



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0058866
(43) 공개일자 2011년06월01일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7007560

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년08월31일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년04월01일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/061182

(87) 국제공개번호 WO 2010/026121

국제공개일자 2010년03월11일

(30) 우선권주장

61/093,669 2008년09월02일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

버거, 매튜

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 호튼 스트리트 4560 노바티스 백신스 앤드 디아그노스틱스, 인크.

린드발, 미카

미국 94608-2916 캘리포니아주 에머리빌 호튼 스트리트 4560 노바티스 백신스 앤드 디아그노스틱스, 인크.

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 비시클릭 키나제 억제제

(57) 요약

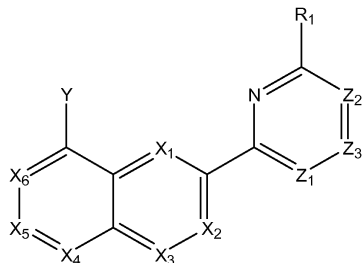
본 발명은, 신규 화합물, 조성물, 및 인간 또는 동물 대상체에서 종양형성과 관련된 말로니의 프로바이러스 통합 키나제 (PIM 키나제) 활성의 억제 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물 및 조성물은 하나 이상의 PIM 키나제의 활성을 억제하는 데 효과적이다. 상기 신규 화합물 및 조성물은, 단독으로, 또는 세린/트레오닌 키나제- 또는 수용체 티로신 키나제-매개 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , 및 X_6 은 독립적으로 CR_2 및 N으로부터 선택되고, 단 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , 및 X_6 중 1개 이상 3개 이하가 N이고;

Y는 아미노, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 부분 불포화 시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 군의 구성원은 각각 4개 이하의 치환기로 치환되고;

Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 독립적으로 CR_{12} 및 N으로부터 선택되고, 단 Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 중 2개 이하가 N일 수 있고;

R_1 은 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO_3H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2 및 R_{12} 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO_3H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, X_1 , X_2 , 및 X_3 중 2개 이하가 N이고, X_4 , X_5 , 및 X_6 중 2개 이하가 질소인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, X_2 , 및 X_4 가 N이고, X_1 , X_3 , X_5 , 및 X_6 이 CR_2 이거나; 또는 X_4 가 N이고, X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , 및 X_6 이 CR_2 인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, Y가 피페리디닐, 피페라지닐, 시클로헥실, 피리딜, 피리미딜, 및 피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 군의 구성원은 각각 4개 이하의 치환기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, Z_1 이 N 또는 CR_{12} 이고, Z_2 및 Z_3 이 CR_{12} 이거나; 또는 Z_1 및 Z_2 가 N 또는 CR_{12} 이고, Z_3 이 CR_{12} 인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, Z_1 이 CR_{12} 인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, Y가 치환된 피페리딘, 치환된 시클로헥실, 치환된 시클로헥세닐 또는 치환된 피페라지닐인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, Y가 치환된 피페리딘 또는 시클로헥실인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R_{12} 가 아미노, 수소 또는 할로로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

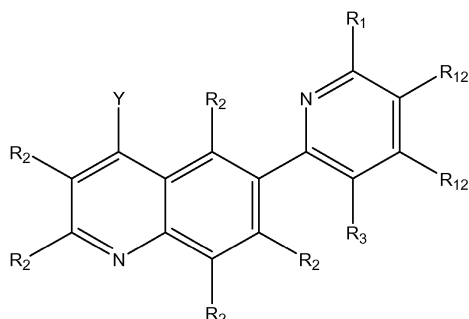
제1항 또는 제9항에 있어서, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, 4-(6-(3-아미노-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민, 3-(5-아미노-6-(4-(2-아미노-6-메틸피리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민, (S)-4-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-2-(2-플루오로페닐)피리미딘-5-아민, (R)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (R)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-페닐벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티오펜-2-일)피리딘-3-아민, (S)-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6'-메톡시-2,2'-비피리딘-5-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-N-시클로헥실-4-플루오로벤즈아미드, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-디메틸벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,3-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-페닐피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술폰아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(3-(메틸술폰)페닐)피리딘-3-아민, (S)-4-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술폰아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-(메틸술폰)페닐)피리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(4-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3S,5R)-5-메틸-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-4-플루오로피페리딘-3-아민, (3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민, (3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올, 및 (3R,4R)-3-아미노-1-(6-

(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R1은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R3은 수소, 할로, CN, NH2, NHR4, C1-4 알킬 및 C3-4 시클로알킬로부터 선택되고;

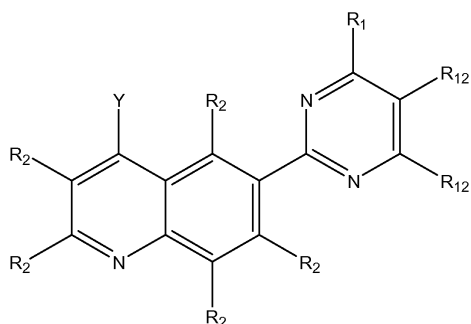
각각의 R2 및 R12는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO3H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R4는 수소, 카르복시, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식 III을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터

선택되고;

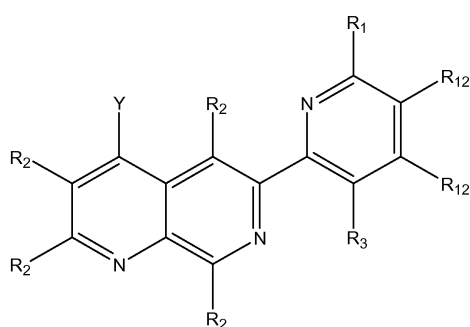
R₁은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>



상기 식에서,

Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 수소, 할로, CN, NH₂, NHR₄, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₄ 시클로알킬로부터 선택되고;

R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₄는 수소, 카르복시, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 기는 메틸, 에틸, 히드록실, 아미노, 메톡시, 에톡시 및 할로로부터 선택되는 3개 이하의 치환기로 치환되고;

R₁이 수소, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂ 및 R₁₂가 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알

킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃이 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 또는 제14항에 있어서, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, 4-(6-(3-아미노-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민, 3-(5-아미노-6-(4-(2-아미노-6-메틸피리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민, (S)-4-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-2-(2-플루오로페닐)피리미딘-5-아민, (R)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (R)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-페닐벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티오펜-2-일)피리딘-3-아민, (S)-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6'-메톡시-2,2'-비피리딘-5-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-N-시클로헥실-4-플루오로벤즈아미드, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-디메틸벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,3-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-페닐피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술포나미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(3-(메틸술포닐)페닐)피리딘-3-아민, (S)-4-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술포나미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-(메틸술포닐)페닐)피리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(4-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3S,5R)-5-메틸-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-4-플루오로피페리딘-3-아민, (3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민, (3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올, 및 (3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

제1항의 화합물 및 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제를 포함하는 조성물.

청구항 17

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 및 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제를 포함하는 조성물.

청구항 18

세포를 유효량의 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 PIM 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 19

세포를 유효량의 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 PIM 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 20

말로니의 프로바이러스 통합 키나제(Provirus Integration of Maloney Kinase) (PIM 키나제) 활성의 조절에 의한 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PIM 키나제 활성의 조절에 의한 상태의 치료 방법.

청구항 21

말로니의 프로바이러스 통합 키나제 (PIM 키나제) 활성의 조절에 의한 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PIM 키나제 활성의 조절에 의한 상태의 치료 방법.

청구항 22

약리학상 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 PIM 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 23

약리학상 유효량의 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 PIM 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 24

유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 25

유효량의 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 치료제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 27

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제로서 사용하기 위한 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은, 그 전체가 본원에 참고로 도입되는, 2008년 9월 2일에 출원된 미국 가출원 제61/093,669호에 대하여 35 U.S.C. § 119(e) 하에 이익을 청구한다.

