mg 단백질 미만의 A0 고유 청소율 (intrinsic clearance) 값을 갖는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 조성물은 BBB 진입을 용이하게 하기 위한 제제를 포함하지 않는, 약학적 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 화합물은 BBB 진입을 용이하게 하기 위한 제제의 부재 하에 BBB 진입을 할 수 있는 것인, 약학적 조성물.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 암은 결장직장암, 신경교아종, 위암, 난소암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비(非)-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 암은 전이성 암, 또는 뇌 전이성 암인, 약학적 조성물.

청구항 22

제16항에 있어서, 방사선치료법을 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 동시에, 별개로 또는 순차적으로 상기 대상체에게 투여하는, 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 방사선치료법은 뇌 방사선인, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅턴 질환을 치료하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 화합물은 BBB 진입을 용이하게 하기 위한 제제의 부재 하에 BBB 진입을 할 수 있는 것인, 약학적 조성물.

청구항 26

ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 방사선치료법과 동시에, 별개로 또는 순차적으로 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 여기서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 독소루비신(doxorubicin), 이리노테칸(irinotecan), 토폠테칸(topotecan), 에토포사이드(etoposide), 미토마이신(mitomycin), 벤다무스틴(bendamustine), 클로람부실(chlorambucil), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 카르무스틴(carmustine), 멜팔란(melphalan) 및 블레오마이신(bleomycin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 항종양제와 동시에, 별개로 또는 순차적으로 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 출원은 신규 치환된 이미다조[4,5-c]신놀린-2-온 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이는 모세혈관확장성 운동실조증 돌연변이("ATM": ataxia telangiectasia mutated) 키나제를 선택적으로 조절한다. 본 출원은 또한, 하나 이상의 화합물 및 이의 염을 활성 성분으로서 포함하는 약학적 조성물, 및 암을 포함하여 ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에서 상기 화합물 및 이의 염의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

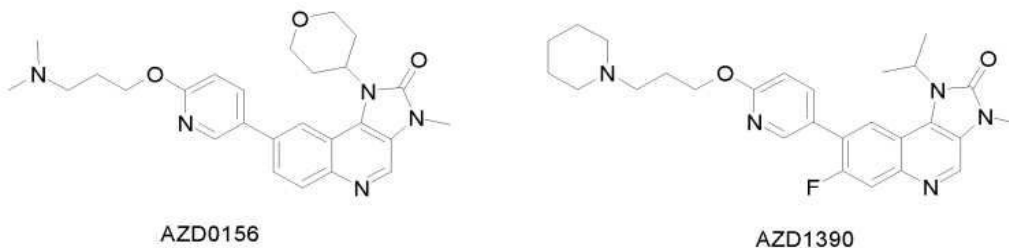
[0001]

[0002] 세린/트레오닌 키나제인 ATM 키나제는 상염색체 열성 장애를 따서 운동실조증-모세혈관확장증(A-T)(문헌[Paul, T.T, *Annu Rev Biochem* **2015**, 711-38])으로 명명된다. ATM은 DNA 이중-가닥 절단부(DSB: double-strand break)의 복구에서 중추적인 역할을 하며, 상기 DSB는 시기적절하게 복구되지 않는다면 세포독성이 매우 높다. DSB는 2가지 주요 방식들: 비-상동성 말단 접합(NHEJ: Non-Homologous End Joining) 또는 상동성 재조합(HR: Homologous Recombination)에 의해 복구될 수 있다. NHEJ는 세포 주기 전체를 통해 작동되어, 2개의 절단된 말단들을 최소의 가공으로 직접 재밀봉한다. 대조적으로, HR은 세포 주기의 S 상 및 G2 상 중에 발생하고, 광범위한 말단 가공(또는 절개)을 필요로 한다. 이는 절단된 좌위(locus)의 상동성 복사체를 침범하는 단일-가닥 DNA를 발생시키며, 이는 그 후에 DNA 합성용 주형으로서 사용된다(문헌[Clouaire, T. *et al.*, *DNA Repair (Amst)* **2017**, 84-91]). 비교 시, NHEJ는 신속한 과정이지만 오류가 발생하기 쉬운 반면; HR은 NHEJ보다 더 느린 과정이지만 오류가 없다. ATM은 HR을 통해 DSB를 수리한다.

[0003] DNA DSB 후에, ATM은, DNA 복구를 감지하고 개시하는 MRE11-RAD50-NBS1(MRN) 복합체에 의해 동원된다. ATM이 DNA 손상 부위로 가져오게 됨에 따라, ATM은 비활성 동종이량체로부터 활성 단량체로 해리되고, Ser1981 및 다른 부위에서의 자가인산화, 뿐만 아니라 Lys3016에서의 아세틸화에 의해 촉매적으로 활성화된다. 그 후에, ATM은 MRN 복합체의 구성요소인 NBS1의 C 말단에 결합되고, 변환자(transducer)로서 역할을 하고, 다른 단백질 키나제, 예를 들어, 히스톤 H2A.X(γ H2A.X)를 인산화시키고 활성화시킨다.

[0004] ATM은 이온화방사선, 화학치료법 약물 및 PARP 저해에 의해 유도될 수 있는 DSB에 의해 활성화된다. 토포이소머라제-I 저해제(예컨대 이리노테칸(irinotecan), 토포테칸(topotecan)) 및 PARP 저해제(예컨대 올라파립(Olaparib))는 단일 가닥 DNA 절단부를 야기하며, 상기 절단부는 복제 동안 DSB로 전환된다(문헌[Choi M. *et al.*, *Mol Cancer Ther*, **2016**, 1781-91]). 다른 항암 치료, 예컨대 이온화 방사선(IR), 백금 약물(시스플라틴(Cisplatin)), 토포이소머라제-II 저해제(독소루비신(doxorubicin), 에토포사이드(etoposide))는 DSB를 직접 유도한다. ATM 저해제와 화학치료법, 방사선 및 PARP 저해제의 조합은, 매우 세포독성인 DSB를 암세포가 복구되는 것을 거의 불가능하게 만든다. DSB 동안 수행되는 ATM의 중대한 역할을 고려하면, ATM 키나제 저해제는 암 치료에서 PARP 저해제나 토포이소머라제 저해제 또는 이온화 방사선과 상승작용하는 것으로 예상된다.

[0005] 많은 구조적으로 별개의 화합물들은 ATM 키나제에 대한 활성을 보여줌으로써 보고되었다. WO2015/170081, WO2017/046216 및 WO2017/076895(Astrazeneca AB)는 이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 화합물을 ATM 키나제의 선택적 조절제로서 보고하였고, 이들 중에서 AZD0156 및 AZD1390은 1상 임상 시험에서 강력한 ATM 저해제이다:



[0006]

[0007] 그러나, 화합물들 둘 다, 높은 활성을 갖는 알데하이드 옥시다제(AO)이다. AO는 인간 및 원숭이에서는 고도로 발현되지만, 개에서는 발현되지 않고, 설치류에서는 낮은 발현 수준을 갖는다. AO에 의해 대사되는 화합물은 인간에서 높은 청소율(clearance), 높은 PK 변동성 및 낮은 경구 생체이용률을 보여주었다(문헌[Garattini, E. *et al.*, *Expert Opin Drug Discovery*, **2013**, 641-54]; 문헌[Zientek, M. *et al.*, *Drug Metab Dispos* **2010**, 1322-7]). AO 감수성(liability)은 인간 간 세포기질 시스템에서 평가될 수 있다. AZD0156의 인간 PK는 예측한 것보다 이해적으로 더 낮고(문헌[Chen *et al.*, *AACR*, **2018**]), 0상 임상 PK 연구는 1상 임상 연구(NCT03215381 및 NCT03423628)에 전념하기 전에 AZD1390에 대해 수행되어, AZD0156과 AZD1390 둘 다 AO 매개 대사로부터 피해를 입고 있음을 추가로 암시하였다. 더욱이, AZD0156은 뇌 침투를 할 수 없어서, 뇌에서 종양을 치료하기 위한 의 용도를 제한한다. AZD1390은 hERG 감수성을 보여주고, 이는 심장 부작용을 갖는다.

[0008] 이에, ATM 키나제에 대해 작용하고 바람직하게는 AO 및 hERG 감수성 없이 뇌 침투 가능한 새로운 화합물을 개발하는 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0009] 강력한 ATM 키나제 저해 활성을 가지며, 인간 간 세포기질에서 AO 감수성을 보여주지 않고, 그러므로 양호한 인간 약물동력학(PK: pharmacokinetics), 낮은 용량 및 낮은 PK 변동성을 갖는, 신규 치환된 이미다조[4,5-c]신놀

린-2-온 화합물이 본원에 개시된다. 게다가, 이들 화합물은 인간 Pgp 기질이 아니며 인간 BCRP 기질도 아니며, 동물에서 양호한 뇌 침투를 실증하고, 신호할 만한 독성 프로파일(예를 들어, hERG에 대해 저하된 활성)을 갖는다. 그 결과, 본 출원의 화합물은 특히, 암(두개의 암뿐만 아니라 뇌 내의 종양)을 포함하여 ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에 유용하다.

[0010] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물:



[0011]

[0012] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0013] 상기 화학식 (I)에서,

[0014] R¹은 수소 또는 메틸이며;

[0015] R²는 이소프로필 또는 테트라하이드로피라닐이며;

[0016] R³은 수소 또는 플루오로이며;

[0017] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, 수소 또는 플루오로로부터 선택되며;

[0018] R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, 여기서, L은 직접 결합, -(CH₂)_mO(CH₂)_n- 또는 -CONR¹⁰(CH₂)_p-로부터 선택되고, 상기 -(CH₂)_mO(CH₂)_n- 및 -CONR¹⁰(CH₂)_p-는 하나 이상의 R¹¹에 의해 선택적으로 치환되며;

[0019] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R¹²로 선택적으로 치환되거나;

[0020] R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0021] R¹⁰은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 및 탄소 연결되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되며;

[0022] R¹¹은 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0023] R¹²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0024] R¹³은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 니트로, 및 -(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0025] R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0026] R¹⁴와 R¹⁵는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택

적으로 함유하고 하나 이상의 R¹⁶으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하며;

- [0027] R¹⁶은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0028] m은 0, 1 또는 2이며;
- [0029] n은 2 내지 4의 범위의 정수이며;
- [0030] p은 2 내지 4의 범위의 정수이고;
- [0031] q는 0, 1 또는 2이며;
- [0032] 단, R²가 테트라하이드로피란-3-일이고 R³이 수소일 때, R⁷은 -O(CH₂)₃N(CH₃)₂가 아니다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0034] 추가 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 ATM-관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0035] 추가 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅턴 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0036] 추가 양태에서, ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0037] 추가 양태에서, ATM-관련 질환 또는 병태의 치료용 약제의 제조에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0038] 추가 양태에서, ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 여기서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 방사선치료법과 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0039] 추가 양태에서, 적어도 하나의 추가 항-중양제와 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 이제, 본 발명의 소정의 구현예를 상세히 참조할 것이며, 이의 실시에는 첨부된 구조 및 화학식에 예시되어 있다. 본 발명이 열거된 구현예와 함께 기재될 것이긴 하지만, 이들 구현예는 본 발명을 상기 구현예로 제한하고자 하는 것이 아님을 이해할 것이다. 대조적으로, 본 발명은 청구항에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안들, 변형들 및 등가물들을 망라하고자 한다. 당업자는, 본 발명의 실행에 사용될 수 있을 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질들을 인식할 것이다. 본 발명은 기재된 방법 및 물질로 제한되지 않는다. 하나 이상의 포함된 문헌 및 유사한 물질이 비제한적으로 정의된 용어, 용어 용법, 기재된 기법 등을 포함하여 본 출원과 상이하거나 상충되는 경우, 이 출원이 제어한다.
- [0041] 명확성을 위해 별개의 구현예의 맥락에서 기재된 본 개시내용의 소정의 특질은 또한, 단일 구현예에서 조합되어 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 대조적으로, 간략성을 위해 단일 구현예의 맥락에서 기재된 본 개시내용의 다양한 특질들은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다.
- [0042] 정의
- [0043] 구체적인 작용기 및 화학적 용어의 정의는 아래에서 더욱 상세히 기재된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 화학적 원소는 문헌[CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] 커버 내부의 원소 주기율표에 따라 식별되고, 구체적인 작용기는 일반적으로 본원에서 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리, 뿐만 아니라 구체적인 작용성 모이어티 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell,

University Science Books, Sausalito, 1999]; 문헌[Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; 문헌[Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 문헌[Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있으며; 이들 각각의 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0044] 본 개시내용의 여러 곳에 연결 치환기가 기재되어 있다. 구조가 연결기를 명확하게 필요로 하는 경우, 해당 그룹에 대해 나열된 마쿠쉬 변수(Markush variable)는 연결기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 상기 구조가 연결기를 필요로 하고 해당 변수에 대한 마쿠쉬 그룹 정의가 "알킬"을 나열하는 경우, "알킬"은 연결 알킬렌기를 나타내는 것으로 이해된다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 화학기를 지칭하는 경우, 상기 화학기가 치환기에 의해 제거되고 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가짐을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환기"는 당업계에 알려진 통상적인 의미를 갖고, 모 기(parent group)에 공유 부착되거나, 적절하다면 이에 융합된 화학적 모이티를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "선택적으로...치환된"은, 화학기가 치환기를 갖지 않을 수 있거나(즉, 비치환됨) 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음(즉, 치환됨)을 의미한다. 주어진 원자에서의 치환은 원자가(valency)에 의해 제한되는 것으로 이해되어야 한다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{i-j} "는 탄소 원자 수의 범위를 나타내며, 여기서, i 및 j 는 정수이고, 탄소 원자 수의 범위는 종점(즉, i 및 j) 및 이들 종점 사이의 각각의 정수점 둘 다 포함하고, j 는 i 보다 크다. 예를 들어, C_{1-6} 은 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 및 6개의 탄소 원자를 포함하여 1 내지 6개 탄소 원자의 범위를 나타낸다. 일부 구현예에서, 용어 " C_{1-12} "는 1 내지 12개, 특히 1 내지 10개, 특히 1 내지 8개, 특히 1 내지 6개, 특히 1 내지 5개, 특히 1 내지 4개, 특히 1 내지 3개, 또는 특히 1 내지 2개의 탄소 원자를 나타낸다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 포화된 선형 또는 분지쇄 탄화수소 사슬을 지칭하며, 상기 라디칼은 아래 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 그리고 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 " C_{i-j} 알킬"은 i 내지 j 개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 11개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 9개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 5개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필(n -프로필), 2-프로필(이소프로필), 1-부틸(n -부틸), 2-메틸-1-프로필(i -부틸), 2-부틸(s -부틸), 2-메틸-2-프로필(t -부틸), 1-펜틸(n -펜틸), 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. " C_{1-12} 알킬"의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. " C_{1-6} 알킬"의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n -부틸, i -부틸, s -부틸, t -부틸, n -펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸 등이다.

[0048] 알킬기는 상기 알킬기의 하나 이상의 탄소 상에서 하나 이상의 수소 원자를 독립적으로 대체하는 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다. 이러한 치환기의 예는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알콕실, 할로알킬, 할로알콕실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설퍼드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설프릴, 설페이트, 설페모일, 설페아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이티를 포함할 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

아래 기재된 바와 같은 알케닐, 알킬닐, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴 기가 또한, 유사하게 치환될 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 상기 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, "cis" 및 "trans" 배향, 또는 대안적으로, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 9개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 2 내지 5개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고, 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐기의 예는 에틸레닐(또는 비닐), 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 1-메틸-2 부텐-1-일, 5-헥세닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬닐"은 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 상기 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 9개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 2 내지 5개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고, 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬닐기의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 산소 원자를 통해 모 분자(parent molecule)에 부착된 이전에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 용어 " C_{i-j} 알콕시"는, 알콕시기의 알킬 모이어티가 i 내지 j개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 일부 구현예에서, 알콕시기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알콕시기는 1 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알콕시기는 1 내지 11개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 9개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 5개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. " C_{1-12} 알콕실"의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예를 들어, n-프로폭시 및 이소프로폭시), t-부톡시, 네오펜톡시, n-헥속시 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아실"은 카르보닐-함유 작용기, 예를 들어, $-C(=O)R$ 을 지칭하며, 여기서, R은 수소 또는 선택적으로 치환된 지방족, 헤테로지방족, 헤테로환식, 아릴, 헤테로아릴 기이거나, (예를 들어, 수소 또는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴 모이어티로) 치환된 산소 또는 질소 함유 작용기(예를 들어, 카르복실산, 에스테르, 또는 아마이드 작용기를 형성함)이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아실옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자에 부착된 아실기를 지칭한다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노" 또는 "아민"은 질소 원자가 적어도 하나의 탄소 또는 헤테로원자에 공유 결합된 모이어티를 지칭한다. "알킬아미노"는 질소가 적어도 하나의 알킬기에 결합된 화합물의 기(group)를 포함한다. 알킬아미노기의 예는 벤질아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 페네틸아미노 등을 포함한다. "디아킬아미노"는 질소 원자가 적어도 2개의 추가 알킬기들에 결합된 기를 포함한다. 디알킬아미노기의 예는 디메틸아미노 및 디에틸아미노를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 질소가 적어도 1개 또는 2개의 아릴기에 각각 결합된 기를 포함한다. "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"은 적어도 하나의 알킬기 및 적어도 하나의 아릴기에 결합된 아미노기를 지칭한다. "알카미노알킬"은 질소 원자에 결합되고 알킬기에도 결합된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 기를 지칭한다. "아실아미노"는 질소가 아실기에 결합된 기를 포함한다. 아실아미노의 예는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미드" 또는 "아미노카르복시"는 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합된 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 모이어티를 지칭한다. 상기 용어는, 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합된 아미노기에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 기를 포함하는 "알카미노카르복시" 기를 포함한다.

상기 용어는 또한, 카르보닐 또는 티오키르보닐 기의 탄소에 결합된 아미노기에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 "아릴아미노카르복시" 기를 포함한다. 용어 "알킬아미노카르복시", "알케닐아미노카르복시", "알키닐아미노카르복시" 및 "아릴아미노카르복시"는, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴 모이어티가 각각 질소 원자에 결합되고 이것이 다시 카르보닐기의 탄소에 결합된 모이어티를 포함한다. 아미드는 직쇄 알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클과 같은 치환기로 치환될 수 있다. 아미드기 상의 치환기는 추가로 치환될 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 총 5 내지 20개의 고리 구성원들을 갖는 단환식 및 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서, 상기 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 상기 시스템 내의 각각의 고리는 3 내지 12개의 고리 구성원을 함유한다. "아릴"의 예는 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니며, 이는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 또한, 용어 "아릴"의 범위 내에 본원에 사용된 바와 같이, 하나 이상의 추가 고리에 융합된 방향족 고리인 기가 포함된다. 다환식 고리 시스템의 경우, 모든 고리들이 방향족(예를 들어, 퀴놀린)일 수 있지만, 고리들 중 단 하나만 방향족(예를 들어, 2,3-디하이드로인돌)일 필요가 있다. 제2 고리는 또한, 융합되거나 가교될 수 있다. 다환식 아릴의 예는 벤조푸라닐, 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 아릴기는 상기 기재된 바와 같은 치환기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬", "카르보사이클릴" 및 "카르보사이클"은 상호 교환적이고, 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 1가 비-방향족, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 및 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 이때, 모든 고리 원자들은 탄소이고 적어도 3개의 고리 형성 탄소 원자들을 함유한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 3 내지 12개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 10개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 9개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 7개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 6개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 5개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 12개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 10개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 9개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 7개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 6개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 5 고리 형성 탄소 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬기는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 포화된 환식 알킬기일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 이의 고리 시스템에 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하는 부분적으로 불포화된 환식 알킬기일 수 있다.