[0003] 본 발명은 신규 화합물 및 그의 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 대사물 또는 전구약물, 상기 신규 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 갖는 조성물, 및 암 예방 또는 치료에 있어서 단독의 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된 상기 신규 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 말로니(Maloney) 레트로바이러스로의 감염 및 숙주 세포 게놈에서의 게놈 통합은 마우스에서 림프종을 발병시킨

다. 말로니의 프로바이러스 통합 키나제(Provirus Integration of Maloney Kinase) (PIM-키나제)는 이러한 레트로바이러스 통합 사건에 의해 전사적으로 활성화될 수 있는 빈번한 원형암유전자 중 하나로서 확인되었고 (문헌 [Cuypers HT et al., "Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal region," Cell 37(1):141-50 (1984)]; [Selten G, et al., "Proviral activation of the putative oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas" EMBO J 4(7):1793-8 (1985)]), 이에 따라 상기 키나제의 과발현과 그의 종양발생 잠재성 사이의 상관관계를 확립하였다. 서열 상동성 분석은 3종의 고도로 상동성인 Pim-키나제 (Pim1, 2 & 3)가 존재함을 입증하였다 (여기서, Pim1은 레트로바이러스 통합에 의해 최초로 확인된 원형암유전자임). 추가로, Pim1 또는 Pim2를 과발현시키는 트랜스제닉 마우스에서는 T-세포 림프종 발병률 증가가 나타나고 (문헌 [Breuer M et al., "Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice" Nature 340(6228):61-3 (1989)]), c-myc와 연계된 과발현은 B-세포 림프종의 발병률과 연관된다 (문헌 [Verbeek S et al., "Mice bearing the E mu-myc and E mu-pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally" Mol Cell Biol 11(2):1176-9 (1991)]). 따라서, 이러한 동물 모델에서는 조혈 악성종양에서의 Pim 과발현과 종양형성 사이의 강한 상관관계가 확립된다. 이러한 동물 모델 이외에도, Pim 과발현은 기타 많은 인간 악성종양에서도 보고된 바 있다. Pim1, 2 & 3 과발현은 많은 조혈 악성종양에서 (문헌 [Amson R et al., "The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias," PNAS USA 86(22):8857-61 (1989)]; [Cohen AM et al., "Increased expression of the hPim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma," Leuk Lymph 45(5):951-5 (2004)]; [Huttmann A et al., "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status," Leukemia 20:1774-1782 (2006)]) 및 전립선암에서 (문헌 [Dhanasekaran SM, et al., "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer," Nature 412(6849):822-6 (2001)]; [Cibull TL, et al., "Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma," J Clin Pathol 59(3):285-8 (2006)]) 빈번히 관찰되며, Pim3의 과발현은 간세포 암종 (문헌 [Fujii C, et al., "Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines," Int J Cancer 114:209-218 (2005)]) 및 췌장암 (문헌 [Li YY et al., "Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines," Cancer Res 66(13):6741-7 (2006)])에서 빈번히 관찰된다.

[0005]

Pim1, 2 & 3은 성장 인자 및 시토카인에 대하여 조혈 세포의 생존 및 증식에 있어서 정상적으로 기능하는 세린/트레오닌 키나제이다. Jak/Stat 경로를 통한 시토카인 신호전달은 Pim 유전자 전사 및 단백질 합성을 활성화시킨다. 키나제 Pim 활성을 위해 추가의 전사-후 변형은 요구되지 않는다. 따라서, 신호전달 하류는 전사/번역 및 단백질 턴오버(turnover) 수준에서 주로 제어된다. Pim 키나제에 대한 기질에는 Bcl-2 군원 BAD와 같은 아포토시스 조절제 (문헌 [Aho T et al., "Pim-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site, FEBS Letters 571: 43-49 (2004)]), p21^{WAF1/CIP1}과 같은 세포 주기 조절제 (문헌 [Wang Z, et al., "Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase," Biochem Biophys Acta 1593:45-55 (2002)]), CDC25A (1999), C-TAK (문헌 [Bachmann M et al., "The Oncogenic Serine/Threonine Kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint," J Biol Chem 179:48319-48328 (2004)]) 및 NuMA (문헌 [Bhattacharya N, et al., "Pim-1 associates with protein complexes necessary for mitosis," Chromosoma 111(2):80-95 (2002)]) 및 단백질 합성 조절제 4EBP1 (문헌 [Hammerman PS et al., "Pim and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival," Blood 105(11):4477-83 (2005)])이 포함된다. 이들 조절제에서 Pim(들)의 효과는 아포토시스로부터의 보호 및 세포 증식 및 성장의 촉진에 있어서의 역할과 일치한다. 따라서, 암에서 Pim(들)의 과발현은 암 세포의 생존 및 증식을 촉진하는 역할을 수행하는 것으로 여겨지고, 따라서 이들의 억제제는 이들이 과발현되는 암 치료의 효과적인 방법일 것이다. 실제로, 일부 보고에서는 siRNA를 사용한 Pim(들)의 녹다운(knocking down) 발현이 증식의 억제 및 세포 죽음을 야기한다고 기재하고 있다 (문헌 [Dai JM, et al., "Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine/threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cells," Acta Pharmacol Sin 26(3):364-8 (2005)]; [Fujii et al. 2005]; [Li et al. 2006]). 추가로, 조혈 악성종양에서 잘 공지된 여러 발암유전자의 돌연변이성 활성화는 Pim(들)을 통해 적어도 부분적으로 그의 효과를 발휘하는 것으로 생각된다. 예를 들어, pim 발현의 표적 하향 조절은

Flt3 및 BCR/ABL에 의해 형질감염된 조혈 세포의 생존을 손상시킨다 (문헌 [Adam et al. 2006]). 따라서, Pim1, 2 & 3에 대한 억제제는 상기 악성종양의 치료에 유용할 것이다. 암 치료 및 척수증식성 질환에서의 잠재적인 역할 이외에도, 상기 억제제는 자가면역 질환, 알레르기 반응과 같은 기타 병리 상태에서 및 기관 이식 거부 증후군에서 면역 세포의 확장을 제어하는 데 유용할 수 있다. 이러한 개념은 IL-12 및 IFN- α 에 의한 Th1 헬퍼(Helper) T-세포의 분화가 Pim1 & 2 둘 다의 발현의 유도를 야기한다는 발견에 의해 지지된다 (문헌 [Aho T et al., "Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation," Immunology 116: 82-88 (2005)]). 게다가, Pim(들) 발현은 면역억제성 TGF- β 에 의해 두 가지 세포 유형 모두에서 억제된다 (문헌 [Aho et al. 2005]). 이러한 결과는 Pim 키나제가 헬퍼 T-세포의 초기 분화 과정에 관여하고, 이는 자가면역 질환, 알레르기 반응 및 조직 이식 거부에서 면역학적 반응과 관련된다는 것을 시사한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

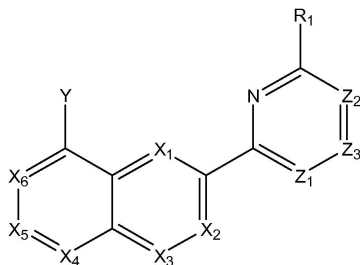
[0006] 모세혈관 증식을 억제하고/거나, 종양 성장을 억제하고/거나, 암을 치료하고/거나, 세포 주기 정지를 조절하고/거나, Pim1, Pim2 및 Pim3과 같은 분자를 억제하는 화합물, 및 이러한 화합물을 함유하는 제약 제제 및 의약에 대한 계속적인 필요가 존재한다. 또한, 상기 화합물, 제약 제제 및 의약을 이를 필요로 하는 환자 또는 대상체에게 투여하는 방법에 대한 필요가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명은, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 호변이성질체 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0009] <화학식 I>



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , 및 X_6 은 독립적으로 CR₂ 및 N으로부터 선택되고, 단 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , 및 X_6 중 1개 이상 3개 이하가 N이고;