[0057] 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 카르보환식 고리 시스템일 수 있으며, 이의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0058] 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 다환식(예를 들어, 이환식 및 삼환식) 카르보환식 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합된 고리, 스피로 고리 또는 가교된 고리 시스템으로서 배열될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "융합된 고리"는 2개 인접한 원자들을 공유하는 2개의 고리들을 갖는 고리 시스템을 지칭하며, 용어 "스피로 고리"는 1개의 단일 공통 원자를 통해 연결된 2개의 고리들을 갖는 고리 시스템을 지칭하고, 용어 "가교된 고리"는 3개 이상의 원자들을 공유하는 2개의 고리들을 갖는 고리 시스템을 지칭한다. 융합된 카르보사이클릴의 예는 나프틸, 벤조피레닐, 안트라세닐, 아세나프테닐, 플루오레닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 스피로 카르보사이클릴의 예는, 스피로[5.5]운데카닐, 스피로-펜타디에닐, 스피로[3.6]-데카닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 가교된 카르보사이클릴의 예는 비사이클로[1,1,1]펜테닐, 비사이클로[2,2,1]헵테닐, 비사이클로[2.2.1]헵타닐, 비사이클로[2.2.2]옥타닐, 비사이클로[3.3.1]노나닐, 비사이클로[3.3.3]운데카닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소(또는 플루오로), 염소(또는 클로로), 브롬(또는 브로모) 및 요오드(또는 요오도)로부터 선택되는 원자를 지칭한다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다.

- [0062] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로알콕시" 또는 "할로알콕실"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알콕실기를 지칭한다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 또 다른 용어의 일부이든지 또는 독립적으로 사용되든지 간에, 탄소 원자 외에도 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 아릴기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 지칭하고, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4급화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴의 예는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 벤조푸라닐 및 프테리디닐을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로아릴은 또한, 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 사이클로지방향족 또는 헤테로사이클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 고리 상에 존재한다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤지미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 일부 구현예에서, 용어 "5-원 내지 10-원 헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8-원 내지 10-원 이환식 헤테로아릴 고리를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 용어 "5-원 내지 12-원 헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 내지 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8-원 내지 12-원 이환식 헤테로아릴 고리를 지칭한다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은, 하나 이상의 고리 원자가 산소, 황, 질소, 인 등으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 탄소인 포화된 또는 불포화된 카르보사이클릴기이며, 여기서, 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 포화된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 이의 고리 시스템 내에 하나 이상의 이중 결합을 갖는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 탄소, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4급화된 형태를 함유할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한, 헤테로사이클릴 라디칼이 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 완전히 불포화된(즉, 방향족) 카르보환식 또는 헤테로환식 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릴 라디칼은 이것이 가능한 경우 탄소 연결되거나 질소 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클은 탄소 연결된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클은 질소 연결된다. 예를 들어, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일(질소 연결됨) 또는 피롤-3-일(탄소 연결됨)일 수 있다. 나아가, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일(질소 연결됨) 또는 이미다졸-3-일(탄소 연결됨)일 수 있다.
- [0065] 일부 구현예에서, 용어 "3-원 내지 12-원 헤테로사이클릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 12-원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 또는 다환식 헤테로환식 고리 시스템을 지칭한다. 융합된 고리 시스템, 스피로 고리 시스템 및 가교된 고리 시스템 또한, 이 정의의 범위 내에 포함된다. 단환식 헤테로사이클릴의 예는 옥세타닐, 1,1-디옥스티에타닐피롤리딜, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티에닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리도닐, 피리미도닐, 피라지노닐, 피리미도닐, 피리다조닐, 피롤리디닐, 트리아지노닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 융합된 헤테로사이클릴의 예는 페닐 융합된 고리 또는 피리디닐 융합된 고리, 예컨대 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 아자인돌리지닐, 프테리디닐, 크로메닐, 이소스크로메닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤지미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 카르바졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페난트리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, [1,2,3]트리아졸로[4,3-a]피리디닐 기 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 스피로 헤테로사이클릴의 예는 스피로피라닐, 스피로옥사지닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 가교된 헤테로사이클릴의 예는 모르파닐, 핵사메틸렌테트라미닐, 3-아자-비사이클로[3.1.0]핵산, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥탄, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥탄, 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부분적으로 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 라디

칼을 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 다수의 불포화 부위들을 갖는 고리를 포괄하고자 하지만, 방향족(즉, 완전히 불포화된) 모이어티는 포함하지 않고자 한다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 그 앞에 용어 "선택적으로"가 있거나 없든지 간에, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체됨을 의미한다. "치환" 또는 "~로 치환되는"은, 이러한 치환이 치환된 원자의 허용된 원자가(permitted valence)에 따른 것이고 상기 치환이 안정적이거나 화학적으로 실현 가능한 화합물을 초래하며, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 받지 않는다는 함축적인 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 다르게 지시되지 않는 한, "선택적으로 치환되는" 기는 상기 기의 각각의 치환 가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과 위치가 명시된 균으로부터 선택되는 하나 초과 위치로 치환될 수 있을 때, 상기 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 당업자는, 치환기가 적절하다면 그 자체가 치환될 수 있음을 이해할 것이다. "비치환된" 것으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에서 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체와 비치환된 변이체 둘 다 함축적으로 포함한다.

[0068] 치환기로의 결합이 고리에서 2개의 원자들을 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시될 때, 이러한 치환기는 상기 고리 내 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 원자를 나타내지 않으면서 나열되며 상기 원자를 통해 이러한 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합될 때, 이러한 치환기는 이러한 화학식에서 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 허용되지만, 이러한 조합이 안정적인 화합물을 초래할 때만 그러하다.

[0069] 임의의 변수(예를 들어, Rⁱ)가 화합물에 대한 임의의 구성분 또는 화학식에서 1회 초과 발생할 때, 각각의 발생 사건에서의 이의 정의는 모든 다른 발생사건에서의 이의 정의에 독립적이다. 그러므로, 예를 들어, 기가 0~2 Rⁱ 모이어티로 치환되는 것으로 제시되는 경우, 상기 기는 2개 이하의 Rⁱ 모이어티들로 선택적으로 치환될 수 있으며, 각각의 발생사건에서의 Rⁱ는 Rⁱ의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 허용되지만, 이러한 조합이 안정적인 화합물을 초래할 때만 그러하다.

[0070] 화합물

[0071] 본 개시내용은 신규 치환된 이미다조[4,5-c]신놀린-2-온 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 화합물을 제조하는 합성 방법, 이들을 함유하는 약학적 조성물, 및 개시된 화합물의 다양한 용도들을 제공한다.

[0072] 일 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물:



[0073] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,
 [0074] 상기 화학식 (I)에서,

[0075] R¹은 수소 또는 메틸이며;

[0076] R²은 이소프로필 또는 테트라하이드로피라닐이며;

[0077] R³은 수소 또는 플루오로이며;

[0078] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, 수소 또는 플루오로로부터 선택되며;

[0079] R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, 여기서, L은 직접 결합, -(CH₂)_mO(CH₂)_n- 또는 -CONR¹⁰(CH₂)_p-로부터 선택되고, 상기

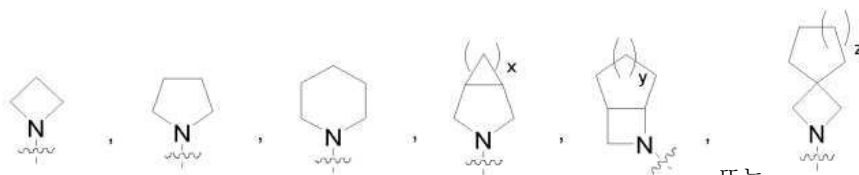
[0080] R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, 여기서, L은 직접 결합, -(CH₂)_mO(CH₂)_n- 또는 -CONR¹⁰(CH₂)_p-로부터 선택되고, 상기

$-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 및 $-\text{CONR}^{10}(\text{CH}_2)_p-$ 는 하나 이상의 R^{11} 에 의해 선택적으로 치환되며;

- [0081] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되거나;
- [0082] R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하며;
- [0083] R^{10} 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 및 탄소 연결되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되며;
- [0084] R^{11} 은 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0085] R^{12} 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0086] R^{13} 은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 니트로, 및 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0087] R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0088] R^{14} 와 R^{15} 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R^{16} 으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하며;
- [0089] R^{16} 은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0090] m은 0, 1 또는 2이며;
- [0091] n은 2 내지 4의 범위의 정수이며;
- [0092] p은 2 내지 4의 범위의 정수이고;
- [0093] q는 0, 1 또는 2이며;
- [0094] 단, R^2 가 테트라하이드로피란-3-일이고 R^3 이 수소일 때, R^7 은 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니다.
- [0095] 일부 구현예에서, R^1 은 수소이다.
- [0096] 일부 구현예에서, R^1 은 메틸이다.
- [0097] 일부 구현예에서, R^2 는 이소프로필이다.
- [0098] 일부 구현예에서, R^2 는 테트라하이드로피라닐이다.
- [0099] 일부 구현예에서, R^2 는 테트라하이드로피란-3-일이다.
- [0100] 일부 구현예에서, R^3 은 수소이다.

- [0101] 일부 구현예에서, R³은 플루오로이다.
- [0102] 일부 구현예에서, R²가 테트라하이드로피란-3-일이고 R³이 수소이면, R⁷은 -(CH₂)₃N(CH₃)₂가 아니다.
- [0103] 일부 구현예에서, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 수소이다.
- [0104] 일부 구현예에서, R⁴는 플루오로이고, R⁵ 및 R⁶은 수소이다.
- [0105] 일부 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 하나 이상의 R¹¹에 의해 선택적으로 치환되는 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이고; m은 0, 1, 또는 2이며, n은 2 내지 4의 범위의 정수이고, R¹¹은 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 및 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0106] 일부 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이며, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R¹²에 의해 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택되며; R¹²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0107] 일부 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이고, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택된다.
- [0108] 소정의 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이고, R⁸ 및 R⁹는 메틸이며, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택된다.

[0109] 일부 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이고, R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께,



- [0110] 또는 .
- [0111] 을 형성하며, 이들은 각각 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되며, 여기서, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택되며; x는 1, 2, 3 또는 4이며; y는 0, 1 또는 2이며; z는 0, 1 또는 2이고; R¹³은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미드, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0112] 일부 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이며, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택되고; R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일을 형성하며, 상기 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일은 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되며, 여기서, R¹³은 할로젠이다. 소정의 구현예에서, R¹³은 플루오로이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이며, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택되고; R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되는 피롤리디닐을 형성한다.

[0113] 소정의 구현예에서, R⁷은 -L-NR⁸R⁹이며, L은 -(CH₂)_mO(CH₂)_n-이며, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택되고; R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 플루오로로

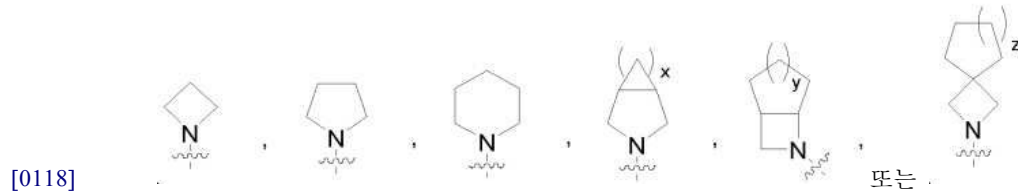
선택적으로 치환되는 피페리디닐을 형성한다.

[0114] 소정의 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 이며, m과 n의 조합은 m이 0이고 n이 3인 것, 또는 m이 1이고 n이 2인 것으로부터 선택되고; R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 플루오로로 선택적으로 치환되는 아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일을 형성한다.

[0115] 일부 구현예에서, m이 0이고 n이 3일 때, R^{13} 은 할로젠이 아니다.

[0116] 일부 구현예에서, m이 0이고 n이 3일 때, R^{13} 은 아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일이 아니다.

[0117] 일부 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 직접 결합이고, R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께,



[0119] 을 형성하며, 이들은 각각 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되며, 여기서, x는 1, 2, 3 또는 4이며; y는 0, 1 또는 2이며; z는 0, 1 또는 2이고; R^{13} 은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아마이드, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 니트로 및 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, q는 0, 1 또는 2이며; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{14} 와 R^{15} 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하고 하나 이상의 R^{16} 으로 선택적으로 치환되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하고; R^{16} 은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아마이드, 아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] 일부 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 직접 결합이고, R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐을 형성하며, 상기 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되며; 여기서, R^{13} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아마이드, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 시아노, 사이클로알킬, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 하이드록시, 니트로 및 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, q는 0, 1 또는 2이고; R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0121] 일부 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 직접 결합이고, R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐을 형성하며, 상기 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되며; 여기서, R^{13} 은 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 이며; q는 0, 1 또는 2이고; R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로, C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, R^{14} 및 R^{15} 는 메틸이다.

[0122] 소정의 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 직접 결합이고, R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 $-N(CH_3)_2$ 또는 $-(CH_2)N(CH_3)_2$ 기로 선택적으로 치환되는 피롤리디닐을 형성한다.

[0123] 소정의 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 직접 결합이고, R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 $-N(CH_3)_2$ 또는 $-(CH_2)N(CH_3)_2$ 기로 선택적으로 치환되는 피페리디닐을 형성한다.

[0124] 일부 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$ 이고, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 여기서, p는 2 내지 4의 범위의 정수이며, R^{10} 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 및 탄소 연결되는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{12} 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0125] 일부 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$ 이며, R^8 및 R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸로부터 선택되며; p는 2이고; R^{10} 은 수소이다.

[0126] 소정의 구현예에서, R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, L은 $-CONH(CH_2)_2-$ 이고, R^8 및 R^9 는 메틸이다.

[0127] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물:



[0128]

[0129] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0130] 상기 화학식 (I)에서,

[0131] R^1 은 메틸이며;

[0132] R^2 는 이소프로필이며;

[0133] R^3 은 플루오로이며;

[0134] R^4 , R^5 및 R^6 은 수소이고;

[0135] R^7 은 $-L-NR^8R^9$ 이며, 여기서, L, R^8 , 및 R^9 는 상기 정의된 바와 같다.

[0136] 소정의 구현예에서, L은 하나 이상의 R^{11} 에 의해 선택적으로 치환되는 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 이며;

[0137] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R^{12} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0138] R^8 과 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께,



[0139]

[0140] 을 형성하며, 이들은 각각 하나 이상의 R^{13} 으로 선택적으로 치환되며, 여기서, x는 1, 2, 3 또는 4이며; y는 0, 1 또는 2이고; z는 0, 1 또는 2이며;

[0141] R^{11} 은 수소이며;

[0142] R^{12} 는 수소이며;

- [0143] R¹³은 할로겐이며;
- [0144] m은 0, 1 또는 2이고;
- [0145] n은 2 내지 4의 범위의 정수이다.
- [0146] 소정의 구현예에서, L은 하나 이상의 R¹¹에 의해 선택적으로 치환되는 -CONR¹⁰(CH₂)_p-이며;
- [0147] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 하나 이상의 R¹²로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되며;
- [0148] R¹⁰은 수소이며;
- [0149] R¹²는 수소이고;
- [0150] p는 2 내지 4의 범위의 정수이다.
- [0151] 소정의 구현예에서, L은 직접 결합이며;
- [0152] R⁸과 R⁹는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 R¹³으로 선택적으로 치환되는 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 형성하며;
- [0153] R¹³은 -(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵이며;
- [0154] R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로, C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;
- [0155] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0156] 일 양태에서, 본 개시내용은
- [0157] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0158] 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0159] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0160] 8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0161] 8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0162] 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0163] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0164] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-(피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0165] (R)-7-플루오로-8-(6-((2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0166] 7-플루오로-8-(6-((2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0167] 8-(6-((2-(3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-

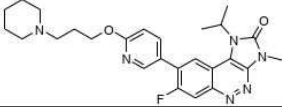
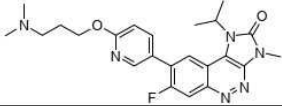
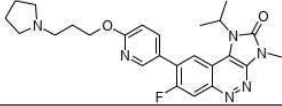
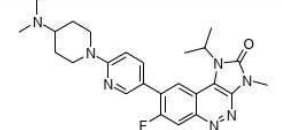
1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

- [0168] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피롤리나미드;
- [0169] 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0170] (S)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0171] (R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0172] 8-(6-(3-(3-아자비사이클로[3.1.0]핵산-3-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0173] 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-플루오로피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0174] 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0175] 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0176] 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0177] 8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0178] 8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0179] 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0180] 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0181] (R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0182] 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0183] 8-(6-((2-(에틸(메틸)아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0184] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-모르폴리노에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0185] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0186] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-4-메틸피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0187] 8-(6-((2-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0188] 8-(6-((2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

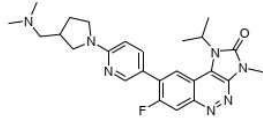
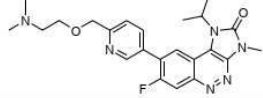
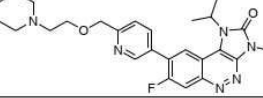
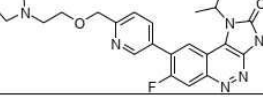
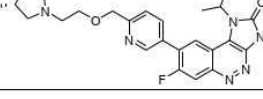
드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;

- [0189] 8-(6-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0190] 8-(6-((2-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0191] 8-(6-((2-(6-아자스피로[3.2.0]헵탄-6-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0192] 8-(6-(3-(디에틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0193] 8-(6-(3-(에틸(메틸)아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0194] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-모르폴리노프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0195] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0196] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0197] 8-(6-(3-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0198] 8-(6-(3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0199] 8-(6-(3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온;
- [0200] 8-(6-(3-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온; 및
- [0201] 8-(6-(3-(6-아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온
- [0202] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0203] 화학식 (I)의 예시적인 화합물은 아래 표 1에 제시되어 있다.

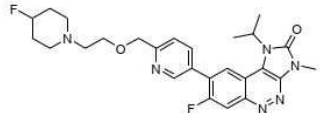
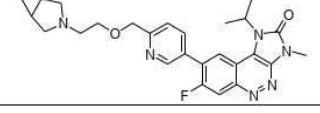
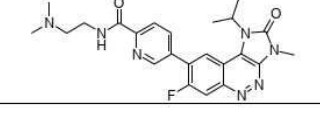
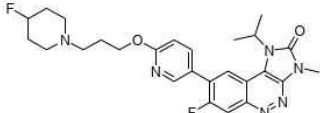
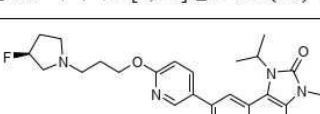
[0204] 표 1

화합물 번호	화합물 구조 및 명칭
1	 <p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
2	 <p>8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
3	 <p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
4	 <p>8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>

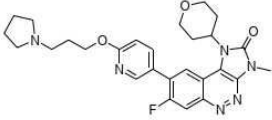
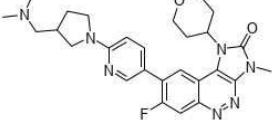
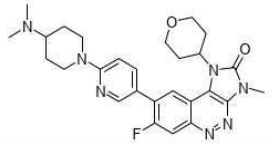
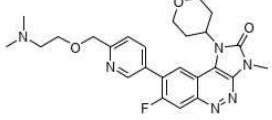
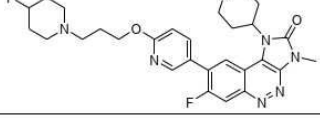
[0205]

5	
	<p>8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
6	
	<p>8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
7	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
8	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-(피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
9	
	<p>(R)-7-플루오로-8-(6-((2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>

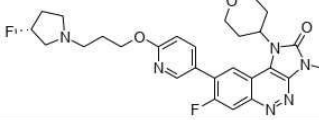
[0206]

10	
	7-플루오로-8-(6-((2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온
11	
	8-(6-((2-(3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온
12	
	N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피콜린아미드
13	
	7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온
14	
	(S)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

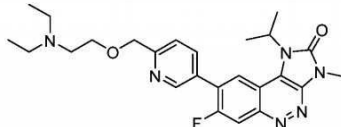
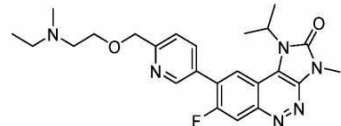
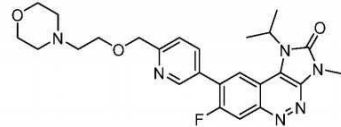
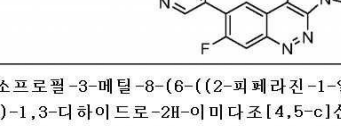
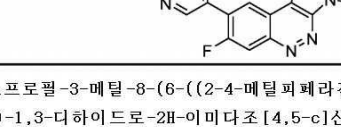
[0207]

20	
	<p>7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
21	
	<p>8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
22	
	<p>8-(6-(4-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
23	
	<p>8-(6-(2-((디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
24	

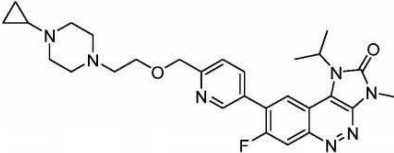
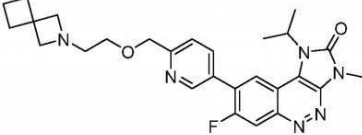
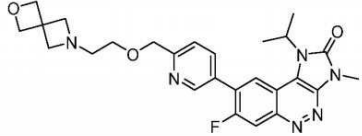
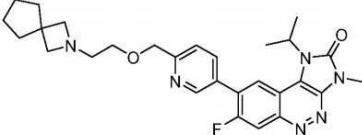
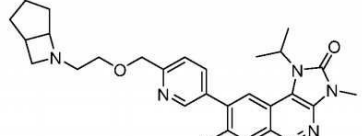
[0209]

	<p>7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>
25	 <p>(R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-(4-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온</p>

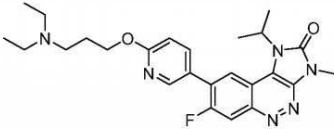
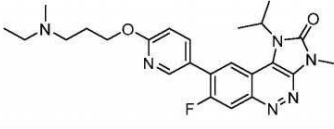
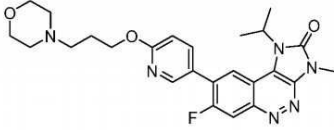
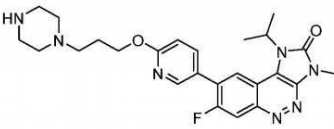
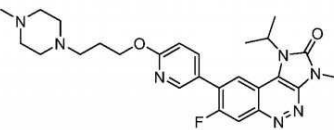
[0210]

26	
	<p>8-(6-((2-(디에틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온</p>
27	
	<p>8-(6-((2-(에틸(메틸)아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온</p>
28	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-모르폴리노에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온</p>
29	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온</p>
30	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-4-메틸피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온</p>

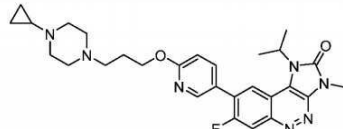
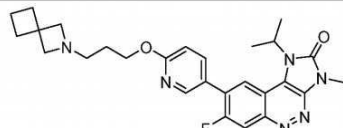
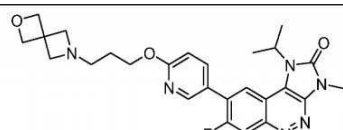
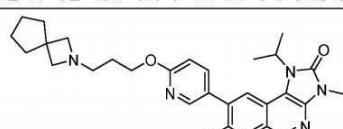
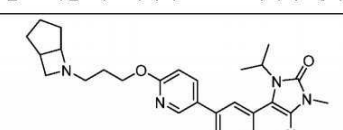
[0211]

<p>31</p>	
	<p>8-(6-((2-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
<p>32</p>	
	<p>8-(6-((2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
<p>33</p>	
	<p>8-(6-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
<p>34</p>	
	<p>8-(6-((2-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
<p>35</p>	
	<p>8-(6-((2-(6-아자스피로[3.2.0]헵탄-6-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>

[0212]

36	
	<p>8-(6-(3-(디에틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
37	
	<p>8-(6-(3-(에틸(메틸)아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
38	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(모르폴리노프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
39	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
40	
	<p>7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>

[0213]

41	
	<p>8-(6-(3-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
42	
	<p>8-(6-(3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
43	
	<p>8-(6-(3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
44	
	<p>8-(6-(3-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>
45	
	<p>8-(6-(3-(6-아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>

[0214]

[0215]

본원에 제공된 화합물은 일반적인 화학식과 구체적인 화합물 둘 다를 참조로 하여 기재된다. 게다가, 본 개시내용의 화합물은 많은 상이한 형태 또는 유도체들로 존재할 수 있으며, 이들은 모두 본 개시내용의 범위 내에 있다. 이들은 예를 들어, 호변이성질체, 입체이성질체, 라세미 혼합물, 위치이성질체(regioisomer), 염, 전구약물, 용매화된 형태, 상이한 결정 형태 또는 다형체들, 및 활성 대사물을 포함한다.

[0216]

본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 그러므로 다양한 입체이성질체 형태들, 예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하이성질체 형태로 존재할 수 있거나, 입체이성질체들의 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 거울상순수(enantiopure) 화합물이다. 소정의 구현예에서, 거울상이성질체들 또는 부분입체이성질체들의 혼합물이 제공된다.

[0217]

용어 "거울상이성질체"는 서로 중첩되지 않는 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체들을 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아닌 광학이성질체의 일부를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어, 용융점, 비등점, 스펙트럼 특성, 및 반응성을 갖는다.

[0218]

더욱이, 본원에 기재된 바와 같은 소정의 화합물은 다르게 지시되지 않는 한, Z 또는 E 이성질체로서 존재할 수 있는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 본 개시내용은 추가로, 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별적인 이성질체로서, 그리고 대안적으로 다양한 이성질체들의 혼합물, 예를 들어, 거울상이성질체들의 라세미 혼합물로서 상기 화합물을 포괄한다. 상기 언급된 화합물 자체 외에도, 본 개시내용은 또한 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 포괄한다.

[0219]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이성질체"는 임의의 그리고 모든 기하이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 예를 들어, "이성질체"는 본 발명의 범위 내에 속하는 바와 같이 cis- 및 trans-이성질체, E- 및 Z-이성질체,

R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물, 및 이들의 다른 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 입체이성질체는 일부 구현예에서, 하나 이상의 상응하는 입체이성질체가 실질적으로 없이 제공될 수 있고, 또한 "입체화학적으로 농화된(stereochemically enriched)" 것으로 지칭될 수 있다.

[0220] 특정 거울상이성질체가 바람직한 경우, 이는 일부 구현예에서 반대(opposite) 거울상이성질체가 실질적으로 없이 제공될 수 있고, 또한 "광학적으로 농화된" 것으로 지칭될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "광학적으로 농화된"은, 화합물이 유의하게 더 큰 비율의 하나의 거울상이성질체로 이루어짐을 의미한다. 소정의 구현예에서, 상기 화합물은 적어도 약 90 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 이루어진다. 다른 구현예에서, 상기 화합물은 적어도 약 95 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 이루어진다. 바람직한 거울상이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이랄 염의 형성과 결정화를 포함하여 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의해 라세미 혼합물로부터 분리되거나 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques, 등., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)]; 문헌[Wilens, S.H., 등., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977)]; 문헌[Elieil, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 문헌[Wilens, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Elieil, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]를 참조한다.

[0221] 본 개시내용의 화합물은 또한, 상이한 호변이성질체 형태들로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태들은 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환 가능한 상이한 에너지들의 구조이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(양성자성(prototropic) 호변이성질체로도 알려져 있음)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-에놀, 아미드-이미드산, 락탐-락탐, 이민-엔아민 이성질화, 및 양성자가 헤테로환식 시스템의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 고리형(annular) 형태(예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸)을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자들 중 일부의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다. 호변이성질체는 평형으로 존재할 수 있거나, 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠길 수 있다. 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 명칭 또는 구조에 의해 식별되는 본 개시내용의 화합물은 다르게 명칭되지 않는 한, 다른 호변이성질체 형태를 포함하고자 한다.

[0222] 본 개시내용의 화합물은 또한, 전구약물, 활성 대사물 유도체(활성 대사물), 활성 중간산물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0223] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "전구약물"은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭하며, 이는 생리학적 조건 하에 대사될 때 또는 용매화 분해(solvolysis)에 의해 전환될 때 요망되는 활성 화합물을 산출한다. 전구약물은 비제한적으로, 활성 화합물의 에스테르, 아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 용매 화물 또는 수화물을 포함한다. 전형적으로, 전구약물은 불활성이거나, 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 하나 이상의 유리한 취급, 투여, 및/또는 대사 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르이며; 대사분해 동안, 에스테르기는 절단되어 활성 약물을 산출한다. 또한, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어, 활성 화합물, 또는 추가의 화학 반응 시 활성 화합물을 산출하는 화합물을 산출한다. 전구약물은 단일 단계에서 전구약물 형태로부터 활성 형태로 진행될 수 있거나, 그 자체가 활성을 가질 수 있거나 불활성일 수 있는 하나 이상의 중간산물 형태를 가질 수 있다. 전구약물의 제조 및 용도는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있으며, 이들은 둘 다 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0224] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대사물", 예를 들어, 활성 대사물은 상기 기재된 바와 같은 전구약물과 중첩(overlap)된다. 그러므로, 이러한 대사물은 약리학적 활성 화합물, 또는 대상체의 신체에서 대사 과정으로 인한 유도체인 약리학적 활성 화합물로 추가로 대사되는 화합물이다. 예를 들어, 이러한 대사물은 투여된 화합물 또는 염 또는 전구약물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소적 절단 등으로 인한 것일 수 있다. 이들 중에서, 활성 대사물은 이러한 약리학적 활성 유도체 화합물이다. 전구약물에 대해, 전구약물 화합물은 일반적으로, 불활성이거나 대사 생성물보다 더 낮은 활성을 갖는다. 활성 대사물에 대해, 모 화합물은 활성 화합물일 수 있거나 불활성 전구약물일 수 있다.

[0225] 전구약물 및 활성 대사물은 당업계에 알려진 일상적인 기법을 사용하여 식별될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Bertolini 등., 1997, *J Med Chem* 40: 2011-2016]; 문헌[Shan 등., *J Pharm Sci* 86: 756-757]; 문헌

[Bagshawe, 1995, Drug Dev Res 34: 220-230]; 상기 Wermuth를 참조한다.

- [0226] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "활성 중간산물"은 합성 과정에서의 중간산물 화합물을 지칭하며, 이는 최종 합성된 화합물과 동일한 또는 본질적으로 동일한 생물학적 활성을 나타낸다.
- [0227] 본 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제형화될 수 있거나 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 존재할 수 있다. 반대로 명시되지 않는 한, 본원에 제공된 화합물은 이러한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0228] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은, 성분 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분, 및/또는 이로 치료되는 대상체와 화학적으로 및/또는 독성학적으로 양립 가능함을 나타낸다.
- [0229] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 다르게 지시되지 않는 한, 명시된 화합물의 유리(free) 산 및 염기의 생물학적 효과성을 보유하고 생물학적으로 또는 다르게 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 포함한다. 고려되는 약학적으로 허용 가능한 염 형태는 모노, 비스, 트리스, 테트라키스 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 약학적으로 허용 가능한 염은 이들 염이 투여되는 양 및 농도에서 무독성이다. 이러한 염의 조제물은, 이것이 이의 생리학적 효과를 발휘하는 것을 방지하지 않으면서 화합물의 물리적 특성을 변경함으로써 약리학적 용도를 용이하게 할 수 있다. 물리적 특성에서 유용한 변경은 용융점을 낮추어 경점막 투여를 용이하게 하는 것, 및 용해도를 증가시켜 더 높은 농도의 약물을 투여하는 것을 용이하게 하는 것을 포함한다.
- [0230] 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염, 예컨대 설페이트, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 푸마레이트, 말레에이트, 포스페이트, 설파메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 퀴네이트를 함유하는 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 산, 예컨대 염산, 말레산, 황산, 인산, 설파산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 사이클로헥실설파산, 푸마르산, 및 퀴닌산으로부터 수득될 수 있다.
- [0231] 약학적으로 허용 가능한 염은 또한, 염기 부가염, 예컨대 산성 작용기, 예컨대 카르복실산 또는 페놀이 존재할 때 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, t-부틸아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 암모늄, 알킬아민, 및 아연을 함유하는 것들을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995]; 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002]를 참조한다. 이러한 염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0232] 약학적으로 허용 가능한 염은 표준 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 유리-염기 형태는 예컨대 적절한 산을 함유하는 수성 또는 수성-알코올 용액과 같이 적합한 용매에 용해된 다음, 상기 용액을 증발시킴으로써 단리될 수 있다. 그러므로, 특정 화합물이 염기인 경우, 요망되는 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에서 이용 가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등에 의한 유리 염기의 처리 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설포산, 예컨대 p-톨루엔설포산 또는 에탄설포산 등에 의한 유리 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다.
- [0233] 유사하게는, 특정 화합물이 산인 경우, 요망되는 약학적으로 허용 가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 하이드록사이드 또는 알칼리 토금속 하이드록사이드 등에 의한 유리 산의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예컨대 L-글리신, L-라이신, 및 L-아르기닌, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 환식 아민, 예컨대 하이드록시에틸피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 또는 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함한다.
- [0234] 또한, 본 개시내용의 화합물은 비용매화된 형태, 용매화된 형태(예를 들어, 수화된 형태), 및 고체 형태(예를 들어, 결정 또는 다형체성 형태)로 존재할 수 있고, 본 개시내용은 모든 이러한 형태들을 포괄하고자 하는 것으로 이해된다.

- [0235] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물" 또는 "용매화된 형태"는 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 지칭한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 몰비의 용매 분자를 봉쇄하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올화물이다. 수화물은 하나 이상의 물분자와 하나의 성분 분자의 조합에 의해 형성되며, 이때 물은 이의 분자 상태를 H₂O로서 보유한다.
- [0236] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "결정 형태", "결정질 형태", "다형체성 형태" 및 "다형체"는 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 화합물(또는 이의 염 또는 용매화물)이 상이한 결정 패킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이들은 모두 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정 형태는 통상, 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용융점, 밀도 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도, 및 다른 인자들은 하나의 결정 형태가 지배적하도록 야기할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0237] 본 개시내용은 또한, 화합물에서 원자의 모든 동위원소들을 포함하고자 한다. 원자의 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량 수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 다르게 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물 내의 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브로마이드 또는 요오드는 또한, 이들의 동위원소, 예컨대 비제한적으로 ¹H, ²H, ³H, ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁴N, ¹⁵N, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁶S, ¹⁷F, ¹⁹F, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, ¹²⁷I 및 ¹³¹I를 포함하는 것으로 의미된다. 일부 구현예에서, 수소는 프로튬(protium), 중수소 및 삼중 수소를 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소는 ¹²C 및 ¹³C를 포함한다.
- [0238] 화합물의 합성
- [0239] 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 본원에 제공된 화합물의 합성은 실시예에서 합성 반응식에 예시된다. 본원에 제공된 화합물은 임의의 기지의 유기 합성 기법을 사용하여 제조될 수 있고, 임의의 수많은 가능한 합성 경로들에 따라 합성될 수 있고, 그러므로, 이들 반응식은 예시적일 뿐이고 본원에 제공된 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 다른 가능한 방법을 제한하는 것으로 의미되지 않는다. 추가로, 반응식에서의 단계는 더 양호한 예시를 위한 것이고, 적절한 대로 변할 수 있다. 실시예에서 화합물의 구현예는 연구 및 잠재적으로 규제 기관에의 제출을 위해 합성되었다.
- [0240] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는, 반응이 수행되는 온도, 예를 들어, 용매의 끓는 온도로부터 용매의 비등 온도의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간산물, 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매, 또는 하나 초과 용매들의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0241] 본 개시내용의 화합물의 제조는 다양한 화학적 기들의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 적절한 보호기의 보호 및 탈보호, 그리고 선택에 대한 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어, 문헌[T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)]에서 찾을 수 있으며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.
- [0242] 반응은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광법 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광), 질량 분광법에 의해, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LCMS), 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)("분취 LC-MS 정제: 개선된 화합물 특이적 방법 최적화" 문헌[Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004,6 (6), 874-883], 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함됨), 및 정상 실리카 크로마토그래피(normal phase silica chromatography)를 포함한 여러 가지 방법들에 의해 당업자에 의해 정제될 수 있다.
- [0243] 실시예에서 화합물의 구조는 핵 자기 공명 (NMR) 및/또는 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LC-MS)에 의해 특징화된다. NMR 화학적 시프트(chemical shift)(δ)는 10⁻⁶(ppm) 단위로 주어진다. ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian 기기(400 MHz) 상에서 테트라메틸실란(TMS)을 기준 표준(0.0 ppm)으로서 사용하여, CDCl₃, CD₃OD 또는 DMSO-d₆ 용액

(ppm으로 기록됨)에서 기록된다.

[0244] MS 측정은 기기의 범위로부터 전기분무, 화학적 및 전자 충격 이온화 방법을 사용하는 Shimadzu 2010 질량 분광계 또는 Agilent 6110A MSD 또는 1969A TOF 질량 분광계를 사용하여 수행된다.

[0245] TLC 측정은 Yantai Huanghai HSGF254 실리카 겔 또는 Anhui Liang Chen Gui Yuan 플레이트를 사용하여 수행된다. TLC에 사용되는 실리카 겔 플레이트는 0.15 mm 내지 0.2 mm이다. TLC에 의해 생성물을 분리하고 정제하는데 사용되는 실리카 겔 플레이트는 0.4 mm 내지 0.5 mm이다.

[0246] 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 컬럼을 갖는 Biotage 시스템(제조업체: Dyax Corporation) 상에서 또는 실리카 SepPak 카트리지(Waters) 상에서 수행되었다.

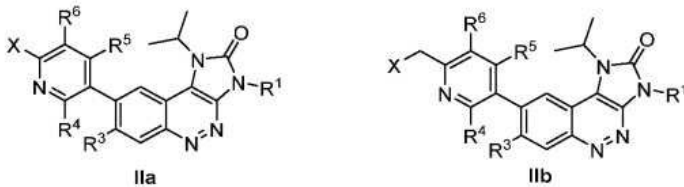
[0247] 본 개시내용의 기지의 출발 물질은 당업계에 알려진 방법을 사용하거나 이에 따라 합성될 수 있거나, 상업적인 공급업체, 예컨대 Aldrich Chemical Company, Adamas-beta, TCI 또는 Accela ChemBio Co., Ltd로부터 구매될 수 있고, 다르게 지시되지 않는 한 추가 정제 없이 사용되었다. 테트라하이드로푸란(THF), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄(DCE), 디옥산 및 1,1,2,2-테트라클로로에탄은 Aldrich로부터 Sure 밀봉 병에서 구매되었고 받은 대로 사용되었다.

[0248] 다르게 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 반응들은 모두 질소 또는 아르곤의 양압 하에 또는 무수 용매에서 건조 튜브와 함께 수행되었고, 반응 플라스크에는 전형적으로 주사기를 통한 기질 및 시약의 도입을 위한 고무 마개가 갖추어져 있었다. 유리용기는 오븐 건조되고/거나 가열 건조되었다.

[0249] 예시적인 목적을 위해, 하기는 본 개시내용의 화합물뿐만 아니라 주된 중간산물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로를 보여준다. 개별적인 반응 단계의 더욱 상세한 설명을 위해, 하기 실시예 부분을 참조한다. 당업자는, 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 다른 합성 경로가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 구체적인 출발 물질 및 시약이 반응식에서 도시되고 아래에서 논의되어 있긴 하지만, 다른 출발 물질 및 시약은 쉽게 치환되어, 여러 가지 유도체들 및/또는 반응 조건들을 제공할 수 있다. 게다가, 아래에 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물들은 당업자에게 잘 알려진 종래의 화학을 사용하여 본 개시내용의 측면에서 추가로 변형될 수 있다.

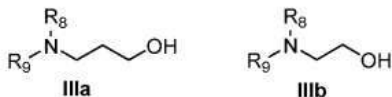
[0250] 일반적인 합성 경로

[0251] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물로서,



[0252]

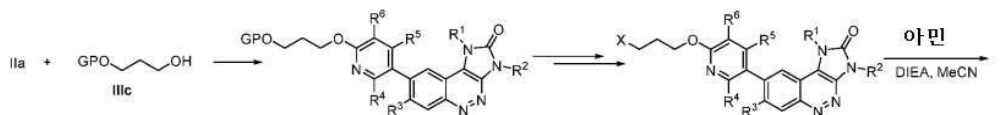
[0253] 여기서, X는 이탈기(예를 들어, 불소 원자와 같은 할로젠 원자)인 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물과 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물 또는 이의 염의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0254]

[0255] 상기 반응은 적합한 용매(예를 들어, DMF 또는 THF) 내에서 염기(예를 들어, 소듐 하이드라이드 또는 t-BuOK)의 존재 하에 적합한 온도(예를 들어, 약 20°C 내지 100°C 범위의 온도)에서 편리하게 수행된다.