[0013] Y는 아미노, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 부분 불포화 시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 군의 구성원은 각각 4개 이하의 치환기로 치환되고;

[0014] Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 독립적으로 CR₁₂ 및 N으로부터 선택되고, 단 Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 중 2개 이하가 N일 수 있고;

[0015] R₁은 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

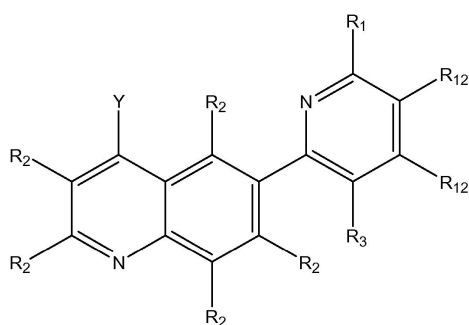
[0016] R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미

노술폴닐옥시, 아미노술폴닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술폴닐, 술폴닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0017] 일부 실시양태에서는, X_1 , X_2 , 및 X_3 중 2개 이하가 N이고, X_4 , X_5 , 및 X_6 중 2개 이하가 질소인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다. 다른 실시양태에서는, X_2 , 및 X_4 가 N이고, X_1 , X_3 , X_5 , 및 X_6 이 CR₂이거나; 또는 X_4 가 N이고, X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , 및 X_6 이 CR₂인 화학식 I의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서는, Z_1 이 N 또는 CR₁₂이고, Z_2 및 Z_3 이 CR₁₂이거나; 또는 Z_1 및 Z_2 가 N 또는 CR₁₂이고, Z_3 이 CR₁₂인 신규한 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0018] 또 다른 실시양태는, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0019] <화학식 II>



[0020]

[0021] 상기 식에서,

[0022] Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] R₁은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

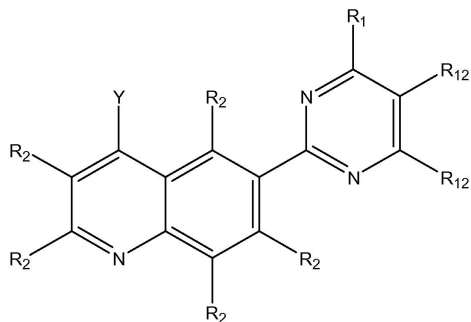
[0024] R₃은 수소, 할로, CN, NH₂, NHR₄, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₄ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0025] R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술폴닐, 아미노술폴닐옥시, 아미노술폴닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술폴닐, 술폴닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] R₄는 수소, 카르복시, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 또 다른 실시양태는, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0028] <화학식 III>



[0029]

[0030] 상기 식에서,

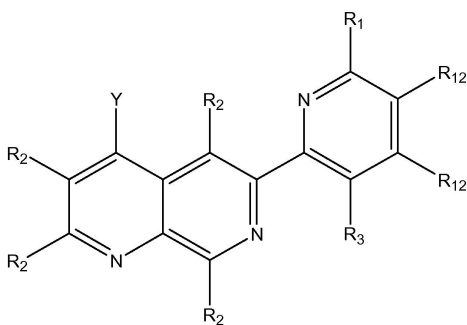
[0031] Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] R₁은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 또 다른 실시양태는, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0035] <화학식 IV>



[0036]

[0037] 상기 식에서,

[0038] Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0039] R₁은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

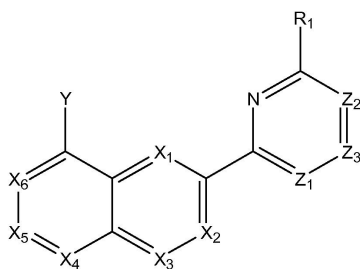
[0040] R₃은 수소, 할로, CN, NH₂, NHR₄, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₄ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0041] 각각의 R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0042] R_1 는 수소, 카르복시, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 다른 실시양태에서는, Y가 피페리디닐, 피페라지닐, 시클로헥실, 피리딜, 피리미딜, 및 피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 군의 구성원은 각각 4개 이하의 치환기로 치환된, 화학식 I 내지 IV의 화합물이 제공된다. 바람직한 실시양태에서, Y는 치환된 피페리디닐 또는 시클로헥실이다.
- [0044] 또 다른 실시양태에서는, R_{12} 가 아미노, 수소 또는 할로로부터 선택되는, 화학식 I 내지 IV의 화합물이 제공된다.
- [0045] 본 발명의 다른 측면에서는, 말로니의 프로바이러스 통합 키나제 (PIM 키나제) 관련 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 PIM의 활성을 억제하기에 효과적인 양의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PIM 키나제 관련 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0046] 다른 측면에서, 본 발명은, PIM 관련 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 방지하기에 효과적인 양의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PIM 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0047] 또 다른 측면에서, 본 발명은, PIM 관련 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 방지하기에 효과적인 양의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PIM 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0048] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 암 치료요법에서 통상적으로 사용되는 바와 같이 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 1종 이상의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 또 다른 측면은, 암의 치료를 위한 추가의 작용제를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 추가의 작용제는 바람직하게는 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 류코보린, 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁산, 테자시타빈, 시클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티닙 (글리벡 (Gleevec)), 안트라시클린, 리톡시맙 및 트라스투주맙으로부터 선택된다.
- [0049] 본 발명의 화합물은 암, 예컨대 조혈 악성종양, 암종 (예를 들어, 폐, 간, 췌장, 난소, 갑상선, 방광 또는 결장의 암종), 흑색종, 골수성 장애 (예를 들어, 골수성 백혈병, 다발 골수종 및 적백혈병), 선종 (예를 들어, 유모성 결장 선종), 육종 (예를 들어, 골육종), 자가면역 질환, 알레르기 반응의 치료에서 및 기관 이식 거부 증후군에서 유용하다.
- [0050] 본 발명은 추가로, 발명의 상세한 설명에 기재되는 바와 같은 조성물, 사용 방법 및 제조 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 상세한 설명
- [0052] 일 실시양태에서, 본 발명은, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0053] <화학식 I>



- [0054]
- [0055] 상기 식에서,
- [0056] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , 및 X_6 은 독립적으로 CR_2 및 N으로부터 선택되고, 단 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , 및 X_6 중 1개 이상 3

개 이하가 N이고;

[0057] Y는 아미노, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 부분 불포화 시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 군의 구성원은 각각 4개 이하의 치환기로 치환되고;

[0058] Z₁, Z₂, 및 Z₃은 독립적으로 CR₁₂ 및 N으로부터 선택되고, 단 Z₁, Z₂, 및 Z₃ 중 2개 이하가 N일 수 있고;

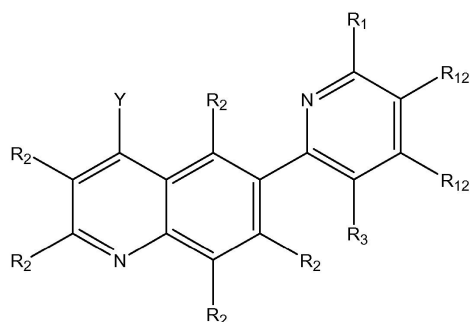
[0059] R₁은 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0060] R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 바람직한 실시양태에서는, X₁, X₂, 및 X₃ 중 2개 이하가 N이고, X₄, X₅, 및 X₆ 중 2개 이하가 질소인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다. 다른 실시양태에서는, X₂, 및 X₄가 N이고, X₁, X₃, X₅, 및 X₆이 CR₂이거나; 또는 X₄가 N이고, X₁, X₂, X₃, X₅, 및 X₆이 CR₂인 화학식 I의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서는, Z₁이 N 또는 CR₁₂이고, Z₂ 및 Z₃이 CR₁₂이거나; 또는 Z₁ 및 Z₂가 N 또는 CR₁₂이고, Z₃이 CR₁₂인 신규한 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0062] 또 다른 실시양태는, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0063] <화학식 II>



[0064]