[0256] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 IIa의 화합물을 화학식 IIIc의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며:

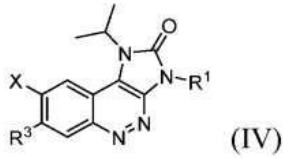


[0257]

[0258] 여기서, PG는 적절한 보호기(예를 들어, THP)이고, 산성 조건(예를 들어 PTSA)에서 절단된 다음, 뒤이어 양호한

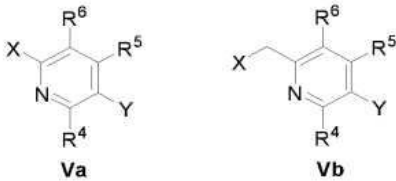
이탈기 X(예를 들어 메실레이트 또는 토실레이트)로 전환되며, 이는 마지막으로 염기(트리에틸아민 또는 DIEA)의 존재 하에 변이체 아민과 반응하여, 화학식 (I)이 수득되었다.

[0259] 화학식 (IIa) 및 (IIb)의 화합물들은 하기 화학식 (IV)의 화합물:



[0260]

[0261] 상기 화학식 (IV)에서, X는 이탈기(예를 들어, 할로겐 원자, 예컨대 염소, 요오드, 또는 브롬 원자, 또는 트리플레이트기)인, 화학식 (IV)의 화합물과 하기 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물 또는 이의 염의 반응에 의해 제조될 수 있으며:

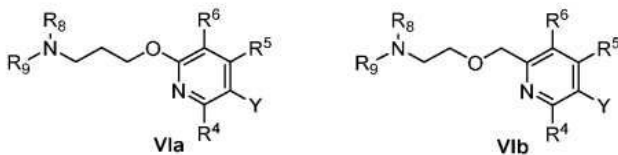


[0262]

[0263] 상기 화학식 (Va) 또는 (Vb)에서, X는 이탈기(예를 들어 할로겐 원자, 예컨대 염소, 요오드, 또는 브롬 원자, 또는 트리플레이트기)이고, Y는 보론산, 보론 에스테르(예를 들어, 보론산 피나콜 에스테르) 또는 포타슘 트리플루오로보레이트기이다. 상기 반응은 당업자에게 잘 알려진 표준 조건 하에, 예를 들어, 팔라듐 공급원(예를 들어, 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 또는 팔라듐(II) 아세테이트), 선택적으로 포스핀 리간드(예를 들어, Xantphos 또는 S-phos), 및 적합한 염기(예를 들어, 세슘 카르보네이트 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0264] 화학식 (IV)의 화합물은 실시예 부문에 제시된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0265] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 또한, 화학식 (IV)의 화합물과 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있으며:



[0266]

[0267] 여기서, Y는 보론산, 보론 에스테르(예를 들어, 보론산 피나콜 에스테르) 또는 포타슘 트리플루오로보레이트기이다. 상기 반응은 당업자에게 잘 알려진 표준 조건 하에, 예를 들어, 팔라듐 공급원(예를 들어, 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 또는 팔라듐(II) 아세테이트), 선택적으로 포스핀 리간드(예를 들어, Xantphos 또는 S-phos), 및 적합한 염기(예를 들어, 세슘 카르보네이트 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0268] 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물은 실시예 부문에 제시된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0269] 화합물의 용도

[0270] 일 양태에서, 본 개시내용은 ATM 키나제 저해 활성을 보여주는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0271] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "ATM 키나제 저해 활성"은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 부제 시 ATM 키나제의 활성과 비교하여, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 존재에 대한 직접적인 또는 간접적인 반응으로서의 ATM 키나제의 활성의 저하를 지칭한다. 이러한 활성 저하는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 ATM 키나제의 직접적인 상호작용으로 인한 것이거나, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 ATM 키나제 활성에 영향을 주는 하나 이상의 다른 인자의 상호작용으로 인한 것일 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허

용 가능한 염은 ATM 키나제에 직접적으로 결합함으로써, 또 다른 인자가 ATM 키나제 활성을 (직접적으로 또는 간접적으로) 저하시키게 야기함으로써, 또는 세포 또는 유기체에 존재하는 ATM 키나제의 양을 (직접적으로 또는 간접적으로) 저하시킴으로써 ATM 키나제를 저하시킬 수 있다.

[0272] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 ATM 키나제의 선택적인 저해제이다.

[0273] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적인 저해제" 또는 "선택적으로 저해한다"는, 제공된 화합물이 본원에 기재된 적어도 하나의 검정법(예를 들어, 생화학적 또는 세포적)에서 ATM 키나제를 저해함을 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "선택적인 저해제" 또는 "선택적으로 저해한다"는, 제공된 화합물이, ATM 키나제를 저해하기 위한 IC₅₀보다 적어도 5000배 더 높은, 적어도 4000배 더 높은, 적어도 3000배 더 높은, 적어도 2000배 더 높은, 적어도 1000배 더 높은, 적어도 500배 더 높은, 적어도 400배 더 높은, 적어도 300배 더 높은, 적어도 200배 더 높은, 적어도 100배 더 높은, 적어도 90배 더 높은, 적어도 80배 더 높은, 적어도 70배 더 높은, 적어도 60배 더 높은, 적어도 50배 더 높은, 적어도 40배 더 높은, 적어도 30배 더 높은, 적어도 20배 더 높은, 적어도 10배 더 높은, ATM 키나제와 밀접하게 관련된 PIKK 계통(예컨대 PI3K, mTOR 및 ATR)의 효소를 저해하기 위한 IC₅₀을 가짐을 의미한다.

[0274] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 인간 간 세포기질에서 결정된 바와 같이, A0 기질이 아니다.

[0275] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "A0 기질"은, 주어진 화합물이 알데하이드 옥시다제("A0")에 의한 산화에 감수성이어서, A0 매개 청소에 고도로 감수성을 의미한다. 일부 구현예에서, 화합물의 A0 감수성(susceptibility)은 아래 실시예 부문에서 상세히 기재된 바와 같이, 인간 간 세포기질 시스템(문헌[Zientek M. 등, *Drug Metab Dispos*, 2010, 1322-27])에서의 고유 청소율(CL_{int})에 의해 평가될 수 있다. 평가에 유용한 인간 간 세포기질 시스템은 예를 들어 카탈로그 번호 H0606.C(AX) 및 로트 번호 1710130인 Xenotech로부터 상업적으로 입수 가능하다. 일반적으로, 인간 간 세포기질 추출물은 인간 공여자로부터 수득된 간 균질물의 초-원심분리에 의해 제조될 수 있다. 소정의 구현예에서, 인간 간 세포기질 추출물(예를 들어, Xenotech로부터의 H0606.C (AX))은 A0 매개 청소율의 과소예측(underprediction)을 최소화하기 위해 높은 A0 활성을 갖는 공여자로부터 특이적으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, PF-04217903(약한 A0 기질로서 보고된 2-[4-[3-(퀴놀린-6-일메틸)트리아졸로[4,5-b]피라진-5-일]피라졸-1-일]에탄올) 및 Zaleplon(강한 A0 기질로서 간주된 N-[3-(3-시아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)페닐]-N-에틸아세트아미드)은 둘 다 인간 간 세포기질 시스템에서 기준으로서 사용된다. 소정의 구현예에서, 화합물은 상기 화합물이 PF-04217903(1.8 μL/분/mg 단백질)보다 더 낮은 CL_{int}를 보여준다면 A0 기질로서 간주되지 않을 것인 한편, 화합물은 상기 화합물이 Zaleplon(3.1 μL/분/mg 단백질)보다 더 높은 CL_{int}를 보여준다면 강한 A0 기질로서 간주될 것이며, 여기서, CL_{int}는 아래 실시예 부문에서 기재된 A0 검정법에 기재된 A0 검정법에 의해 결정된다.

[0276] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 인간 간세포에서 약 1.8 μL/분/mg 단백질, 1.7 μL/분/mg 단백질, 1.6 μL/분/mg 단백질, 1.5 μL/분/mg 단백질, 1.4 μL/분/mg 단백질, 1.3 μL/분/mg 단백질, 1.2 μL/분/mg 단백질, 1.1 μL/분/mg 단백질, 1 μL/분/mg 단백질, 0.9 μL/분/mg 단백질, 0.8 μL/분/mg 단백질, 0.7 μL/분/mg 단백질, 0.6 μL/분/mg 단백질, 0.5 μL/분/mg 단백질, 0.4 μL/분/mg 단백질, 0.3 μL/분/mg 단백질, 0.2 μL/분/mg 단백질, 또는 0.1 μL/분/mg 단백질 미만의 CL_{int}와 함께 낮은 A0 감수성을 보여준다.

[0277] A0는 이의 촉매적 활성을 위해 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드(FAD) 및 몰리브도프테린(molybdopterin)[몰리브덴 보조인자(MoCo)]을 필요로 하는 단백질 그룹인 세포기질성 몰리브도-플라보 효소이다. A0는 방향족 알데하이드를 상응하는 카르복실산을 산화시키고 헤테로사이클을 하이드록실화된 유도체로 산화시킨다. 헤테로사이클을 산화시키는 A0의 잠재성은 약물 설계 및 개발의 맥락에서 특히 중요한데, 이들 화학 기(group)가 의료 화학에서 인기 있는 합성 블록(block)이기 때문이다. A0 매개 대사는 종종, 약물 발견 단계 동안 간과되고, 높은 청소율 쟁점은 1상 임상 시험까지 드러나지 않는다. A0는 세포기질성 효소이므로, 새로운 화합물의 대사 청소율에 대한 이의 잠재적인 기여도는 간 마이크로솜을 사용하는 표준 대사 안정성 스크린에서는 해결되지 않는다. 간세포는 마이크로솜과 세포기질 둘 다 함유하는 전세포(whole cell) 시스템이다. 그러나, A0는 간세포 제조 동안 활성이 실질적으로 손실되는 불안정한 단백질이다(문헌[Hutzler, J. M. 등., *Drug Metab Dispos*, 2014, 1090-7]). 동물 모델에서 A0 매개 대사에 대한 생체내 연구는 또한, 고도로 문제가 되는데, 인간 및 인기 있는 실험 동물에서의 구성요소 간 A0들이 상이하기 때문이다(문헌[Garattini, E. 등., *Expert Opin Drug Discovery*, 2013, 641-54]). 인간 간은 단일의 활성 A0 이소자임(isozyme), 즉, AOX1을 특징으로 한다. 많은 마우스 및 래

트 계통(strain)들에서 발견되는 주된 AOX 형태는 AOX3이다. 2가지 다른 실험 동물들인 고양이 및 개는 AO 효소적 활성의 부재를 특징으로 한다. AO 활성은 설치류와 비교하여 고등 영장류(인간 및 원숭이)에서 훨씬 더 활성인 것으로 밝혀졌다. AO는 간에서 매우 농축되어 있고, 이 간에서 AO는 다수의 알데하이드 및 질소성 헤테로환식 화합물, 예컨대 항암 및 면역억제성 약물들을 산화시킨다(예를 들어, 문헌[Gordon AH, Green DE, Subrahmanyam, "Liver aldehyde oxidase", *The Biochemical Journal*. 1940, **34**(5): 764-74]). AO를 함유하지만 유의한 양의 오염성 CYP450은 함유하지 않는 인간 간 세포기질 추출물은 인간 AO에 의해 매개되는 생체내 청소율을 예측하기 위한 중요한 틀인 것으로 제시되었다. Xenotech로부터 구매된 인간 간 세포기질은 해동 직후에 사용되었으며, AO가 불안정한 효소이고 냉동-해동 시 신속하게 불활성화되기 때문에 재사용되지 않았다. 고도로 중요한 AO 활성의 측면에서, 인간 간 세포기질의 높은 활성 로트(lot)는 청소율의 과소예측을 최소화하기 위해 AO 검정법에 대해 선택되었다. 기준 화합물 Zaleplon(AO에 의한 높은 청소율) 및 PF-04217903(AO에 의한 낮은 청소율)은 AO 검정법에서 대조군으로서 사용되었다.

[0278] 임의의 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, AO는 약물동력학에 유의한 영향을 갖는 것으로 여겨진다. AO는 이의 광범위한 기질 특이성때문에 간에서 많은 약물들을 산화시킬 수 있다(문헌[Strelevitz TJ, Orozco CC, Obach RS. "Hydralazine as a selective probe inactivator of aldehyde oxidase in human hepatocytes: estimation of the contribution of aldehyde oxidase to metabolic clearance". *Drug Metabolism and Disposition*. 2012, **40** (7): 1441-8]). AO는 약물 및 다른 화합물의 간 청소율에 크게 기여한다(문헌[Hartmann T, Terao M, Garattini E, Teutloff C, Alfaro JF, Jones JP, Leimkühler S. "The impact of single nucleotide polymorphisms on human aldehyde oxidase", *Drug Metabolism and Disposition*. 2012, **40** (5): 856-64]). AO 매개 대사는 인간에서 높은 청소율을 유발하는 경향이 있다. 높은 청소율 화합물에 대해, 환자들 중에서 상이한 효소 발현 수준으로 인한 고유 청소율의 작은 변화는 생체이용률의 큰 변화를 야기한다. 인간 AOX1은 고도로 다형성이고, 일부 불활성 미스센스뿐만 아니라 넌센스 다형성 부위들은 인간 집단에서 기재되어 왔다(문헌[Garattini, E. 등, *Expert Opin Drug Discovery*, 2012, 487-503]; 문헌[Hartmann, T. 등, *Drug Metab Dispos*, 2012, 856-64]). 이러한 다형성은 인코딩된 AOX1 단백질의 감소된 수준을 초래하고, AOX 활성의 보고된 개체간 변동성을 설명한다. 추가로, 많은 인자들, 예컨대 성별, 연령, 흡연, 약물 사용, 및 질환 상태는 AO 활성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, AO 매개 높은 청소율을 갖는 화합물은 큰 환자-간 PK 변동성을 가지며, 이러한 변동성은 일부 개체들에서 예상치 못한 독성을 초래하는 반면, 다른 환자들에서는 효능이 달성되지 않는다(문헌[Garattini, E. 등, *Expert Opin Drug Discovery*, 2013, 641-54]; 문헌[Hutzler, J. M. 등, *Drug Metab Dispos* 2014, 1090-7]).

[0279] 강한 AO 기질인 이전에 보고된 ATM 저해제 AZD0156 및 AZD1390과는 대조적으로, 본 개시내용의 화합물은 AO 산화에 대해 놀랍게도 낮은 감수성을 가진다. 따라서, 일 양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 AO 기질이 아니고, 결과적으로, AO 기질인 화합물보다 더 양호한 PK 프로파일을 보여준다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은, 상이한 수준의 AO 활성을 갖는 인간들 중에서 낮은 PK 변동성을 갖는다.

[0280] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 P-당단백질(Pgp) 기질도 아니며, ATP-결합 카세트 하위-계통 G 구성원 2(ABCG2, 또는 BCRP) 기질도 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "Pgp 기질"은, 주어진 화합물이 Pgp에 의해 장 내강(intestinal lumen)(장 상피에 분포된 Pgp의 경우), 담관(간세포에 분포된 Pgp의 경우), 소변 여과물(신장의 근위 세뇨관 세포에 분포된 Pgp의 경우), 모세혈관(혈관-뇌 장벽 및 혈관-고환 장벽을 이루는 모세혈관 내피 세포에 분포된 Pgp의 경우) 등 내로 역수송되기 쉽다는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "BCRP 기질"은, 주어진 화합물이 BCRP에 의해 장, 혈관-고환 장벽, 혈관-뇌 장벽의 정단막, 및 조혈 전구세포 및 다른 줄기세포의 막, 특히 혈관-뇌 장벽에서 흡수되지 않도록 차단됨을 의미한다. 따라서, 대상체에서 양호한 뇌 침투를 실증하여, 두개의 암과 전이성 암, 예컨대 뇌 전이 둘 다 치료하는 데 적용될 수 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0281] 일부 구현예에서, 화합물의 Pgp 및 BCRP 감수성은 아래 실시예 부문에서 상세히 기재된 바와 같이 MDCK-MDR1 Pgp 투과도 검정법 및 Caco-2 BCRP 투과도 검정법 각각에 의해 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 약 2.5 미만의 MDCK-Pgp 유출비(efflux ratio)(MDCK-Pgp ER)와 함께 Pgp 감수성을 보여주지 않는다.

[0282] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 혈관-뇌 장벽(BBB) 진입을 용이하게 하기 위한 제제의 필요성 없이 BBB를 가로지를 수 있다.

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 아래 실시예 부문에서 상세히 기재된 hEGR 저해 검정법에 의해 결정

된 바와 같이 낮은 hERG 저해를 보여준다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 10 μM에서 hERG 저해가 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만임을 보여준다.

- [0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 양호한 수중 용해도를 보여준다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 90 μM 초과, 100 μM 초과, 200 μM 초과, 300 μM 초과, 400 μM 초과, 500 μM 초과, 600 μM 초과, 700 μM 초과, 800 μM 초과, 900 μM 초과, 또는 1000 μM 초과 수중 용해도를 보여준다.
- [0285] 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이들의 ATM 키나제 저해 활성(선택적으로 선택적인 ATM 키나제 저해 활성)의 결과, 치료법, 예를 들어, 암을 포함하여 ATM 키나제에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환 또는 의학적 병태의 치료에 유용하다.
- [0286] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 비-전이성 암과 전이성 암 둘 다 포괄하고자 한다. 이러한 맥락에서, 암 치료는 원발성 종양과 종양 전이 둘 다의 치료를 수반한다.
- [0287] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료법"은 질환의 증상 중 하나, 일부 또는 모두를 전적으로 또는 부분적으로 완화하거나, 기저 병상(underlying pathology)을 교정하거나 보상하기 위해 질환을 다루는 정상적인 의미를 갖도록 한다. 용어 "치료법"은 또한, 다르게 명칭되지 않는 한, "예방(prophylaxis)"을 포괄한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 상응하는 방식으로 해석되어야 한다.
- [0288] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방"은 이의 정상적인 의미를 갖도록 하고, 질환의 발병(development)을 예방하기 위한 1차 예방 및 질환이 이미 발병된 경우 환자가 상기 질환의 악화 또는 나빠지는 것 또는 상기 질환과 관련된 새로운 증상의 발병으로부터 일시적으로 또는 영구적으로 보호되는 2차 예방을 포함한다.
- [0289] 용어 "치료"는 "치료법"과 동의적으로 사용된다. 유사하게는, 용어 "치료하다"는 "치료법을 적용하는 것"으로서 간주될 수 있으며, 이때 "치료법"은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0290] 따라서, 일 양태에서, 치료법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0291] 일부 구현예에서, 약제로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0292] 일부 구현예에서, ATM-관련 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, ATM-관련 질환 또는 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장직장암, 신경교아종, 위암, 난소암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장직장암, 신경교아종, 위암, 난소암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0293] 일부 구현예에서, 헌팅턴 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0294] 일부 구현예에서, ATM-관련 질환 또는 병태의 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0295] 일부 구현예에서, 암의 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0296] 일부 구현예에서, 헌팅턴 질환의 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0297] 약학적 조성물
- [0298] 본 개시내용은 하나 이상의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적 허용 가능한 부형제를 포함한다.
- [0299] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태의 본 개시내용의 화합물을 함유하는 제형이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 벌크(bulk) 또는 단위 투약 형태로 존재한다. 단위 투약

형태는 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 사세제(sachet), 카세제(cachet), 로젠지, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 내에서), 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 패치, 흡입제, 또는 좌제를 포함하여 여러 가지 형태들 중 임의의 형태이다. 조성물의 단위 용량 내의 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 치료적 유효량이고, 수반된 특정 치료에 따라 달라진다. 당업자는, 환자의 연령 및 상태에 따라 투약량에 일상적인 변화를 주는 것이 이따금 필요함을 이해할 것이다. 투약량은 또한, 투여 경로에 좌우될 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉강내, 척추강내(intrathecal), 비내 등을 포함하여 여러 가지 경로들이 고려된다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 멸균 조건 하에 약학적으로 허용 가능한 부형제와 그리고 필요한 임의의 보존제, 완충액 또는 분사제(propellant)와 혼합된다.

[0300] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는, 일반적으로 안전하며, 무독성이고 생물학적으로나 다른 관점에서 바람직하지 않은 것이 아닌, 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학적 용도에 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 하나의 부형제와 하나 초과 부형제 둘 다 포함한다.