[0065] 상기 식에서,

[0066] Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0067] R₁은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0068] R₃은 수소, 할로, CN, NH₂, NHR₄, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₄ 시클로알킬로부터 선택되고;

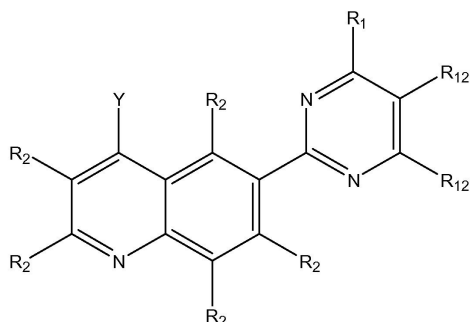
[0069] R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬,

헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0070] R_1 는 수소, 카르복시, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0071] 또 다른 실시양태는, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0072] <화학식 III>



[0073]

[0074] 상기 식에서,

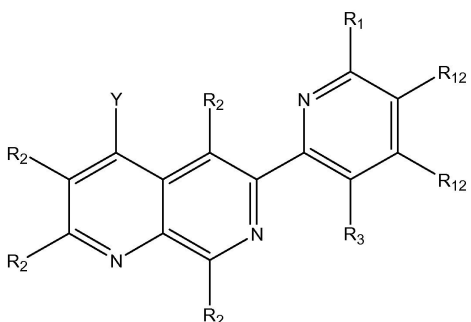
[0075] Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] R_1 은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0077] R_2 및 R_{12} 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO_3H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0078] 또 다른 실시양태는, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0079] <화학식 IV>



[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] Y는 치환 또는 비치환된 아미노, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0083] R_1 은 비치환 및 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0084] R₃은 수소, 할로, CN, NH₂, NHR₄, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₄ 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0085] R₂ 및 R₁₂는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, 니트로, 아미노, 시아노, SO₃H 및 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노카르보닐옥시, 아미노술포닐, 아미노술포닐옥시, 아미노술포닐아미노, 아미디노, 카르복실, 카르복실 에스테르, (카르복실 에스테르)아미노, (카르복실 에스테르)옥시, 술포닐, 술포닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 부분 포화 시클로알킬, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬옥시, 아실, 아실아미노 및 아실옥시, 및 부분 포화 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0086] R₄는 수소, 카르복시, 및 치환 또는 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0087] 다른 실시양태에서는, Y가 피페리딘, 피페라지닐, 시클로헥실, 피리딜, 피리미딜, 및 피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 군의 구성원은 각각 4개 이하의 치환기로 치환된, 화학식 I 내지 IV의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y는 치환된 피페리딘 또는 시클로헥실이다.
- [0088] 또 다른 실시양태에서는, R₁₂가 아미노, 수소, 및 할로로부터 선택되는, 화학식 I 내지 IV의 화합물이 제공된다.
- [0089] 일부 바람직한 실시양태에서는, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, 4-(6-(3-아미노-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민, 3-(5-아미노-6-(4-(2-아미노-6-메틸피리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민, (S)-4-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-2-(2-플루오로페닐)피리미딘-5-아민, (R)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (R)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-페닐벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티오펜-2-일)피리딘-3-아민, (S)-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6'-메톡시-2,2'-비피리딘-5-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-N-시클로헥실-4-플루오로벤즈아미드, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-디메틸벤즈아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,3-디플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-페닐피리딘-3-아민, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술폰아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(3-(메틸술포닐)페닐)피리딘-3-아민, (S)-4-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술폰아미드, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-(메틸술포닐)페닐)피리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(4-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3S,5R)-5-메틸-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-4-플루오로피페리딘-3-아민, (3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민, (3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민, (3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올, 및 (3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

- [0090] 다른 측면에서, 본 발명은, 말로니의 프로바이러스 통합 키나제 (PIM 키나제) 관련 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 PIM 활성을 억제하기에 효과적인 양의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PIM 키나제 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0091] 다른 측면에서, 본 발명은, PIM 관련 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 방지하기에 효과적인 양의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PIM 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0092] 또 다른 측면에서, 본 발명은, PIM 관련 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 방지하기에 효과적인 양의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PIM 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0093] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 암 치료요법에서 통상적으로 사용되는 바와 같이 암의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 1종 이상의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 포함하는 치료 조성물을 제공한다.
- [0094] 본 발명의 화합물은 암, 예컨대 조혈 악성종양, 암종 (예를 들어, 폐, 간, 췌장, 난소, 갑상선, 방광 또는 결장의 암종), 흑색종, 골수성 장애 (예를 들어, 골수성 백혈병, 다발 골수종 및 적백혈병), 선종 (예를 들어, 유모성 결장 선종), 육종 (예를 들어, 골육종), 자가면역 질환, 알레르기 반응의 치료에서 및 기관 이식 거부 증후군에서 유용하다.
- [0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 하나 이상의 Pim1, Pim2 및 Pim3에 의해 매개되는 생물학적 상태의 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 Pim1, Pim2 및 Pim3 키나제를 억제하기에 효과적인 양의 1종 이상의 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 하나 이상의 Pim1, Pim2 및 Pim3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법, 또는 대상체에서 Pim1, Pim2 및 Pim3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 키나제의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 치료 화합물은 상기과 같은 억제제를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 비정상 세린/트레오닌 키나제 수용체 신호전달에 의해 매개되는 암에 걸린 환자)를 치료하는 데 유용하다.
- [0096] 본 발명은 추가로, 발명의 상세한 설명에 기재되는 바와 같은 조성물, 사용 방법 및 제조 방법을 제공한다.
- [0097] **정의**
- [0098] "PIM 억제제"는 본원에서 하기에 기재되는 PIM 고갈 검정에서 측정시, PIM 키나제 활성화에 대한 IC₅₀이 약 100 μ M 이하, 보다 전형적으로는 약 50 μ M 이하인 화합물을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0099] 용어 "알킬"은 C₁₋₁₀ 알킬기를 지칭한다. 따라서, 상기 용어에는 직쇄 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등이 포함된다. 상기 용어는 또한, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) 등을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 분지쇄 C₃₋₈ 알킬기를 포함한다. 따라서, 용어 알킬기에는 1급 알킬기, 2급 알킬기 및 3급 알킬기가 포함된다. 바람직한 알킬기에는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬기가 포함된다.
- [0100] 용어 "알케닐"은, 하나 이상의 불포화 점을 함유하는, 즉 2개의 인접한 탄소 원자가 이중 결합에 의해 부착되어 있는, 상기에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 용어 "알케닐"은, 2개의 인접한 탄소 원자가 삼중 결합에 의해 부착되어 있는 알킬기를 지칭한다. 용어 "알콕시"는 화학식 -OR의 기 (여기서, R은 상기에 정의된 바와 같은 알킬임)을 지칭한다.
- [0101] 본원에서 사용되는 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도 기를 지칭한다. 용어 "할로알킬"은 알킬기 내의 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 상기에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 따라서, 용어 "할로알킬"은 모노할로 알킬, 디할로 알킬, 트리할로 알킬 등을 포함한다.

- [0102] "아미노"는 본원에서 -NH_2 기를 지칭한다. 용어 "알킬아미노"는 본원에서, R 및 R'이 각각 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택된 것인 -NRR' 기를 지칭한다. 용어 "아릴아미노"는 본원에서, R"이 아릴이고, R'이 수소, 알킬 또는 아릴인 -NR'R' 기를 지칭한다. 용어 "아르알킬아미노"는 본원에서, R이 아르알킬이고, R'이 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬인 -NRR' 기를 지칭한다. 용어 시아노는 -CN 기를 지칭한다. 용어 니트로는 -NO_2 기를 지칭한다.
- [0103] 용어 "알콕시알킬"은 $\text{-alk}_1\text{-O-alk}_2$ 기 (여기서, alk_1 은 알킬 또는 알케닐이고, alk_2 는 알킬 또는 알케닐임)를 지칭한다. 용어 "아릴옥시알킬"은 -알킬-O-아릴 기를 지칭한다. 용어 "아르알콕시알킬"은 -알킬레닐-O-아르알킬 기 (여기서, 아르알킬은 아르알킬임)를 지칭한다.
- [0104] 용어 "아미노카르보닐"은 본원에서 -C(O)-NH_2 기를 지칭한다. "치환된 아미노카르보닐"은 본원에서, R이 알킬이고, R'이 수소 또는 알킬인 -C(O)-NRR' 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, R 및 R'는 이들이 부착된 N 원자와 함께 "헤테로시클로알킬카르보닐"기를 형성할 수 있다. 용어 "아릴아미노카르보닐"은 본원에서, R이 아릴이고, R'이 수소, 알킬 또는 아릴인 -C(O)-NRR' 기를 지칭한다. 용어 "아르알킬아미노카르보닐"은 본원에서, R이 아르알킬이고, R'이 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬인 -C(O)-NRR' 기를 지칭한다.
- [0105] "아미노술포닐"은 본원에서 $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$ 기를 지칭한다. "치환된 아미노술포닐"은 본원에서, R이 알킬이고, R'이 수소 또는 알킬인 $\text{-S(O)}_2\text{-NRR'}$ 기를 지칭한다. 용어 "아르알킬아미노술포닐아릴"은 본원에서 $\text{-아릴-S(O)}_2\text{-NH-아르알킬}$ 기를 지칭한다.
- [0106] "카르보닐"은 2가의 -C(O)- 기를 지칭한다. "카르복시"는 -C(=O)-OH 를 지칭한다. "알콕시카르보닐"은 R이 알킬인 에스테르 -C(=O)-OR 을 지칭한다. "저급 알콕시카르보닐"은 R이 C_{1-4} -알킬인 에스테르 -C(=O)-OR 을 지칭한다. "시클로알킬옥시카르보닐"은 R이 시클로알킬인 -C(=O)-OR 을 지칭한다.
- [0107] "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 카르보시클릭 알킬 치환기를 지칭한다. 전형적인 시클로알킬 치환기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 카르보시클로알킬기는 모든 고리 원자가 탄소 원자인 시클로알킬기이다. 시클로알킬기의 예는, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸 등이다. 시클로알킬 치환기와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "폴리시클릭"은 본원에서 융합 및 비-융합 알킬 시클릭 구조를 지칭한다. 폴리시클릭 시클로알킬기의 예는, 옥타히드로-1H-인덴, 비시클로[4.2.0]옥탄, 비시클로[3.2.0]헵탄, 스피로[3.3]헵탄 등이다. 용어 부분 불포화 시클로알킬기는, 시클로알킬기의 2개 이상의 인접한 탄소 원자가 이중 또는 삼중 결합에 의해 서로 연결된, 상기에 정의된 바와 같은 시클로알킬기를 지칭한다. 부분 불포화 시클로알킬기의 예로는, 시클로펜테닐, 시클로펜티닐, 시클로헥세닐, 시클로헥시닐 등이 포함된다.
- [0108] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭기" 또는 "헤테로시클로알킬"은, 고리계의 1개 이상 5개 이하의 구성원이 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자인 4 내지 10원 시클릭 고리계를 지칭한다. 바람직한 헤테로시클릭기는, 고리계의 1 내지 3개의 구성원이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자인 5 또는 9원 시클릭 고리계이다. 헤테로시클릭 고리계 내에 함유된 질소 및 황 원자는 임의로 산화 뿐만 아니라 임의로 4급화될 수 있음을 주지하여야 한다. 본원에서 사용되는 용어 헤테로사이클 또는 헤테로시클릭기 또는 헤테로사이클은 단일 또는 다중의 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있음이 또한 이해된다. 헤테로시클릭기의 예는, 피페리딘, 1,2,3,4-테트라히드로피리딘, 테트라히드로피란, 3,6-디히드로-2H-피란, 테트라히드로푸란, 피페리딘 등이다.
- [0109] 헤테로시클릭 잔기는 비치환되거나, 또는 독립적으로 히드록시, 할로, 옥소 (C=O), 알킬이미노 (RN= , 여기서 R은 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기임), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노알킬, 알콕시, 티오알콕시, 폴리알콕시, 알킬, 알케닐, 알케닐, 할로, 시아노, 니트로, 시클로알킬 또는 할로알킬로부터 선택되는 치환기로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다.
- [0110] 헤테로시클릭기는 유기 및/또는 의약 화학 분야의 숙련자들에게 명확한 바와 같이 다양한 위치에서 부착될 수 있다.
- [0111] 대표적 헤테로시클릭 잔기로는, 이미다졸릴, 피리딜, 피페라지닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 인돌릴, 나프토피리디닐, 인다졸릴, 및 퀴놀리지닐이 포함된다.
- [0112] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 5 내지 12원 고리계를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족

기를 지칭한다. 아릴기의 예는, 페닐, 나프틸 등이다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 1 내지 약 6개의 구성원이 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자인 5 내지 12원 시클릭 방향족 구조를 나타낸다. 헤테로아릴기의 예는, 피리딜, 피리미디닐, 티아졸릴, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 트리아졸릴, 티오펜릴, 푸라닐, 퀴놀리닐, 퓨리닐, 벤조티아졸릴, 벤조피리딜, 및 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0113] "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 1개 이상의 수소 원자를 1가 또는 2가 라디칼로 치환하는 것을 지칭한다. 적합한 치환기로는, 예를 들어 히드록시, 니트로, 아미노, 이미노, 시아노, 할로, 티오, 술폰릴, 티오아미도, 아미디노, 이미디노, 옥소, 구아니디노, 술포아미도, 카르복실, 포르밀, 저급알킬, 할로저급알킬, 저급알킬아미노, 할로저급알킬아미노, 저급알콕시, 할로저급알콕시, 저급알콕시알킬, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아르알킬카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 아릴 등이 포함된다.

[0114] 치환기는 그 자체가 치환될 수 있다. 치환기 상에서 치환되는 기는 카르복실, 할로, 니트로, 아미노, 시아노, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 아미노카르보닐, $-SR$, 티오아미도, $-SO_2H$, $-SO_2R$ 또는 시클로알킬일 수 있고, 여기서 R은 전형적으로는 수소, 히드록실 또는 저급 알킬이다. 상기 치환된 치환기가 직쇄기를 포함하는 경우, 치환은 사슬 내에서 (예를 들어, 2-히드록시프로필, 2-아미노부틸 등) 또는 사슬 말단에서 (예를 들어, 2-히드록시에틸, 3-시아노프로필 등) 일어날 수 있다. 치환된 치환기는 공유 결합된 탄소 또는 헤테로원자의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 배열일 수 있다.

[0115] 상기 정의가, 허용될 수 없는 치환 패턴 (예를 들어, 5개의 플루오로기로 치환된 메틸, 또는 또 다른 할로젠 원자로 치환된 할로젠 원자)을 포함하도록 의도되지는 않는다는 것이 이해된다. 상기 허용되지 않는 치환 패턴은 당업자에게 잘 공지되어 있다.

[0116] 또한, 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 뿐만 아니라 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 대사물 및 전구약물은 호변이성질체화될 수 있고, 따라서 다양한 호변이성질체 형태 (여기서, 분자의 하나의 원자의 양성자는 또 다른 원자로 이동하고, 분자의 원자들 사이의 화학 결합은 결과적으로 재배열됨)로 존재할 수 있다는 것이 당업자에게 명확할 것이다. 예를 들어, 문헌 [March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992)]를 참조한다. 본원에서 사용되는 용어 "호변이성질체"는 양성자 이동에 의해 생성되는 화합물을 지칭하며, 모든 호변이성질체 형태는, 이들이 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함된다는 것을 이해하여야 한다.