[0301] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 식별된 질환 또는 병태를 치료하거나, 완화하거나 예방하거나, 검출 가능한 치료 또는 저해 효과를 나타내기 위한 약학적 제제의 양을 지칭한다. 상기 효과는 당업계에 알려진 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 체격 및 건강상태; 상기 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제들의 조합에 좌우될 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상적 숙련 및 판단 내에서 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0302] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 0.01 내지 500 mg/kg 체중/일, 예를 들어, 0.05 내지 500 mg/kg 체중/일, 0.1 내지 500 mg/kg 체중/일, 0.1 내지 400 mg/kg 체중/일, 0.1 내지 300 mg/kg 체중/일, 0.1 내지 200 mg/kg 체중/일, 0.1 내지 100 mg/kg 체중/일, 0.1 내지 80 mg/kg 체중/일, 1 내지 100 mg/kg 체중/일 또는 1 내지 80 mg/kg 체중/일의 투약량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여될 수 있도록 제형화될 수 있다.

[0303] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제1 활성 성분으로서 포함하고, 제2 활성 성분을 추가로 포함한다. 제2 활성 성분은 당업계에 알려진 임의의 항종양제, 예를 들어, 항신생물제, 항혈관형성제, 면역치료 접근법, 효능 증강제 등일 수 있다.

[0304] 항신생물제의 예는 DNA 알킬화제(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스타드, 예컨대 이포스파미드, 벤다무스틴, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 데모졸라미드 및 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴); 항대사물(예를 들어, 겐시타빈 및 안티플레이트, 예컨대 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 락티트렉세드, 메토티렉세이트, 시토신 아라비노사이드, 및 하이드록시우레아); 항종양 항생제(예를 들어, 안트라사이클린, 예컨대 안드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 리포좀 독소루비신, 피라루비신, 다우노마이신, 발루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 암루비신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예컨대 택솔 및 텍소테레 및 플로키나제 저해제); 및 토포이소머라제 저해제(예를 들어, 에피포도필로톡신, 예컨대 에토포사이드 및 테니포사이드, 암사크린, 이리노테칸, 토포테칸 및 캄토테신); DNA 복구 기전, 예컨대 CHK 키나제의 저해제; DNA-의존적 단백질 키나제 저해제; 폴리(ADP-리보스) 중합효소의 저해제(올라파립을 포함한 PARP 저해제); 및 Hsp90 저해제, 예컨대 타네스피마이신 및 레타스피마이신, ATR 키나제의 저해제(예컨대 AZD6738); 및 WEE 1 키나제의 저해제(예컨대 AZD1775/MK-1775)를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0305] 항혈관형성제의 예는 혈관 내피 성장 인자의 효과를 저해하는 것들, 예컨대 비제한적으로, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙, VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제, 예컨대 반데타닙(ZD6474), 소라페닙, 바탈라닙(PTK787), 서니타닙(SU11248), 악시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 세디라닙(AZD2171); 화합물, 예컨대 국제 특허 출원 W097/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 기재된 것들; 및 다른 기전에 의해 작용하는 화합물(예를 들어, 리노마이드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 저해제 및 안지오스타틴), 또는 안지오포이에틴 및 다른 수용체(Tie-1 및 Tie-2)의 저해제, PLGF의 저해제, 델타-유사 리간드(DLL-4)의 저해제를 포함한다.

- [0306] 면역치료 접근법의 예는 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체의 및 *생체내* 접근법, 예컨대 사이토카인, 예컨대 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자에 의한 형질주입 (transfection)을 포함한 면역치료 접근법; T-세포 아네르기(anergy) 또는 조절 T-세포 기능을 저하시키기 위한 접근법; 종양에 대한 T-세포 반응을 증강시키는 접근법, 예컨대 CTLA4에 대한 항체의 차단(예를 들어, 이필리무맙 및 트레멜리무맙), B7H1, PD-1(예를 들어, BMS-936558 또는 AMP-514), PD-L1(예를 들어, MEDI4736) 및 CD137에 대한 작용제 항체; 형질주입된 면역 세포, 예컨대 사이토카인-형질주입 수지상 세포를 사용하는 접근법; 사이토카인-형질주입 종양 세포주를 사용하는 접근법, 종양 관련 항원에 대한 항체, 및 표적 세포 유형을 고갈시키는 항체(예를 들어, 비접합된 항-CD20 항체, 예컨대 리툽시맙, 방사성라벨링된 항-CD20 항체 벅사(Bexxar) 및 제발린(Zevalin), 및 항-CD54 항체 캄파스(Campath))를 사용하는 접근법; 항-유전자형(anti-idiotypic) 항체를 사용하는 접근법; 자연 살해 세포 기능을 증강시키는 접근법; 및 항체-독소 접합체(예를 들어, 항-CD33 항체 마이로타르그(Mylotarg))를 이용하는 접근법; 면역독소, 예컨대 목세투무맙 파수도톡스; toll-유사 수용체 7 또는 toll-유사 수용체 9의 작용제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0307] 효능 증강제의 예는 류코보린(leucovorin)을 포함한다.
- [0308] 따라서, 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 추가 항종양제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 하나의 추가 항종양제가 있다. 일부 구현예에서, 2개의 추가 항종양제들이 있다. 일부 구현예에서, 3개 이상의 추가 항종양제들이 있다.
- [0309] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물에 존재하는 추가 항종양제의 양은 항종양제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상 투여될 양보다 많지 않을 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 개시내용의 조성물에서 추가 항종양제의 양은 항종양제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0310] 따라서, 또 다른 양태에서, 상기 나열된 하나 이상의 상기 항종양제와 조합된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0311] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합"은 동시적인, 별개의 또는 순차적인 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, "조합"은 동시 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, "조합"은 별개의 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, "조합"은 순차적인 투여를 지칭한다. 투여가 순차적이거나 별개인 경우, 제2 구성요소의 투여까지의 지연은 예컨대 조합의 유의한 효과를 상실하지 않아야 한다.
- [0312] 추가 양태에서, 상기 나열된 하나 이상의 항종양제와 조합된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0313] 추가 양태에서, 상기 나열된 하나 이상의 항종양제와 조합된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0314] 추가 양태에서, 키트가 제공되며, 상기 키트는
- [0315] (a) 제1 단위 투약 형태의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0316] (b) 제2 단위 투약 형태의 상기 나열된 것들로부터 선택되는 항종양제; 및
- [0317] (c) 상기 제1 단위 투약 형태 및 상기 제2 단위 투약 형태를 함유하는 용기
- [0318] 를 포함한다.
- [0319] 치료 방법
- [0320] 추가 양태에서, 본 개시내용의 화합물의 선택적 ATM 키나제 저해 활성, 비-AO, 비-Pgp 및 비-BCRP 감수성(감수성) 및 뇌 침투 역량으로 인해, 치료를 필요로 하는 대상체에서 ATM-관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0321] 일부 구현예에서, ATM-관련 질환 또는 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장직장암, 신경교아종, 위암, 난소암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 일부 구현예에서, 전이성 암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일부 구현예에서, 중추신경계

의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일부 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막(leptomeningeal) 전이를 포함한다. "연수막 전이"는, 뇌 및 척수를 피복하는 조직 층인 수막(meninge)까지 암이 확산될 때 발생한다. 전이는 혈액을 통해 수막까지 확산될 수 있거나, 전이는 수막을 통해 유동하는 뇌척수액(CSF)에 의해 운반되어 뇌 전이로부터 이동될 수 있다.

- [0322] 추가 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 헌팅틴 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 개시 내용의 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0323] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이들(치료를) 필요로 하는 대상체"는 일반인들과 비교하여 ATM-관련 질환 또는 병태(예를 들어, 암)를 갖고 있는 대상체, 또는 ATM-관련 질환 또는 병태(예를 들어, 암)가 발병할 증가된 위험을 갖는 대상체이다. 암의 경우, 이들 필요로 하는 대상체는 전암성 병태를 갖고 있을 수 있다. "대상체"는 온혈 동물을 포함한다. 일부 구현예에서, 온혈 동물은 인간이다.
- [0324] 이러한 맥락에서, 용어 "치료적 유효량"은 대상체에서 "치료법"을 제공하거나 대상체에서 ATM-관련 질환 또는 장애를 "치료하기에" 효과적인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 지칭한다. 암의 경우, 치료적 유효량은 상기 "치료법", "치료" 및 "예방"의 정의에 기재된 바와 같이 대상체에서 관찰 가능한 또는 측정 가능한 임의의 변화를 야기할 수 있다. 예를 들어, 유효량은 암 또는 종양 세포의 수를 감소시키거나; 전체적인 종양 크기를 감소시키거나; 예를 들어 연조직 및 뼈를 포함하여 말초 기관 내로의 종양 세포 침윤을 저해하거나 중단시키거나; 종양 전이를 저해하고 중단시키거나; 종양 성장을 저해하고 중단시키거나; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화하거나; 이환율(morbidity) 및 사망률(mortality)을 감소시키거나; 삶의 질을 향상시키거나; 이러한 효과들의 조합을 가능하게 할 수 있다. 유효량은 ATM 키나제 활성의 저해에 반응성인 질환의 증상을 저하시키기에 충분한 양일 수 있다. 암 치료법의 경우, 생체내 효능은 예를 들어, 생존율 기간, 질환 진행까지의 시간(TTP), 반응률(RR), 반응 기간, 및/또는 삶의 질을 평가함으로써 측정될 수 있다. 당업자에 의해 인식된 바와 같이, 유효량은 투여 경로, 부형제 용법, 및 다른 제제와의 공동-용법에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 조합 치료법이 사용되는 경우, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 양 및 다른 약학적 활성제(들)의 양은 조합될 때, 동물 환자에서 표적화된 장애를 치료하기에 효과적이다. 이러한 맥락에서, 조합된 양은, 이들이 조합될 때 상기 기재된 바와 같은 ATM 활성의 저해에 반응성인 질환의 증상을 저하시키기에 충분하다면 "치료적 유효량"이다.
- [0325] 일반적으로, "치료적 유효량"은 당업자에 의해, 예를 들어, 본 명세서에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 기재된 투약량 범위 및 다른 약학적으로 활성 화합물(들)의 승인되거나 달리 공개된 투약량 범위(들)로 시작하여, 결정될 수 있다.
- [0326] 본 명세서에서 기재된 ATM-관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 단독치료법으로서 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단독치료법"은 치료를 필요로 하는 대상체에게의 단일 활성 또는 치료 화합물의 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, 단독치료법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시 내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 수반할 것이다.
- [0327] 치료될 특정 질환 또는 병태에 따라, 본 명세서에서 기재된 ATM-관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 화학식 (I)의 화합물의 투여 외에도, 하나 이상의 추가 치료법, 예를 들어, 종래의 수술, 방사선치료법, 화학치료법, 또는 이러한 추가 치료법들의 조합을 수반할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합 치료법"은 다수의 활성 화합물들의 조합의 투여를 지칭한다.
- [0328] 추가 치료법, 예컨대 추가 항종양제는 본 개시내용의 화합물로부터 별도로, 다중 투약량 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 추가 치료법은 단일 조성물에서 본 개시내용의 화합물과 혼합된 단일 투약량 형태의 일부일 수 있다.
- [0329] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 종래의 수술, 방사선치료법 또는 화학치료법과 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다.
- [0330] 방사선치료법은 하기 치료법 범주: (i) 전자기 방사선을 사용한 외부 방사선 치료법, 및 전자기 방사선을 사용한 수술중 방사선 치료법; (ii) 내부 방사선 치료법 또는 방사선주입 치료법(brachytherapy); 간질(interstitial) 방사선 치료법 또는 내강내 방사선 치료법을 포함함; 또는 (iii) 비제한적으로 요오드 131 및 스트론튬 89을 포함한 전신 방사선 치료법 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0331] 화학치료법은 당업계에 알려진 항종양제, 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 항신생물제, 항혈관형성제, 면역치

료 접근법, 효능 증강제 등을 포함할 수 있다.

[0332] 따라서, 일 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 ATM-관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 방사선치료법과 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다.

[0333] 일부 구현예에서, 상기 방사선치료법은 뇌 방사선이다.

[0334] 일부 구현예에서, ATM-관련 질환 또는 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 신경교아종, 폐암(예를 들어 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암), 유방암(예를 들어 삼중 음성 유방암), 두경부 편평 세포 암종, 식도암, 자궁경부암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 신경교아종이다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 일부 구현예에서, 상기 전이성 암은 중추신경계의 전이이다. 일부 구현예에서, 상기 중추신경계의 전이는 뇌 전이이다.

[0335] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경교아종을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 뇌 방사선과 동시에, 별개로 또는 순차적으로 투여된다.

[0336] 또 다른 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 ATM-관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 추가 항종양제와 동시에, 별개로 또는 순차적으로 투여된다.

[0337] 일부 구현예에서, ATM-관련 질환 또는 병태는 암이다. 소정의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가 항종양제의 양은 조합하여, 항암 효과를 발휘하기에 효과적이다.

[0338] 일부 구현예에서, 추가 항종양제는 항신생물제, 항혈관형성제, 면역치료 접근법, 효능 증강제 등을 포함한다.

[0339] 일부 구현예에서, 상기 추가 항종양제는 독소루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드, 미토마이신(mitomycin), 벤다무스틴(bendamustine), 클로람부실(chlorambucil), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 카르무스틴(carmustine), 멜팔란(melphalan) 및 블레오마이신(bleomycin)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0340] **실시예**

[0341] 예시의 목적으로 하기 실시예를 기재하였다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 단지 본 개시 내용을 실행하는 방법을 제안하기 위한 것임을 이해해야 한다. 당업자는, 기재된 화학 반응이 본 개시 내용의 다수의 다른 화합물들을 제조하기 위해 용이하게 변경될 수 있음을 인식할 것이며, 본 개시 내용의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법은 본 개시 내용의 범위 내에 있는 것으로 간주될 수 있음도 인식할 것이다. 예를 들어, 본 개시 내용에 따른 비-예시적인 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 변형에 의해, 예를 들어, 기술된 것 이외에 당업계에 공지된 다른 적합한 시약을 사용함으로써, 간섭기를 적절하게 보호함으로써, 성공적으로 수행될 수 있고/있거나, 반응 조건의 일상적인 변형을 수행함으로써 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응은 본 개시 내용의 다른 화합물을 제조하기 위한 적용성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0342] 실시예에서는 다음 약어가 사용되었다:

AlCl ₃	알루미늄 클로라이드
aq.	수성
B ₂ Pin ₂	비스(디나콜라토)디보론
CDI	N,N'-카르보닐디이미다졸
CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
conc.	진한
Cs ₂ CO ₃	세슘 카르보네이트
DCM	디클로로메탄
DIEA 또는 DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드

[0343]

Et ₃ N	트리에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트
HNO ₃	질산
HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
H ₂ SO ₄	황산
hr(s)	시간(시)
K ₂ CO ₃	포타슘 카르보네이트
KOAc	포타슘 아세테이트
MeCN	아세트니트릴
MeI	메틸 요오다이드
MeOH	메탄올
MsCl	p-아니솔설포닐 클로라이드
NaH	소듐 하이드라이드
NaHCO ₃	소듐 비카르보네이트
NaNO ₂	소듐 니트라이드
Na ₂ SO ₄	소듐 설페이트
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
PE	석유 에테르
POCl ₃	포스포릭 트리클로라이드
PTSA	p-톨루엔설폰산
r.t.	실온 (~18-25°C)
THF	테트라하이드로푸란

[0344]

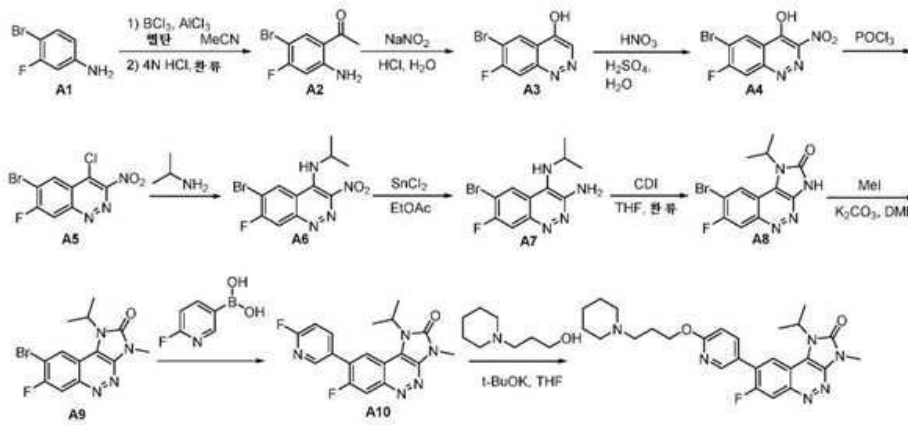
[0345]

[0346]

실시예 1

7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

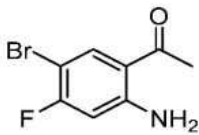
[0347] 실시예 1의 화합물을 반응식 1에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다:



반응식 1

[0348]

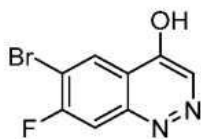
[0349] 단계 1: 1-(2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)에탄논 (A2)



[0350]

[0351] 0°C에서 교반된 BCl_3 (590 mL, DCM 중 1 M, 590 mmol)의 용액에 $CHCl_2CHCl_2$ (1 L) 중 4-브로모-3-플루오로아닐린(100 g, 526 mmol)을 적가하였다. 그 후에, MeCN(88 mL) 및 $AlCl_3$ (80 g, 590 mmol)를 용액에 나누어서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시킨 후, 2 N HCl 수용액(1.3 L)을 0°C에서 상기 혼합물에 적가하고; 생성된 혼합물을 100°C에서 또 다른 2시간 동안 교반하였다. 조(crude) 혼합물을 얼음물에 붓고, DCM(1 L x 2)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하며, 무수 Na_2SO_4 로 건조하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물 1-(2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)에탄논(27 g, 22% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 232 [M+H]⁺.

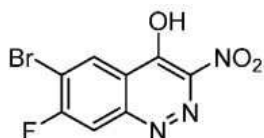
[0352] 단계 2: 6-브로모-7-플루오로신놀린-4-올(A3)



[0353]

[0354] 진한 HCl(325 mL) 및 H_2O (56 mL) 중 1-(2-아미노-5-브로모-4-플루오로페닐)에탄-1-올(40 g, 172 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 H_2O (12 mL) 중 $NaNO_2$ (12 g, 172 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 65°C까지 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 얼음물에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 요망되는 생성물(33 g, 79% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 243 [M+H]⁺.

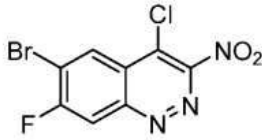
[0355] 단계 3: 6-브로모-7-플루오로-3-니트로신놀린-4-올 (A4)



[0356]

[0357] 0℃에서 교반된 진한 HNO₃(167 mL) 중 6-브로모-7-플루오로신놀린-4-올(50 g, 206 mmol)의 용액에 진한 H₂SO₄(50 mL)를 10분 이내에 조심스럽게 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 조 혼합물을 얼음물에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하며, 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 요망되는 생성물(40 g, 67% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 288 [M+H]⁺.

[0358] 단계 4: 6-브로모-4-클로로-7-플루오로-3-니트로신놀린(A5)



[0359]

[0360] 0℃에서 교반된 DMF(200 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-3-니트로신놀린-4-올(40 g, 139 mmol)의 용액에 POCl₃(28 g, 180 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물(32 g, 75% 수율)을 적색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

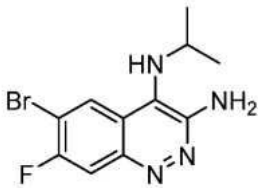
[0361] 단계 5: 6-브로모-7-플루오로-N-이소프로필-3-니트로신놀린-4-아민 (A6)



[0362]

[0363] r.t.에서 교반된 DCM(500 mL) 중 6-브로모-4-클로로-7-플루오로-3-니트로신놀린(32 g, 104 mmol) 및 Et₃N(31 g, 312 mmol)의 용액에 이소프로필아민(12 g, 208 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 조 혼합물을 농축 건조하고, 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(30 g, 87% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 329 [M+H]⁺.

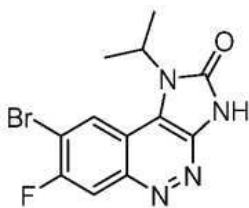
[0364] 단계 6: 6-브로모-7-플루오로-N4-이소프로필신놀린-3,4-디아민 (A7)



[0365]

[0366] 실온에서 교반된 EtOAc(10 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-N-이소프로필-3-니트로신놀린-4-아민(44 g, 134 mmol)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(117 g, 536 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 수성 NaHCO₃로 염기성화하여, pH = 9를 조정함 다음, 여과하였다. 여과물을 EtOAc(1 L)로 희석시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(26 g, 65% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 299 [M+H]⁺.

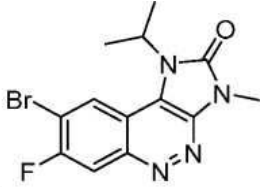
[0367] 단계 7: 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(A8)



[0368]

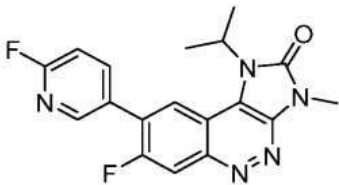
[0369] 실온에서 교반된 THF(200 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-N4-이소프로필신놀린-3,4-디아민(26 g, 87 mmol)의 용액에 CDI(81 g, 500 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 농축시키며, 잔여물을 얼음물에 붓고, EtOAc(1 L)로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(21 g, 74% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 325 [M+H]⁺.

[0370] 단계 8: 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(A9)



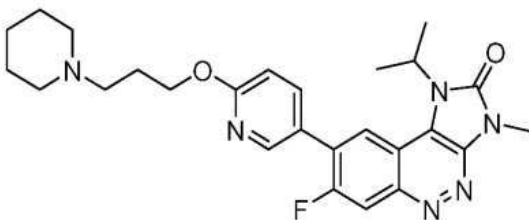
[0371] r.t.에서 교반된 DMF(200 mL) 중 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(21 g, 64 mmol)의 용액에 K₂CO₃(26 g, 194 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. MeI(22 g, 161 mmol)를 적가한 후, 반응을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 조 혼합물을 얼음물에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 요망되는 생성물(13 g, 59% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 339 [M+H]⁺.

[0373] 단계 9: 7-플루오로-8-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(A10)



[0374] 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(10 mL) 중 (6-플루오로피리딘-3-일)보론산(2 g, 15 mmol)과 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(5 g, 15 mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃(125.4 mg, 1.18 mmol), 뒤이어 Pd(dppf)Cl₂(1.1 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 N₂ 보호 하에 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc 및 물로 분할하였다. 유기층을 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔(DCM:MeOH = 50:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(5 g, 95% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 356 [M+H]⁺.

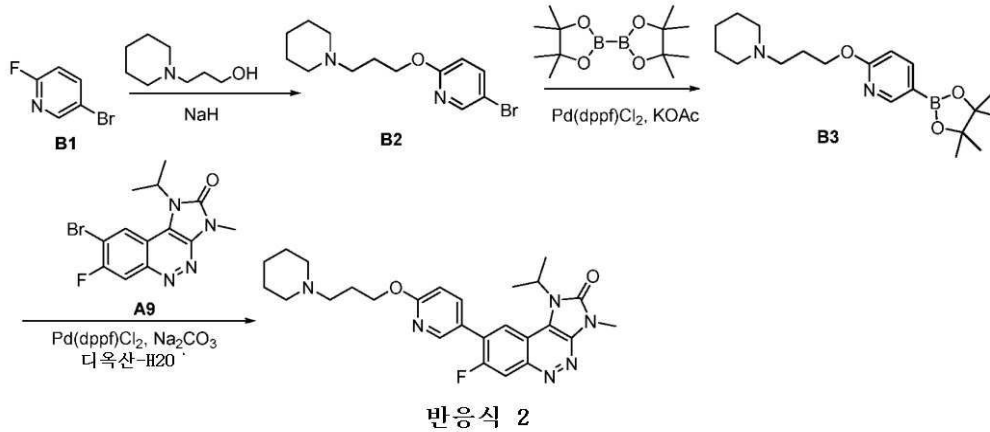
[0376] 단계 10: 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0377] THF(30 mL) 중 3-(피페리딘-1-일)프로판-1-올(1 g, 6.8 mmol)의 용액에 0°C에서 t-BuOK(1 g, 9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 7-플루오로-8-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(1.6 g, 4.5 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 또 다른 1시간 동안 교반하고, 얼음물에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔(DCM:MeOH=30:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(530 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS: 479

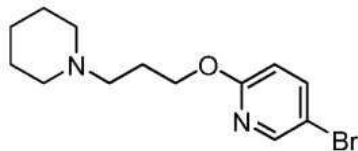
[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.48-2.18 (m, 6H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.58-1.32 (m, 6H).

[0379] 실시예 1의 화합물을 또한, 반응식 2에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다:



[0380]

[0381] 단계 1: 5-브로모-2-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘(B2)



[0382]

[0383] DMF(50 mL) 중 3-(피페리딘-1-일)프로판-1-올(4 g, 28.4 mmol)의 용액에 NaH(2.3 g, 56.8 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, 상기 혼합물에 5-브로모-2-플루오로피리딘(5 g, 28.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc(200 mL x2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔(PE:EtOAc=4:1 내지 1:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물(5.2 g, 61.2% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. MS: m/z 299 [M+H]⁺.

[0384] 단계 2 및 단계 3: 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온



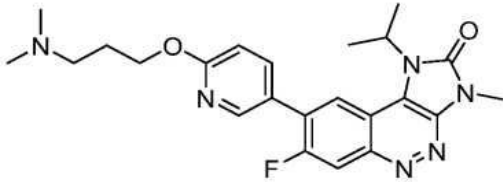
[0385]

[0386] 질소 하에 r.t.에서 교반된 1,4-디옥산(50 mL) 중 5-브로모-2-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘(2.6 g, 8.7 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(2.2 g, 8.7 mmol) 및 KOAc(2.6 g, 26.1 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(0.7 g, 1.0 mmol)를 첨가하며, 생성된 혼합물을 질소 하에 90℃에서 밤새 교반하고, 냉각시켰다. 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(2.9 g, 8.7 mmol), Na₂CO₃(9.2 g, 8.7 mmol), H₂O(10 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂(640 mg, 0.87 mmol)를 질소 하에 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 조 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조하였다. 잔여물을 실리카 겔(DCM:MeOH = 30:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(1.2 g, 29% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다. 분석 데이터는 이전의 방법과 동

일하였다.

[0387] 실시예 2

[0388] 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0389]

[0390] 표제 화합물을 실시예 1의 반응식 2에 따라 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온으로부터 직접 합성하여, 요망되는 생성물(17% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 439 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 7.91 (dt, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.43-2.36 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0391] 실시예 3

[0392] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



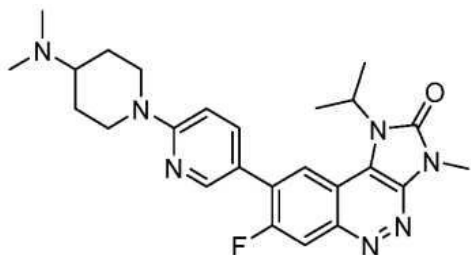
[0393]

[0394] 표제 화합물을 실시예 1의 반응식 1에 따라 합성하여, 요망되는 생성물(41% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS: m/z 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10-7.94 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.35-5.17 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.73-2.53 (m, 6H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.84 (p, J = 3.2 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0395] 표제 화합물을 또한, 실시예 1의 반응식 2에 따라 합성하여, 요망되는 생성물(53% 수율)을 백색 고체로서 얻었으며, 이때 분석 데이터는 상기에서 취득된 것들과 동일하였다.

[0396] 실시예 4

[0397] 8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



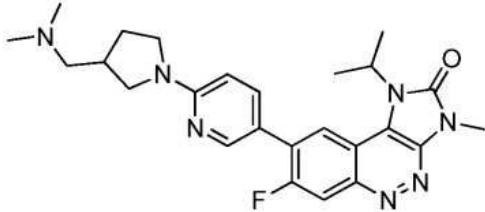
[0398]

[0399] 아세트니트릴 (4 mL) 중 7-플루오로-8-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(23 mg, 0.06 mmol) 및 N,N-디메틸피페리딘-4-아민(11.1 mg, 0.09 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃(75.5 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 잔여물을 Prep-TLC(DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(15

mg, 51% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 464 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.10 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.83 (dt, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 8H).

[0400] 실시예 5

[0401] 8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



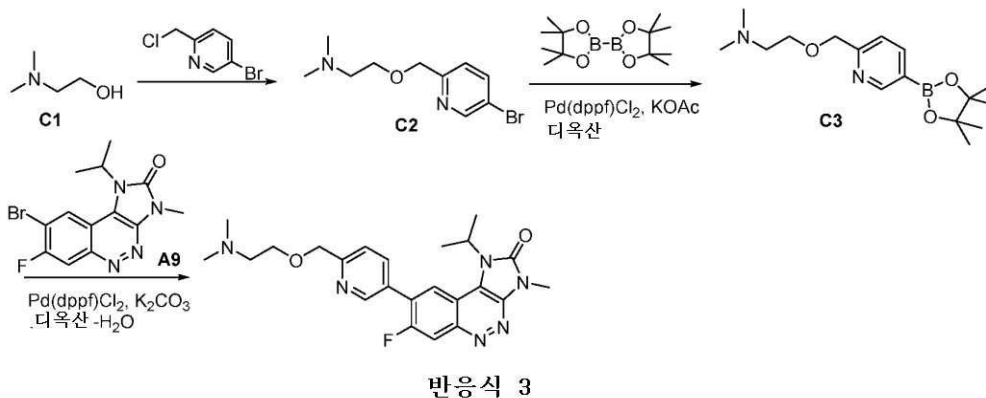
[0402]

[0403] 표제 화합물을 실시예 4와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: m/z 464 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.80 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 5H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[0404] 실시예 6

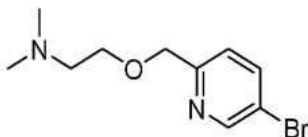
[0405] 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

[0406] 실시예 6의 화합물을 반응식 3에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다.



[0407]

[0408] 단계 1: 2-((5-브로모피리딘-2-일)메톡시)-N,N-디메틸에탄아민 (C2)



[0409]

[0410] 질소 하에 0°C에서 교반된 DMF(20 mL) 중 2-(디메틸아미노)에탄올(267 mg, 3.0 mmol)의 용액에 NaH(60%, 120 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 또 다른 30분 동안 교반한 다음, 5-브로모-2-(클로로메틸)피리딘(300 mg, 1.5 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. r.t.에서 2시간 동안 교반한 후, 조 혼합물을 얼음 물에 붓고, EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조

하고, 여과한 다음, 농축시켜, 조 생성물(350 mg)을 갈색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS: m/z 259 $[M+H]^+$.

[0411] 단계 2 및 단계 3: 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

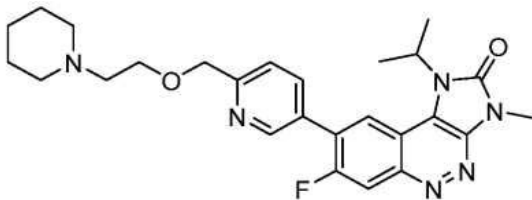


[0412]

[0413] 질소 하에 r.t.에서 교반된 1,4-디옥산(20 mL) 중 2-((5-브로모피리딘-2-일)메톡시)-N,N-디메틸에탄-1-아민(350 mg, 1.4 mmol), KOAc(392 mg, 4.0 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(343 mg, 1.4 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(100 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 보호 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시킨 후, 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(475 mg, 1.4 mmol), K₂CO₃(276 mg, 2 mmol) 및 H₂O(1 mL)를 첨가하고, 뒤이어 Pd(dppf)Cl₂(100 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 질소 보호 하에 100°C에서 4시간 동안 교반한 후, 조 혼합물을 냉각시키며, EtOAc(20 mL)로 희석시키며, 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔(DCM: MeOH=20:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조 생성물을 얻었고, 이를 Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)에 의해 추가로 정제하여, 요망되는 생성물(30 mg, 5% 수율)을 연황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 439 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H), 7.62 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 1.76 (s, 6H).

[0414] 실시예 7

[0415] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0416]

[0417] 표제 화합물을 실시예 6과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 479 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (dt, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 6H), 2.01 (s, 4H), 1.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.63 (s, 2H).

[0418] 실시예 8

[0419] 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-((2-(피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0420]

[0421]

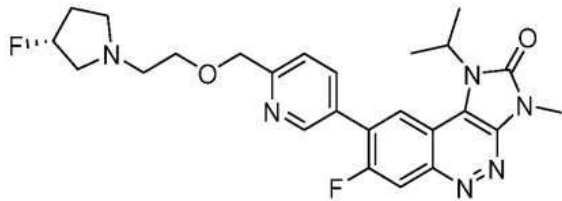
표제 화합물을 실시예 6과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 465[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 2H), 8.05 (dt, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.24 - 5.08 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.15 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 6H), 2.16 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[0422]

실시예 9

[0423]

(R)-7-플루오로-8-(6-((2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0424]

[0425]

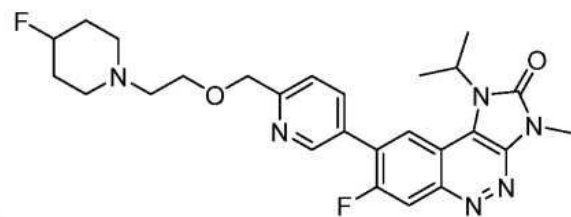
표제 화합물을 실시예 6과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(3% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 483[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.19 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.38 - 5.06 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.37 - 2.89 (m, 6H), 2.19 (d, J = 23.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[0426]

실시예 10

[0427]

7-플루오로-8-(6-((2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0428]

[0429]

표제 화합물을 실시예 6과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 497[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 8.03 (dt, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 4.78 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.92 (d, J = 21.1 Hz, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0430]

실시예 11

[0431]

8-(6-((2-(3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0432]

[0433]

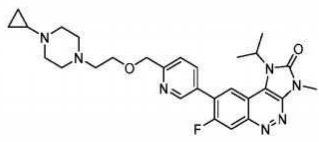
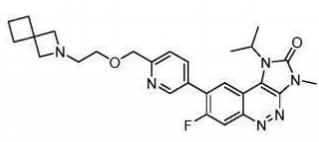
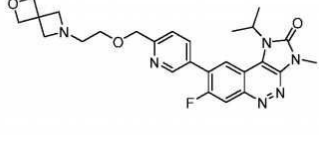
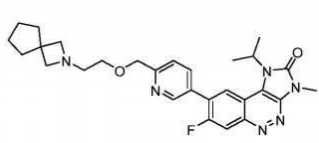
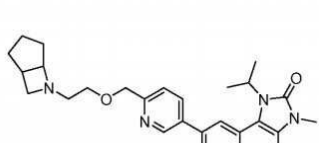
표제 화합물을 실시예 6과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 477 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.04 (dt, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23-5.09 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (s, 5H), 3.14 (d, J = 54.5 Hz, 4H), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 10H).

[0434]

하기 화합물을 상이한 출발 물질들을 사용하여 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다.

Ex#	구조	명칭	MS m/z
26		8-(6-((2-((디에틸아미노)에톡시)메틸) 피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3- 메틸-1,3-디하이드로-2H- 이미다조[4,5-c]신놀린-2-온	467 (M+H) ⁺
27		8-(6-((2-((에틸(메틸)아미노)에톡시)메틸) 피리딘-3-일)-7-플루오로-1- 이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로- 2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온	453 (M+H) ⁺
28		7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8- (6-((2-모르폴리노에톡시)메틸) 피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H- 이미다조[4,5-c]신놀린-2-온	481 (M+H) ⁺
29		7-플루오로-1-이소프로필-3- 메틸-8-(6-((2-피페라진-1-일) 에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3- 디하이드로-2H-이미다조[4,5-c] 신놀린-2-온	480 (M+H) ⁺
30		7-플루오로-1-이소프로필-3- 메틸-8-(6-((2-4-메틸피페라진-1-일) 에톡시)메틸)피리딘-3-일)-1,3- 디하이드로-2H-이미다조[4,5-c] 신놀린-2-온	494 (M+H) ⁺

[0435]

<p>31</p> 	<p>8-(6-((2-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)에톡시)페닐)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>	<p>520 (M+H)⁺</p>
<p>32</p> 	<p>8-(6-((2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에톡시)페닐)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>	<p>491 (M+H)⁺</p>
<p>33</p> 	<p>8-(6-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)페닐)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>	<p>493 (M+H)⁺</p>
<p>34</p> 	<p>8-(6-((2-(2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)에톡시)페닐)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>	<p>505 (M+H)⁺</p>
<p>35</p> 	<p>8-(6-((2-(6-아자스피로[3.2.0]헵탄-6-일)에톡시)페닐)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온</p>	<p>491 (M+H)⁺</p>

[0436]

[0437]

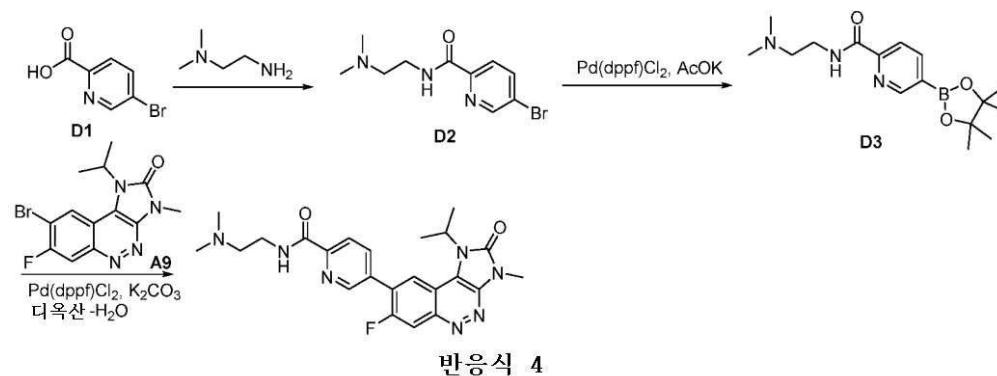
실시예 12

[0438]

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(7-(플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피콜린아미드

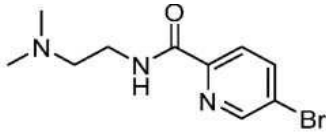
[0439]

실시예 12의 화합물을 반응식 4에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다:



[0440]

[0441] 단계 1: 5-브로모-N-(2-(디메틸아미노)에틸)피콜린아미드 (D2)



[0442]

[0443] DMF(20 mL) 중 5-브로모피콜린산(250 mg, 1.2 mmol)의 용액에 HOBt(140 mg, 1.2 mmol), EDCI(400 mg, 2 mmol) 및 DIPEA(330 mg, 3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, 상기 혼합물에 N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민(170 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 12시간 동안 교반한 다음, 얼음물에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 농축시켜, 조 생성물(250 mg)을 갈색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS: m/z 272[M+H]⁺.