[0117] 본 발명의 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 뿐만 아니라 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 대사물 및 전구약물은, 비대칭 치환된 탄소 원자를 포함할 수 있다. 이러한 비대칭 치환된 탄소 원자는 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 및 (R)- 또는 (S)- 형태와 같은 절대 입체화학의 관점에서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태로 존재하는 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 그 결과로서, 이러한 모든 가능한 이성질체, 이들의 광학적으로 순수한 형태의 개별 입체이성질체, 이들의 혼합물, 라세미 혼합물 (또는 "라세미체"), 부분입체이성질체의 혼합물, 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 단일 부분입체이성질체가 본 발명에 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "S" 및 "R" 배열은 문헌 [IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976)]에 정의된 것과 같다. 용어 α 및 β 가 시클릭 화합물의 고리 위치에 대하여 사용된다. 기준면의 α -면은 바람직한 치환기가 보다 낮은 숫자의 위치에 놓인 면이다. 기준면의 반대쪽에 놓인 해당 치환기에는 β 기술어(descriptor)가 할당된다. 이러한 사용은 시클릭 입체근원에 대한 것과 상이하며, 여기서 " α "는 "평면 아래"를 의미하고 절대 배열을 표시한다는 것을 주목하여야 한다. 본원에서 사용되는 용어 α 및 β 배열은 문헌 [CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) paragraph 203]에 의해 정의된 바와 같다.

[0118] 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용되는 염"은 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 비독성 산 또는 알칼리 토금속 염을 지칭한다. 이들 염은 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 제조될 수 있거나, 또는 별도로 염기 또는 산 관능기를 적합한 유기 산 또는 유기 염기 또는 무기 산 또는 무기 염기와 각각 반응시켜 제조될 수 있다. 대표적 염으로는, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레레이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피

오네이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술페네이트 및 운데카노에이트가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 술페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아릴 술페이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드, 아르알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 등과 같은 작용제로 4급화시킬 수 있다. 이에 따라 수용성 또는 유용성, 또는 수분산성 또는 유분산성 생성물이 얻어진다.

[0119] 본 발명은 상기 화합물의 중수소화 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 사용되는 "중수소화 형태"란 1개 이상의 수소 원자가 중수소의 천연 발생 비율을 넘어서 동위원소 중수소로 풍부해진 화합물을 지칭한다. 전형적으로는, 수소 원자가 50% 이상의 중수소, 종종 75% 이상의 중수소, 바람직하게는 약 90% 이상의 중수소로 풍부해진다. 임의로, 1개 초과 수소 원자가 중수소로 대체될 수 있다. 예를 들어, 메틸기는 1개의 수소의 중수소로의 대체로 중수소화될 수 있거나 (즉, 이는 $-CH_2D$ 일 수 있음), 또는 이는 3개의 수소 원자 전부가 중수소로 대체될 수 있다 (즉, 이는 $-CD_3$ 일 수 있음). 각 경우에, D는 상응하는 H의 50% 이상이 중수소로서 존재함을 나타낸다.

[0120] 제약상 허용되는 산 부가염을 형성하는 데 사용될 수 있는 산의 예로는, 무기 산, 예컨대 염산, 황산 및 인산, 및 유기 산, 예컨대 옥살산, 말레산, 메탄술폰산, 숙신산 및 시트르산이 포함된다. 염기성 부가염은 화학식 I의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 제조될 수 있거나, 또는 별도로 카르복실산 잔기를 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과, 또는 암모니아, 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염으로는, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등을 기재로 하는 양이온, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적 유기 아민으로는, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등이 포함된다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용되는 에스테르"는 생체내에서 가수분해되는 에스테르를 지칭하며, 이는 인체 내에서 용이하게 분해되어 모(parent) 화합물 또는 그의 염을 방출하는 것들을 포함한다. 적합한 에스테르 기로는, 예를 들어, 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸이산으로부터 유래된 것들이 포함되며, 여기서 알킬 또는 알케닐 잔기는 각각 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정 에스테르의 예로는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트가 포함된다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용되는 전구약물"은, 올바른 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율과 잘 맞고, 이들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 전구약물, 뿐만 아니라 가능한 경우 본 발명의 화합물의 썬비터이온 형태를 지칭한다. 용어 "전구약물"은, 예를 들어 혈액에서의 가수분해에 의해 생체내에서 빠르게 변형되어 상기 화학식의 모 화합물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 면밀한 검토가 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series], 및 [Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있고, 이들 문헌 둘 다 본원에 참고로 도입된다.

[0123] 본 발명의 화합물 또는 이들의 호변이성질체, 전구약물 및 입체이성질체, 뿐만 아니라 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 에스테르 및 전구약물이, 인체 또는 동물체 또는 세포에서 대사작용을 통해 생체내에서 가공되어 대사물을 생성할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "대사물"은 모 화합물의 투여 후에 대상체에서 생성되는 임의의 유도체의 형태를 지칭한다. 상기 유도체는 대상체에서 다양한 생화학적 변환 (예를 들어, 산화, 환원, 가수분해 또는 접합)에 의해 모 화합물로부터 생성될 수 있으며, 예를 들어 옥시드 및 탈메틸화된 유도체가 이에 포함된다. 본 발명의 화합물의 대사물은 당업계에 공지된 통상의 기술을 이용하여 확인할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997)]; [Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7):765-767]; [Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220-230 (1995)]; [Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224-331 (1984)]; [Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985)]; 및 [Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)]을 참조한다. 화학식 I의 화합물의 대

사물 또는 이들의 호변이성질체, 전구약물 및 입체이성질체, 뿐만 아니라 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 에스테르 및 전구약물인 개별 화합물이 본 발명에 포함된다는 것을 이해하여야 한다.

[0124]

용어 "암"은, 예를 들어, 고형 암, 예컨대 암종 (예를 들어, 폐, 췌장, 갑상선, 난소, 방광, 유방, 전립선 또는 결장의 암종), 흑색종, 골수성 장애 (예를 들어, 골수성 백혈병, 다발 골수종 및 적백혈병), 선종 (예를 들어, 용모성 결장 선종) 및 육종 (예를 들어, 골육종)을 비롯한, Pim 키나제의 억제에 의해 유리하게 치료될 수 있는 암 질환을 지칭한다.

[0125]

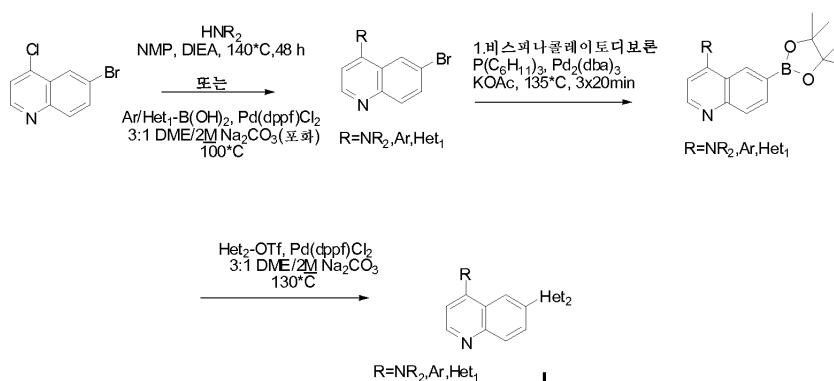
합성 방법

[0126]

본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 절차를 통하여 수득될 수 있다. 반응식 I에 도시된 바와 같이, 4-클로로-6-브로모퀴놀린을 클로로에서 아민 또는 유기금속에 의해 치환하여 4-치환된 6-브로모퀴놀린을 얻을 수 있다. 브로모에서 상응하는 보로네이트 에스테르로의 전환 및 치환된 헤테로아릴할라이드 또는 트리플레이트와의 커플링으로부터 6 이치환 퀴놀린 I을 얻을 수 있다. 화합물 I에서 Het2가 할로 또는 트리플레이트 전구체를 갖는 경우, Het2는 표준 유기금속 또는 아미노화 방법론에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0127]