[0444] 단계 2 및 단계 3: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피콜린아미드



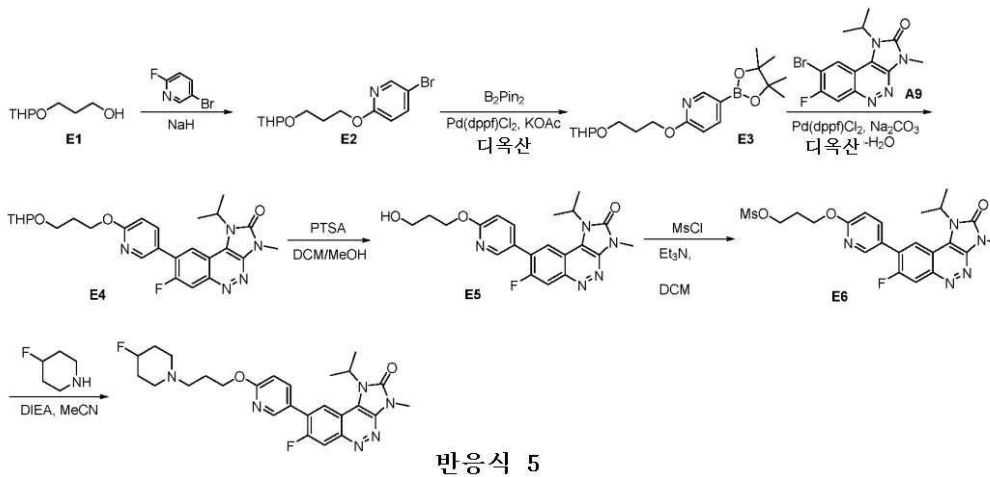
[0445]

[0446] 1,4-디옥산(20 mL) 중 5-브로모-N-(2-(디메틸아미노)에틸)피콜린아미드(50 mg, 0.2 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(44 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 KOAc(60 mg, 0.6 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(20 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 보호 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각시킨 후, 물(1 mL), 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(68 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃(180 mg, 1 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(20 mg, 0.05 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 또 다른 4시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 EtOAc 및 물로 분할하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔(DCM:MeOH=20:1로부터 10:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조 생성물을 얻었고, 이를 Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1로부터 EtOAc:MeOH=1:1)에 추가로 정제하여, 요망되는 생성물(16 mg, 19% 수율)을 연황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 452[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22-8.11 (m, 3H), 5.23-5.05 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[0447] 실시예 13

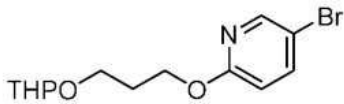
[0448] 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

[0449] 실시예 13의 화합물을 반응식 5에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다:



[0450]

[0451] 단계 1: 3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로판-1-올 (E2)



[0452]

[0453] 질소 하에 0°C에서 교반된 무수 THF(20 mL) 중 3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로판-1-올(1.9 g, 11.9 mmol)의 용액에 NaH(477 mg, 11.9 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반한 다음, 5-브로모-2-플루오로피리딘(1 g, 6 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. r.t.에서 16시간 동안 교반한 후, 조 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물 3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로판-1-올(1.2 g, 63% 수율)을 얻었다. MS: 316 [M+H]⁺.

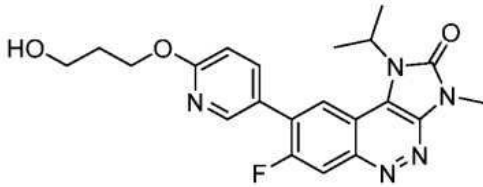
[0454] 단계 2 및 단계 3: 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온 (E4)



[0455]

[0456] 질소 하에 r.t.에서 교반된 디옥산(5 mL) 중 5-브로모-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)피리딘(200 mg, 0.635 mmol), B₂Pin₂(194 mg, 0.76 mmol), 및 KOAc(187 mg, 1.9 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(52 mg, 0.064 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 보호 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시킨 후, 8-브로모-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(215 mg, 0.635 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(52 mg, 0.064 mmol), Na₂CO₃(200 mg, 1.9 mmol) 및 H₂O(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 보호 하에 100°C에서 또 다른 4시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 농축 건조하고, 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(280 mg, 89% 수율)을 걸은 고체로서 얻었다. MS: 496 [M+H]⁺.

[0457] 단계 4: 7-플루오로-8-(6-(3-하이드록시프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온 (E5)



[0458]

[0459] r.t.에서 교반된 DCM/MeOH (3 mL/3 mL) 중 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(332 mg, 0.67 mmol)의 용액에 PTSA(255 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 4시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켜, 요망되는 생성물(220 mg, 80% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS: 412 [M+H]⁺.

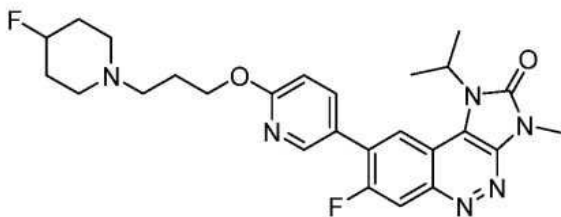
[0460] 단계 4: 3-((5-(7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피리딘-2-일)옥시)프로필 메탄설포네이트 (E6)



[0461]

[0462] DCM(3 mL) 중 7-플루오로-8-(6-(3-하이드록시프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(201 mg, 0.49 mmol) 및 Et₃N(150 mg, 1.47 mmol)의 용액에 MsCl(112 mg, 0.97 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 60분 동안 교반한 다음, DCM(15 mL)으로 희석시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물(340 mg, 100% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS: 490 [M+H]⁺.

[0463] 단계 5: 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



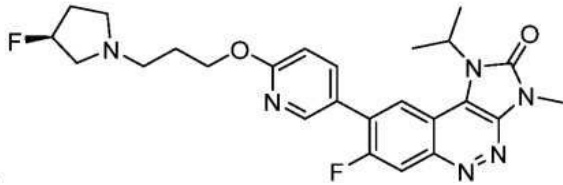
[0464]

[0465] r.t.에서 교반된 MeCN(5 mL) 중 3-((5-(7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피리딘-2-일)옥시)프로필 메탄설포네이트(170 mg, 0.32 mmol) 및 DIEA(206 mg, 1.6 mmol)의 용액에 4-플루오로피페리딘(180 mg, 1.28 mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반한 다음, DCM(20 mL)으로 희석시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 prep-TLC에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(10 mg, 6% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 497 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.37-5.21 (m, 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95-2.62 (m, 6H), 2.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-1.85 (m, 5H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0466] 실시예 14

[0467] (S)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,

5-c]신놀린-2(3H)-온

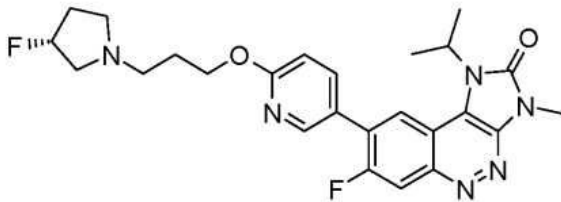


[0468]

[0469] 표제 화합물을 실시예 13과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(20% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 482 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.35-5.19 (m, 2H), 4.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.23 (td, J = 12.0, 10.1, 7.2 Hz, 2H), 3.08-2.83 (m, 4H), 2.31-2.09 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0470] 실시예 15

[0471] (R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

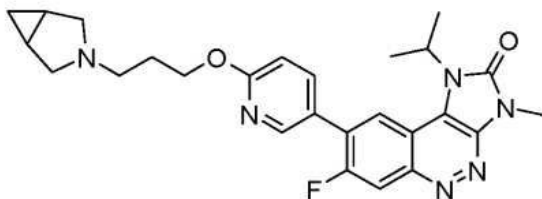


[0472]

[0473] 표제 화합물을 실시예 13과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(21% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS: 482 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.34-5.22 (m, 2H), 4.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.99-2.74 (m, 4H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0474] 실시예 16

[0475] 8-(6-(3-(3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0476]

[0477] 표제 화합물을 실시예 13과 유사한 절차를 사용하여 제조하여, 요망되는 생성물(24% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 477 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.29 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.13-2.98 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 8H), 0.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H).

[0478] 하기 화합물을 상이한 출발 물질들을 사용하여 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다.

Ex#	Structure	Name	MS m/z
36		8-(6-(3-(디에틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온	467 (M+H) ⁺
37		8-(6-(3-(에틸(메틸)아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온	453 (M+H) ⁺
38		7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-모르폴리노프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온	481 (M+H) ⁺
39		7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온	480 (M+H) ⁺
40		7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조 [4,5-c]신놀린-2-온	494 (M+H) ⁺

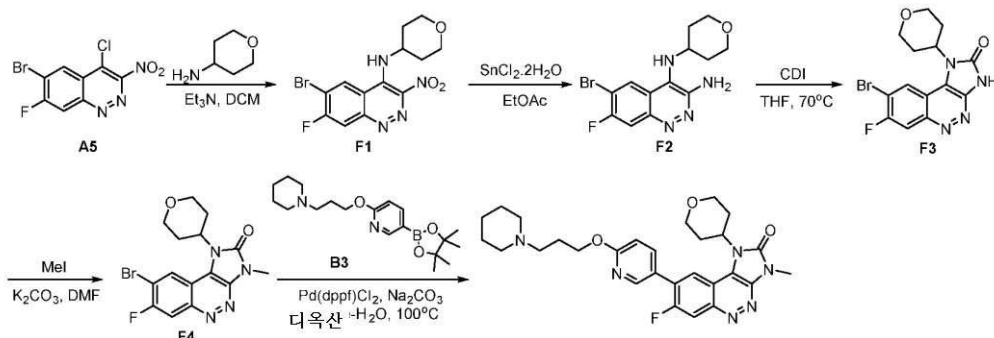
[0479]

[0484] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: m/z 457[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 10.0, 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.74 (m, 1H), 5.27-5.01 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[0485] 실시예 18

[0486] 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

[0487] 실시예 18의 화합물을 반응식 6에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다:



반응식 6

[0488]

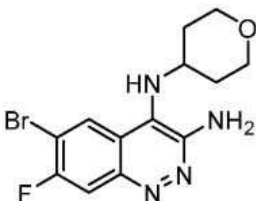
[0489] 단계 1: 6-브로모-7-플루오로-3-니트로-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)신놀린-4-아민 (F1)



[0490]

[0491] r.t.에서 교반된 DCM(15 mL) 중 6-브로모-4-클로로-7-플루오로-3-니트로신놀린(1 g, 3.28 mmol) 및 Et₃N(1.4 mL, 9.8 mmol)의 용액에 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(497 mg, 4.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(800 mg, 65% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 371 [M+H]⁺.

[0492] 단계 2: 6-브로모-7-플루오로-N4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)신놀린-3,4-디아민(F2)



[0493]

[0494] r.t.에서 교반된 EtOAc (20 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-3-니트로-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)신놀린-4-아민(900 mg, 2.43 mmol)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(2.2 g, 9.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 수성 NaHCO₃로 염기성화하여, pH = 9를 조정한 다음, 침전물을 여과하였다. 여과물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(750 mg, 90% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

MS: m/z 341 [M+H]⁺.

[0495] 단계 3: 8-브로모-7-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온 (F3)



[0496]

[0497] r.t.에서 교반된 THF(20 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-N4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)신놀린-3,4-디아민(900 mg, 2.65 mmol)의 용액에 CDI(2.2 g, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔여물을 얼음물에 부은 다음, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 요망되는 생성물(800 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 367 [M+H]⁺.

[0498] 단계 4: 8-브로모-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온 (F4)



[0499]

[0500] r.t.에서 교반된 DMF(3 mL) 중 8-브로모-7-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(800 mg, 2.18 mmol)의 용액에 K₂CO₃(905 mg, 6.56 mmol)를 첨가하며, 생성된 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, MeI(774 mg, 5.45 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 또 다른 2시간 동안 교반한 다음, 얼음물에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하며, 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 요망되는 생성물(500 mg, 60% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 381 [M+H]⁺.

[0501] 단계 5: 7-플루오로-1-이소프로필-3-메틸-8-(6-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



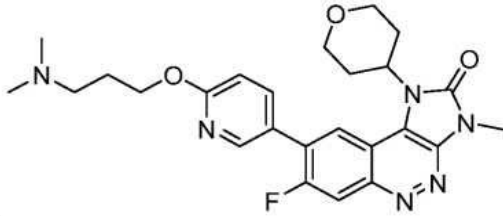
[0502]

[0503] 질소 하에 r.t.에서 교반된 디옥산/H₂O(2 mL/0.5 mL) 중 8-브로모-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(50 mg, 0.132 mmol), 2-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(46 mg, 0.132 mmol) 및 Na₂CO₃(42 mg, 0.4 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(11 mg, 0.0132 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 조 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔여물을 prep-TLC에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(18 mg, 26% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 521 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.4

Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.22-1.63 (m, 12H).

[0504] 실시예 19

[0505] 8-(6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

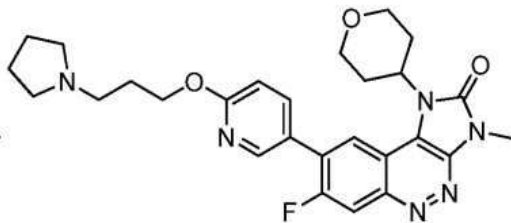


[0506]

[0507] 표제 화합물을 실시예 18과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: 481[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.93 (dt, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 12.9, 10.8 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.77 (m, 8H), 2.38 (s, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H).

[0508] 실시예 20

[0509] 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

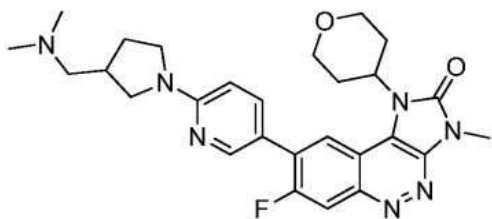


[0510]

[0511] 표제 화합물을 실시예 18과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: *m/z* 507 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 11.8, 4.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.18 (s, 4H), 1.95-1.80 (m, 6H).

[0512] 실시예 21

[0513] 8-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



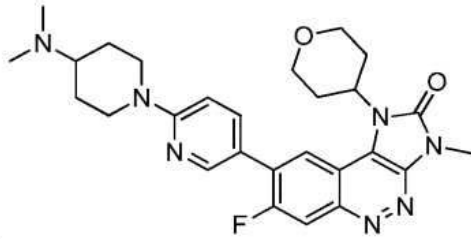
[0514]

[0515] 표제 화합물을 실시예 18과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: *m/z* 506 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.8, 4.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 5H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.27 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.61 (p, *J* = 7.4 Hz,

1H), 2.46 (s, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H).

[0516] 실시예 22

[0517] 8-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



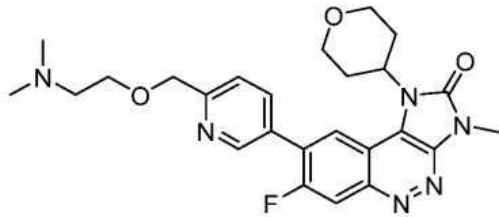
[0518]

[0519] 표제 화합물을 실시예 18과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: m/z 506 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.64-3.58 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H).

[0520] 실시예 23

[0521] 8-(6-((2-(디메틸아미노)에톡시)메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0522]

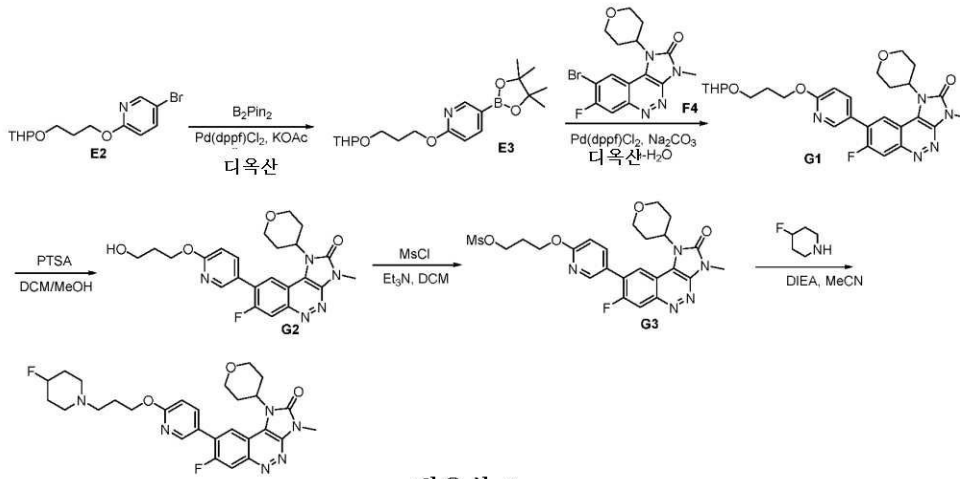
[0523] 표제 화합물을 실시예 18과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. MS: m/z 481[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.83-2.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.96-1.91 (m, 2H).

[0524] 실시예 24

[0525] 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

[0526] 실시예 24의 화합물을 반응식 7에 제시된 합성 경로에 따라 제조하였다:



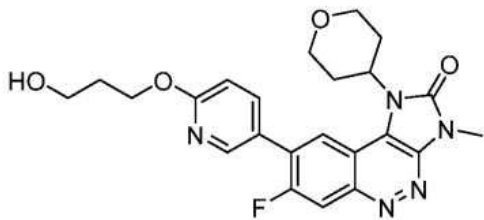
반응식 7

[0527]

[0528] 단계 1: 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온 (G1)

[0529] 질소 하에 r.t.에서 교반된 디옥산(5 mL) 중 5-브로모-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)피리딘(200 mg, 0.635 mmol), B₂Pin₂(194 mg, 0.76 mmol), 및 KOAc(187 mg, 1.9 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(52 mg, 0.064 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시킨 후, 8-브로모-7-플루오로-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-c]신놀린-2-온(241 mg, 0.635 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(52 mg, 0.064 mmol), Na₂CO₃(200 mg, 1.9 mmol) 및 H₂O(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 보호 하에 100℃에서 또 다른 4시간 동안 교반하고, 농축 건조하였다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(320 mg, 94% 수율)을 질은 고체로서 얻었다. MS: 538 [M+H]⁺.

[0530] 단계 2: 7-플루오로-8-(6-(3-하이드록시프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온 (G2)



[0531]

[0532] r.t.에서 교반된 DCM/MeOH(3 mL/3 mL) 중 7-플루오로-3-메틸-8-(6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(360 mg, 0.67 mmol)의 용액에 PTSA(255 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 4시간 동안 교반하고, DCM(20 mL)으로 희석시켰다. 상기 혼합물을 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켜, 요망되는 생성물(220 mg, 72% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS: 454 [M+H]⁺.

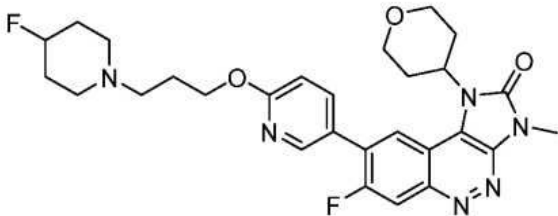
[0533] 단계 3: 3-((5-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피리딘-2-일)옥시)프로필 메탄설포네이트 (G3)



[0534]

[0535] DCM(3 mL) 중 7-플루오로-8-(6-(3-하이드록시프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(220 mg, 0.49 mmol) 및 Et₃N(150 mg, 1.47 mmol)의 용액에 0°C에서 MsCl(112 mg, 0.97 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고, DCM(15 mL)으로 희석시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물(340 mg, 100% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS: 532 [M+H]⁺.

[0536] 단계 4: 7-플루오로-8-(6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온

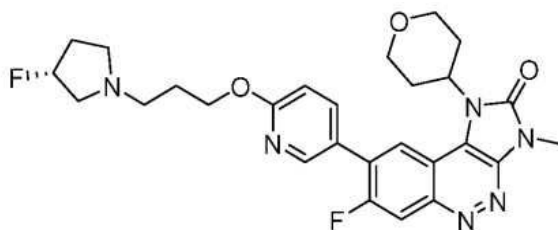


[0537]

[0538] r.t.에서 교반된 MeCN(5 mL) 중 3-((5-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-8-일)피리딘-2-일)옥시)프로필 메탄설포네이트(170 mg, 0.32 mmol) 및 DIEA(206 mg, 1.6 mmol)의 용액에 4-플루오로피페리딘(180 mg, 1.28 mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반하고, DCM(20 mL)으로 희석시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척하며, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하며, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 prep-TLC에 의해 정제하여, 요망되는 생성물(42 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 539 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.80-4.61 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 4H), 3.75-3.68 (m, 5H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 6H).

[0539] 실시예 25

[0540] (R)-7-플루오로-8-(6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온



[0541]

[0542] 이 물질을 실시예 24와 유사한 절차를 사용하여 (R)-3-플루오로피롤리딘으로부터 합성하여, 요망되는 생성물(14% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS: 525[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.21-5.07 (m, 2H), 4.29-4.14 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.18-1.87 (m, 8H).

- [0543] **실시예 26**
- [0544] **생물학적 검정법**
- [0545] 본 개시내용의 화합물의 효능을 당업계에 알려진 많은 약물학적 검정법에 의해 결정될 수 있다. 본원에서 후속되는 예시된 약물학적 검정법: a) ATM 생화학적 약효 검정법; b) PI3K 생화학적 약효 검정법; c) mTOR 생화학적 약효 검정법; d) ATR 생화학적 약효 검정법, 및 e) ATM SN-38 HT-29 세포적 약효 검정법은 본 개시내용의 화합물뿐만 아니라 대조군 화합물 8-[6-(3-디메틸아미노-프로폭시)-피리딘-3-일]-3-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]신놀린-2(3H)-온(기준 화합물 1)로 수행되었다. 검정법의 설명 동안, 일반적으로:
- [0546] i. 하기 약어가 사용되었다: 4NQO = 4-니트로퀴놀린 N-옥사이드; Ab = 항체; BSA = 소 혈청 알부민; CO₂ = 이산화탄소; DMEM = Dulbecco's Modified Eagle 배지; DMSO = 디메틸 설펝사이드; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산; EGTA = 에틸렌 글리콜 테트라아세트산; ELISA = 효소-연결 면역흡착 검정법; EMEM = Eagle's Minimal Essential 배지; FBS = 소 태아 혈청; h = 시간(들); HRP = 호스래디쉬 퍼옥시다제; i.p. = 복강내; PBS = 포스페이트 완충 식염수; PBST = 포스페이트 완충 식염수 / Tween; TRIS = 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; MTS 시약: [3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부 염(inner salt), 및 전자 커플링제(페나진 메토설펝레이트) PMS; s.c. = 피하.
- [0547] ii. IC₅₀ 값을 Genedata에서 스마트 피팅 모델을 사용하여 계산하였다. IC₅₀ 값은 50%의 생물학적 활성을 저해한 시험 화합물의 농도였다.
- [0548] 검정법 a): ATM 생화학적 약효
- [0549] ATM(Millipore, 카탈로그 번호 14-933) 효소 용액을 1x 키나제 염기 완충액에서 제조하였다. 10 µl의 2x 효소 용액을 에코(Echo)에 의해 첨가된 100 nL 화합물을 함유하는 384-웰 검정법 플레이트의 각각의 웰로 옮겼다. 상기 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 2x 펩타이드 용액을 1x 키나제 염기 완충액(최종 농도: 1.5 nM) 중 FAM-표지 펩타이드 및 ATP로 제조하였다. 10 µl의 2x 펩타이드 용액을 384-웰 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 이를 37°C에서 210분 동안 인큐베이션한 다음, 40 µl의 중단 완충액을 첨가하여, 반응을 중단시켰다. 데이터를 캘리퍼(Caliper)에 의해 수집하였다.
- [0550] 검정법 b): ATR 생화학적 약효
- [0551] ATR 효소를 ChemPartner(배치: CP-ATR-20161102-M2)에 의해 제조하였다. 2x 효소 용액을 1x 키나제 염기 완충액에서 제조하였다. 10 µl의 2x 효소 용액(최종 농도: 2.5 nM)을 각각의 웰에 60 nL 화합물을 함유하는 384-웰 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 2 x 펩타이드 용액을 1x 키나제 염기 완충액 중 FAM-표지 펩타이드 및 ATP로 제조하였다. 10 µl의 2x 펩타이드 용액을 384-웰 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 이를 28°C에서 240분 동안 인큐베이션하였다. 40 µl의 중단 완충액을 첨가하여, 반응을 중단시켰다. 데이터를 캘리퍼에 의해 수집하였다.
- [0552] 검정법 c): PI3K 생화학적 약효
- [0553] PI3K α(Invitrogen, 카탈로그 번호 PV4788), PIK3C δ(Invitrogen, 카탈로그 번호 PV6452), PIK3C β(Millipore, 카탈로그 번호 14-603-K), PIK3C γ(Invitrogen, 카탈로그 번호 PR8641C) 효소들의 PI3K α(p110 α/p85α), PIK3C δ, PIK3C β(p110 β), PIK3C γ(pp110 γ) 키나제 반응 용액들을 1x 키나제 완충액에서 검정법에서의 각각의 시약의 최종 농도(최종 농도: PI3K α 0.7 nM, PIK3C δ 3 nM, PIK3C β 4.8 nM, PIK3C γ 11 nM)의 4-배에서 제조하였다. 2.5 µl의 키나제 용액을 384-웰 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 상기 플레이트는 일련으로 희석된 농도의 2.5 µl의 화합물을 함유한다. 2x 기질 용액을 검정법에서의 각각의 시약의 최종 농도의 2-배에서 1x 키나제 반응 완충액 중 PIP2 기질 및 ATP로 제조하였다. 5 µl의 기질 용액을 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 반응을 시작하였다. 검정법 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 5 µl 반응 혼합물을 새로운 384-웰 플레이트로 옮겼다. 5 µl의 ADP-Glo 시약(Promega, 카탈로그 번호 v9102/3, 로트 번호 0000176563)을 새로운 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 반응을 중단시켰다. 상기 플레이트를 서서히 진탕시키고, 40분 동안 평형화시켰다. 10 µl 키나제 검출 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 이를 60분 동안 평형화시킨 후, 플레이트 판독기(Envision) 상에서 발광에 대해 판독하였다.
- [0554] 검정법 d): mTOR 생화학적 약효
- [0555] mTOR 효소(Millipore, 카탈로그 번호 14-770, 로트 번호 2052551)의 용액을 검정법에서의 최종 농도(최종 농도:

6 nM)의 4-배에서 1x 키나제 완충액에서 제조하였다. 2.5 µl의 키나제 용액을 384-웰 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였고, 상기 플레이트는 일련으로 희석된 농도의 2.5 µl의 화합물을 함유한다. 2x 기질 용액을 검정법에서의 각각의 시약의 최종 농도의 2-배에서 1x 키나제 반응 완충액 중 ULight-4E-BP1(Thr37/46) 펩타이드(PE, 카탈로그 번호 TRF0128-M, 로트 번호 1695274) 및 ATP로 제조하였다. 5 µl의 기질 용액을 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 반응을 시작하였다. 검정법 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 키나제 켄치(quench) 완충액(EDTA) 및 Eu-항-포스포-4E-BP1 항체(Thr37/46)(PE, 카탈로그 번호 TRF0216-M, 로트 번호 1571838)의 검출 용액을 Lance 검출 완충액 중 요망되는 최종 농도의 각각의 시약의 2-배에서 제조하였다. 10 µl의 검출 용액 완충액을 검정법 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 상기 검정법 플레이트를 실온에서 60분 동안 평형화시킨 후, 플레이트 판독기(Envision 프로그램으로부터의 Lance 신호(665 nm)) 상에서 판독하였다.

[0556] 검정법 e): ATM SN-38 BT-29 세포적 약효

[0557] 근거:

[0558] SN38은 토포이소머라제-I 저해제인 이리노테칸의 활성 대사물이다. SN38은 단일 가닥 DNA 절단부(SSB)를 야기하며, 이 절단부는 복제 동안 이중 가닥 절단부(DSB)로 전환된다. ATM은 DSB를 복구하는 역할을 한다. ATM의 저해를 SN38 처리된 HT-29 세포(ATCC, Cat # HTB-38)에서 고-함량 이미징 시스템에 의해 평가되었다.

[0559] 실험적 세부사항:

[0560] HT-29 세포를 트립신처리하고, 대략 10,000개 세포를 96-웰 마이크로플레이트의 웰당 접종하였으며, 이를 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다. 시험 화합물을 96-웰 플레이트에 첨가하고, 이를 37°C 및 5% CO₂에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 30 nM의 최종 농도에서 SN38(MCE, Cat# HY-13704)을 96-웰 플레이트에 첨가하였으며, 이를 37°C 및 5% CO₂에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 배지 제거 후, PBSA 중 3.7% 포름알데하이드 50 µl의 첨가에 의해 세포를 고정시키고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBSA로 3회 헹군 후, 50 µl 투과 완충액(PBSA 중 0.1% Triton-X 100)을 첨가하고, 상기 플레이트를 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBSA로 1회 헹군 후, 50 µl 1차 항체 용액을 첨가하고, 상기 플레이트를 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 1차 항체(항-포스포-ATM(Ser1981) 항체(Merck Millipore, Cat# 05-740)를 항체 완충액(PBSA 중 3% BSA, 0.05% Tween)에서 1/10,000로 희석시킴으로써 1차 항체 용액을 제조하였다. 플레이트를 PBST(PBSA 중 0.05% Tween)로 3회 헹구었다. 50 µl 2차 항체 용액을 상기 플레이트에 첨가하고, 이를 실온에서 빛으로부터 멀리 하여 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2차 항체를 항체 완충액에서 1/500에서 2차 항체(염소 항-마우스 IgG(H+L) 교차-흡착된 2차 항체, Alexa Fluor 488, Invitrogen, Cat# A11001) 및 1/10,000에서 Hoechst를 희석시킴으로써 2차 항체 용액을 제조하였다. 상기 플레이트를 PBST로 3회 헹군 다음, 100 µl PBSA를 웰당 첨가하였다. 상기 플레이트를 검정색 플레이트 밀봉재(seal)로 밀봉시켰다.

[0561] 데이터 캡처

기기	고-함량 이미징 시스템, ImageXpress (Molecular Devices)		
소프트웨어	ImageXpress (5.1.0.3)		
플레이트	96-웰 세포 배양 플레이트, µ clear - Grenier - 655090		
대물렌즈	10X		
웰	9 개 부위/웰		
	X 방향에서의 이미지들 사이에서 300 µM 및 Y 방향에서 300 µM		
파장	2 개 파장	W1 DAPI (핵)	자동 노출
		W2 FITC (pATM)	자동 노출
포커스	각각의 웰을 포커스함	웰 내의 각각의 웰에서 자동포커스	

[0562]

[0563] 데이터 분석

소프트웨어	MetaXpress (5.1.0.41)
모듈	세포 채점
	검정법 내의 양성 세포를 핵 염색 및 관심 프로브로 측정함
매개변수	“세포수” & “양성 세포 면적”

[0564]

[0565] 이미지 분석 후, 추가의 통계학을 Excel 2013(Microsoft)에 의해 수행하였다. 그 후에, 그래프 뷰를 Prism 7.0(Graphpad)을 사용하여 생성시켰다.

[0566]

실시에 1 내지 45에서 합성된 화합물 및 기준 화합물 1을 상기 기재된 바와 같이 검정법 a) 내지 e)에서 시험하였다. IC₅₀ 결과는 표 2에서 일부 예시적인 화합물들에 대해 제공된다. 표 2로부터, 본 개시내용의 화합물은 ATM 키나제의 매우 양호한 저해제를 가질 뿐만 아니라, 이들 화합물은 또한 PIKK 패밀리의 다른 키나제에 대한 ATM 키나제(PI3K α, PI3K β, PI3K γ, PI3K δ, mTor 및 ATR)에 대해 매우 선택적이다. 결과가 제시되지 않은 다른 실시예 화합물에 대해, 모두 1000 nM 이하의, ATM 키나제에 대한 IC₅₀을 갖는다. 이들 화합물 중 일부는 500 nM 이하, 일부 400 nM 이하, 일부 300 nM 이하, 일부 200 nM 이하, 또는 100 nM 이하, 또는 심지어 50 nM 이하의, ATM 키나제에 대한 IC₅₀을 갖는다. 게다가, 결과가 제시되지 않은 실시예 화합물 중 일부는 1 μM 초과, 일부 3 μM 초과, 5 μM 초과, 7 μM 초과, 또는 심지어 10 μM 초과, PIKK 패밀리의 다른 키나제(PI3K α, PI3K β, PI3K γ, PI3K δ, mTor 및 ATR)에 대한 IC₅₀ 을 갖는다.

[0567] 표 2: 검정법 a) 내지 e)에서 예시적인 화합물에 대한 약효 데이터

실시예	ATM IC ₅₀ (nM)	ATR IC ₅₀ (μM)	PI3Kα IC ₅₀ (μM)	PI3Kβ IC ₅₀ (μM)	PI3Kγ□ IC ₅₀ (μM)	PI3Kδ□ IC ₅₀ (μM)	mTor IC ₅₀ (μM)	SN-38 HT-29 세포성 IC ₅₀ (nM)
1	1.9	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	1.5
2	4.3	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	270
3	4.8	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	11
4	10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
5	65	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
6	100	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	71
7	26	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	274
8	51	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
9	35	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
10	25	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	273
11	37	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	18
12	363	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
13	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	27
14	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
15	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	15
16	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	18.5
기준 화합물 1	2.9							112

[0568]

[0569] 실시예 27

[0570] DMPK 및 hERG 저해 연구

[0571] DMPK 및 hERG 저해 연구를 본 개시내용의 화합물뿐만 아니라 기준 화합물 1, 기준 화합물 2(AZD0156) 및 기준 화합물 3(AZD1390)으로 하기 검정법: f): MDCK-MDR1 Pgp 평가, g) caco-2 BCRP 평가, 및 h) hERG 저해 평가를 사용하여 수행하였다:

[0572] 검정법 f) : MDCK-MDR1 Pgp 평가

[0573] P-당단백질(Pgp)에 의해 매개되는 유출 수송(efflux transport)을 MDCK-MDR1 세포로 평가하였다. 시험 화합물 및 대조군 화합물의 최종 농도는 1 μM였다. 다중-웰 인서트 플레이트를 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.

[0574] 검정법 g) : Caco-2 BCRP 평가

[0575] Caco-2 세포를 사용하여, BCRP에 의해 매개되는 유출 수송을 연구하였다. BCRP에 의한 약물 수송 속도를 BCRP의 강한 저해제인 노보비오신의 존재 및 부재 하에 결정하였고, 상기 저해제를 30 μM의 최종 농도에서 정단 구획 및 기저측 구획 둘 다에 첨가하였다. 시험 화합물 및 대조군 화합물의 최종 농도는 1 μM였다. 다중-웰 인서트 플레이트를 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2 초과의 유출비(-저해제/+저해제)는 BCRP 기질인 것으로 여겨졌다.

[0576] 검정법 h) : hERG 안전성 평가

[0577] hERG 채널의 저해를 수동 패치 클램프에 의해 hERG 채널을 안정하게 발현하는 HEK293 세포주에서 수행하였다.

[0578] 검정법 f), g), 및 h)에서 본 개시내용의 예시적인 화합물 및 기준 화합물 1 내지 3의 결과를 표 3에 제시한다.

[0579] 표 3: 검정법 f) 내지 h)에서 예시적인 화합물 및 기준 화합물 1 내지 3의 결과

	실시예 1	실시예 3	실시예 4	실시예 5	기준 화합물 1	기준 화합물 2	기준 화합물 3
MDCK-MDR1 유출비 (ER)	2.3	1.4	1.4	1.4	5.6	7.2	1.7
Caco-2 BCRP 유출비	0.91	0.71	<1	<1	0.62	N/A	0.89
hERG 저해 @10 μM	57%	41%	N/A*	N/A	58%	25%	79%

* 입수 가능하지 않음.

[0580]

[0581] 표 3으로부터, 기준 화합물 2는 Pgp 기질인 것으로 판명되었음이 실증된다. 기준 화합물 3은 Pgp 기질이 아니지만, 이는 유의한 hERG 저해를 보여준다. 비교에 의해, 실시예 1 및 실시예 3 내지 5의 예시적인 화합물들은 Pgp 기질 및 BCRP 기질이 아니고, 이는 이들이 뇌 침투 가능성을 나타낸다. 더욱이, 실시예 1 및 3의 화합물들은 기준 화합물 3과 비교하여 hERG 감수성의 유의한 향상을 보여준다.

[0582] 결과가 제시되지 않은 다른 실시예 화합물들에 대해, 모두 실시예 1 및 실시예 3 내지 5의 예시적인 화합물들과 유사한 DMPK 및 hERG 결과를 보여준다.

[0583] **실시예 28**

[0584] **A0 활성 연구**

[0585] A0 활성 연구를 본 개시내용의 화합물 및 기준 화합물 2, 3, 4(Zaleplon, A0 검정법 양성 대조군) 및 기준 화합물 5(PF-04217903, 약한 A0 기질)를 사용하여 하기 검정법 i) 알데하이드 옥시다제 검정법을 사용하여 수행하였다.

[0586] 검정법 i): 알데하이드 옥시다제 검정법

[0587] A0 활성을 인간 간 세포기질에서 평가하였다. 인큐베이션 시스템은 25 mM 포스페이트 완충액, 1 mg/mL 인간 간 세포기질 및 0.5 μM의 시험 화합물 또는 양성 대조군으로 이루어졌다. 내부 표준과 함께 5 부피의 냉각 아세트 니트릴의 첨가에 의해 반응을 0.5분, 5분, 10분, 20분, 30분 및 60분에서 중단시켰다. 시료를 3,220 g에서 30분 동안 원심분리하였다. 100 μl의 상층액의 분취물을 100 μl의 초-순수 H₂O와 함께 혼합한 다음, LC/MS/MS 분석

에 사용하였다.

[0588] 모든 계산들을 Microsoft Excel을 사용하여 수행하였다. 추출된 이온 크로마토그램으로부터 피크 면적을 결정하였다. 모(parent) 약물의 잔여 백분을 대 인큐베이션 시간 곡선의 자연 로그의 선형 회귀에 의해 기울기 값, k를 결정하였다. 시험관내 반감기(시험관내 $t_{1/2}$)를 하기 방정식을 사용하여 기울기 값으로부터 결정하였다:

[0589]
$$\text{시험관내 } t_{1/2} = -(0.693 / k)$$

[0590] 시험관내 $t_{1/2}$ (분)로부터 시험관내 고유 청소율(시험관내 CL_{int} , $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질)로의 전환을 하기 방정식(2번의 평균)을 사용하여 수행하였다:

[0591]
$$\text{시험관내 } CL_{int} = \left\{ \frac{0.693}{\{t_{1/2}\}} \right\} * \left\{ \frac{\text{인큐베이션 부피 } \{\mu\text{L}\}}{\text{단백질의 양 } \{\text{mg}\}} \right\}$$

[0592] 실시예 1 내지 25에서 합성된 화합물들 및 기준 화합물 2 내지 4를 상기 기재된 바와 같이 검정법 i)에서 시험하였다. 본 개시내용의 예시적인 화합물 및 기준 화합물 2 내지 5의 결과는 표 4에 제시된다.

[0593] 표 4: 검정법 i)에서 예시적인 화합물 및 기준 화합물 2 내지 5의 결과

실시예	A0 고유 청소율 ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 단백질)
1	0.84
3	0.29
4	<1
5	<1
6	1.0
7	0.0
8	0.36
9	1.2
10	1.0
11	0.82
13	0.96
15	0.0
23	0.9
기준 화합물 2	4.65
기준 화합물 3	7.2
기준 화합물 4	3.1
기준 화합물 5	1.8

[0594]

[0595] 기준 화합물 2 및 3은 기준 화합물 4(3.1 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질)보다 더 높은 4.65 및 7.2 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질의 고유 청소율과 함께 강한 A0 기질인 것으로 보여진 것이 실증된다. 기준 화합물 4는 약 80% 간 혈류에 상응하는 16 mL/분/kg에서 인간에서 높은 청소율을 보여주었다(문헌[Zientek, M. 등, Drug Metab Dispos 2010, 1322-7]). 대조적으로, 본 개시내용의 화합물들은 기준 화합물 5(1.8 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질)보다 더 낮은 고유 청소율을 보여준다. 기준 화합물 5는 약 30% 간 혈류에 상응하는 6 mL/분/kg에서 인간에서 낮은 청소율 내지 중간 정도의 청소율을 보여주었다. 이는, 본 개시내용의 화합물들은 A0 기질이 아님을 나타낸다.

[0596] 결과가 제시되지 않은 다른 실시예 화합물들에 대해, 모두 2 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 1.8 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 1.6 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 1.4 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 1.2 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 1 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 0.9 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 0.8 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 0.7 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이하, 0.6 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$ 단

백질 이하, 또는 심지어 0.5 μ L/분/mg 단백질 이하의 고유 청소율을 보여준다.

[0597] 상기 설명은 본 개시내용의 원리를 예시할 뿐으로 간주된다. 나아가, 많은 변형 및 변화들이 당업자에게 쉽게 명백할 것이기 때문에, 본 발명을 상기 기재된 바와 같은 정확한 작제 및 과정으로 제한하는 것은 목적하지 않는다. 이에, 모든 적합한 변형 및 등가물들은 후속하는 청구항에 의해 정의되는 바와 같이 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주될 수 있다.

[0598] 단어 "포함하다", "포함하는", "포함하다(include)", "포함하는" 및 "포함한다"는 본 명세서에서 그리고 하기 청구항에서 사용될 때, 언급된 특질, 정수, 구성요소 또는 단계의 존재를 명시하고자 하지만, 하나 이상의 다른 특질, 정수, 구성요소, 단계, 또는 이의 군의 존재 또는 첨가를 배제하는 것은 아니다.