<반응식 1>

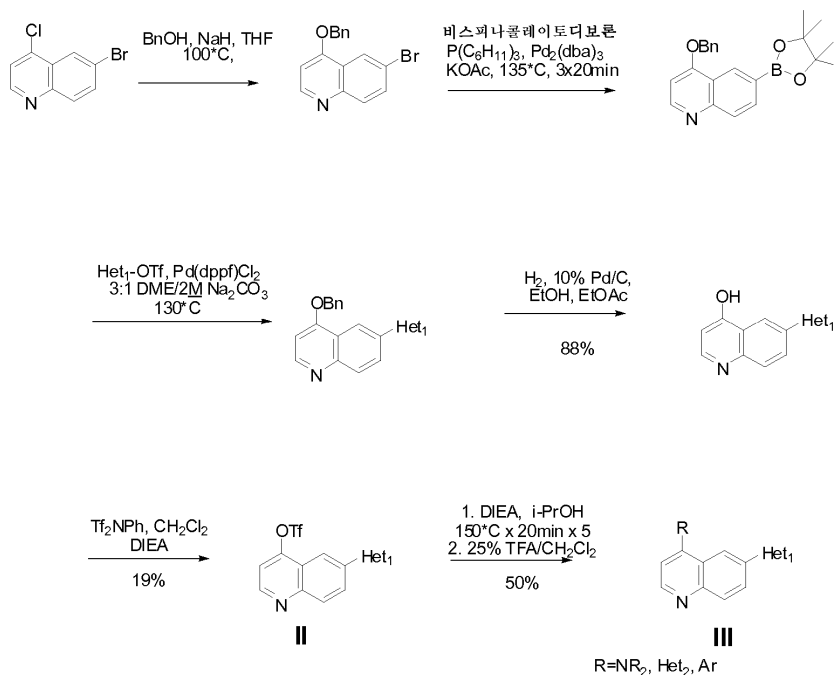


[0128]

[0129]

반응식 2는 4,6 이치환 퀴놀린에 접근하기 위한 대안적인 방법을 도시한다. 벤질 알콜로의 클로로 치환, 그 후 브로모에서 상응하는 보로네이트 에스테르로의 전환 및 치환된 헤테로아릴할라이드 또는 트리플레이트와의 스즈끼(Suzuki) 반응으로부터 4-벤질옥시 6-치환된 퀴놀린을 얻을 수 있다. 벤질 탈보호, 그 후 트리플레이션(triflation)으로부터 화합물 II를 얻는다. 아미노화 또는 유기금속 커플링 조건 하에서의 트리플레이트 II의 반응은 4,6 이치환된 퀴놀린 III으로의 접근을 가능하게 한다.

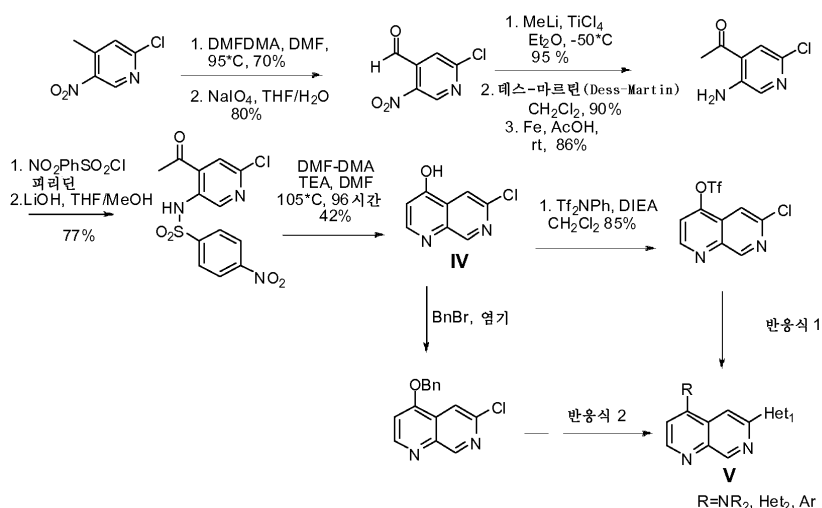
[0130] <반응식 2>



[0131]

[0132] 4-히드록시 6-클로로 1,7 나프티리딘을 제조하기 위한 경로가 반응식 III에 도시된다. 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘으로 출발하여, 디메틸포름아미드디메틸아세탈로의 축합 및 후속되는 산화적 절단으로부터 2-클로로-5-니트로이소니코틴알데히드를 얻는다. -50°C에서 메틸리튬 및 티타늄테트라클로라이드를 사용한 알데히드로의 화학 선택적 메틸 부가 후 산화로부터 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에타논을 얻는다. 아세트산 중 철을 사용한 니트로 환원, 그 후 2 단계 모노토실화로부터 N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로벤젠술포아미드를 얻는다. 105°C에서 DMF 중의 디메틸포름아미드디메틸아세탈 및 디이소프로필에틸아민과의 가열 및 후속되는 실온에서의 티오펜놀로의 처리에 따라, 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-올을 얻는다 (IV). 표준 조건을 이용하는 화합물 IV에서 상응하는 트리플레이트 또는 벤질 에테르로의 전환으로부터 이관능성 중간체가 형성되고, 이를 반응식 1 및 2에 도시된 화학적 변형을 통해 처리하여 4,6 이치환 1,7 나프티리딘 V를 얻는다.

[0133] <반응식 3>



[0134]

[0135] 본 발명의 화합물은 암 세포의 성장을 억제하는 데 있어 시험관내 또는 생체내에서 유용하다. 화합물은 단독으로, 또는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 조성물로 사용될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 또는 부형제로는, 예를 들어, 가공제 및 약물 전달 개질제 및 증진제, 예를 들어, 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 단당류, 이당류, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 텍스트로스, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 폴리비닐피롤리돈, 저융점 왁스, 이온 교환 수지 등 뿐만 아니라 이

들의 임의의 2종 이상의 조합물이 포함된다. 다른 적합한 제약상 허용되는 부형제가 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991)]에 기재되어 있고, 이는 본원에 참고로 도입된다.

- [0136] 본 발명의 화합물의 유효량은 일반적으로 본원에 기재된 임의의 검정에 의해, 당업자에게 공지된 다른 Pim 키나제 활성 검정에 의해, 또는 암 증후의 억제 또는 완화를 검출함으로써 Pim 활성을 검출가능하게 억제하기에 충분한 임의의 양을 포함한다.
- [0137] 담체 물질과 조합하여 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정 용량 수준은, 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이상태, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합, 및 치료요법을 받는 특정 질환의 중증도를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이라는 것을 이해할 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 통상의 실험에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 이는 보편적 임상학의 기술 및 판단 내에 있다.
- [0138] 본 발명의 목적을 위해, 일반적으로 치료 유효량은 단일 또는 분할 용량으로 숙주에게 투여되는 총 일일 용량일 것이고, 이는 예를 들어, 1일 당 0.001 내지 1000 mg/체중 kg, 보다 바람직하게는 1일 당 1.0 내지 30 mg/체중 kg의 양일 수 있다. 투여량 단위 조성물은 일일 용량을 구성하는 그의 약수의 양을 함유할 수 있다.
- [0139] 본 발명의 화합물은 경구로, 비경구로, 설하로, 에어로졸화 또는 흡입 분무에 의해, 직장으로, 또는 국소로, 목적하는 바에 따라 제약상 허용되는 통상적인 비독성 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여량 단위 제제로 투여될 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 패치 또는 이온도입기와 같은 경피 투여의 사용을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 비경구는, 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0140] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁 화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비경구로 허용가능한 비독성 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액제 또는 현탁액제 (예를 들어, 1,3-프로판디올 중의 용액으로서의)일 수 있다. 사용가능한 허용되는 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 포함된다. 추가로, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적상, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 비롯한 임의의 온화한 고정유를 이용할 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사가능한 제제에서의 용도를 갖는다.
- [0141] 약물의 직장 투여를 위한 좌제는, 상기 약물을 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 비자극성 부형제 (상온에서는 고형이나, 직장 온도에서는 액상이어서, 직장 내에서 용융되어 약물을 방출할 것임)와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0142] 경구 투여용 고체 투여 형태에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제, 및 과립제가 포함될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 1종 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한, 통상적 실험에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 성분, 예를 들어 활제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 정제 및 환제는 또한 장용성 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0143] 경구 투여용 액체 투여 형태는, 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 (예컨대, 물)를 함유하는, 제약상 허용되는 에멀전, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르(elixir)를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 시클로덱스트린, 및 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0144] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 성분으로부터 유래된다. 리포솜은 수성 매질에 분산된 단일층 또는 다층중 수화 액정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는, 임의의 비독성의 생리학상 허용되고 대사가가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물에 추가로 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 액체는 천연과 합성 둘 모두의 인지질 및 포스파티딜 콜린 (레시틴)이다. 리포솜의 형성 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976)]을 참조한다.
- [0145] 본 발명의 화합물은 단독 활성 제약 제제로서 투여될 수 있으나, 이들은 또한 암 치료에 사용되는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 공지된 치료제 및 항암제와의 조합에 유용하고, 본 발명에 개시된 화합물과 다른 항암제 또는 화학치료요법제의 조합은 본 발명의 범위 내에 있다. 이리

한 작용제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 당업자는 약물의 특정 특징 및 관련 암을 기초로 하여 어떤 제제의 조합이 유용한지를 인식할 수 있을 것이다. 이러한 항암제로는, 에스트로겐 수용체 조절제, 안드로겐 수용체 조절제, 레티노이드 수용체 조절제, 세포독성/세포증식억제제, 항증식제, 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제 및 다른 혈관신생 억제제, 세포 증식 및 생존 신호전달의 억제제, 아폽토시스 유발제, 및 세포 주기 체크포인트를 방해하는 작용제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 방사선 요법과 동시-투여되는 경우 유용하다.

[0146] 따라서, 본 발명의 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 에스트로겐 수용체 조절제, 안드로겐 수용체 조절제, 레티노이드 수용체 조절제, 세포독성제, 항증식제, 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소 억제제 및 다른 혈관신생 억제제를 비롯한 공지된 항암제와 조합하여 사용된다.

[0147] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 상기 화합물은 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR) 47th Edition (1993)] (본원에 참고로 도입됨)에 나타낸 바와 같은 치료적 양으로, 또는 당업자에게 공지된 바와 같은 치료학적으로 유용한 양으로 사용될 것이다.

[0148] 본 발명의 화합물 및 기타 항암제는 권고되는 최대 임상 투여량 또는 그 이하의 투여량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물 중 활성 화합물의 투여량 수준은 투여 경로, 질환의 중증도 및 환자의 반응에 따라 목적하는 치료 반응을 얻도록 변경될 수 있다. 조합물은 별도의 조성물로서 투여되거나 또는 두 작용제를 모두 함유하는 단일 투여 형태로서 투여될 수 있다. 조합물로서 투여되었을 때, 치료제는 동시에 또는 상이한 시점에 제공되는 별도의 조성물로서 제제화되거나, 또는 치료제는 단일 조성물로서 제공될 수 있다.

[0149] 일 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 대상체에서의 Pim1, Pim2 또는 Pim3의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 임의의 실시양태의 화합식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0150] 본 발명은 하기 실시예를 참조로 하여 보다 용이하게 이해될 것이고, 이는 예시를 위해 제공된 것이며, 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

[0151] 실시예

[0152] 하기 실시예를 참조하여, 바람직한 실시양태의 화합물을 본원에 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 다른 방법을 이용하여 합성하였다.

[0153] 화합물 및/또는 중간체를 2695 세퍼레이션 모듈(Separation Module) (미국 매사추세츠주 밀포드 소재)이 장착된 워터스 밀레니엄(Waters Millenium) 크로마토그래피 시스템을 이용하는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 특성화하였다. 분석 칼럼은 알테크(Alltech) (미국 일리노이주 디어필드 소재)의 역상 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 -5 μ , 4.6×50 mm였다. 전형적으로 5% 아세트오니트릴/95% 물로 출발하여 100% 아세트오니트릴까지 10분에 걸쳐 진행되는 구배 용리를 이용하였다 (유속 2.5 mL/분). 모든 용매는 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA)을 함유하였다. 화합물을 220 또는 254 nm에서의 자외선 광 (UV)의 흡광도로 검출하였다. HPLC 용매는 부르딕 앤드 잭슨(Burdick and Jackson) (미국 미시간주 무스테간 소재) 또는 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific) (미국 펜실바니아주 피츠버그 소재)으로부터 입수하였다.

[0154] 일부 예에서, 유리 또는 플라스틱 배킹된(backed) 실리카 겔 플레이트, 예를 들어 베이커-플렉스(Baker-Flex) 실리카 겔 1B2-F 가요성 시트를 사용한 박층 크로마토그래피 (TLC)로 순도를 평가하였다. TLC 결과는 자외선 하에 가시적으로, 또는 공지된 요오드 증기 및 다른 다양한 염색 기술을 이용하여 용이하게 검출하였다.

[0155] 질량 분광측정 분석은 하기 세가지 LCMS 기기 중 하나에서 수행하였다: 워터스 시스템(Waters System) (알리안스(Alliance) HT HPLC 및 마이크로매스(Micromass) ZQ 질량 분석계; 칼럼: 이클립스(Eclipse) XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 구배: 0.05% TFA를 함유한 물 중 5 내지 95% (또는 35 내지 95%, 또는 65 내지 95% 또는 95 내지 95%) 아세트오니트릴 (4분에 걸쳐); 유속 0.8 mL/분; 분자량 범위 200 내지 1500; 콘(cone) 전압 20 V; 칼럼 온도 40 °C), 또 다른 워터스 시스템 (악퀴티(ACQUITY) UPLC 시스템 및 ZQ 2000 시스템; 칼럼: 악퀴티 UPLC HSS-C18, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm; 구배: 0.05% TFA를 함유한 물 중 5 내지 95% (또는 35 내지 95%, 또는 65 내지 95% 또는 95 내지 95%) 아세트오니트릴 (1.3분에 걸쳐); 유속 1.2 mL/분; 분자량 범위 150 내지 850; 콘 전압 20 V; 칼럼 온도 50°C) 또는 휴렛 팩커드 시스템(Hewlett Packard System) (시리즈(Series) 1100 HPLC; 칼럼: 이클립스

XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 구배: 0.05% TFA를 함유한 물 중 5 내지 95% 아세트니트릴 (4분에 걸쳐); 유속 0.8 mL/분; 분자량 범위 150 내지 850; 콘 전압 50 V; 칼럼 온도 30℃). 모든 질량은 양성자화된 모 이온의 질량으로서 기록되었다.

[0156] 핵 자기 공명 (NMR) 분석은 일부 화합물에 대해 배리언(Varian) 300 MHz NMR (미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)을 사용하여 수행하였다. 스펙트럼 표준물은 TMS이거나, 또는 화학적 이동이 공지된 용매였다.

[0157] 정제용 분리는 플래쉬(Flash) 40 크로마토그래피 시스템 및 KP-Sil, 60A (바이오티지(Biotage), 미국 버지니아주 샤롯데스빌 소재)를 사용하여, 또는 실리카 겔 (230 내지 400 메쉬) 패킹 물질을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해, 또는 워터스 2767 샘플 매니저(Sample Manager), C-18 역상 칼럼, 30X50 mm, 유속 75 mL/분을 이용하는 HPLC에 의해 수행하였다. 플래쉬 40 바이오티지 시스템 및 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 사용되는 전형적인 용매는 디클로로메탄, 메탄올, 에틸 아세테이트, 헥산, 아세톤, 수성 암모니아 (또는 수산화암모늄) 및 트리에틸 아민이다. 역상 HPLC에 사용되는 전형적 용매는 다양한 농도의 아세트니트릴 및 물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유)이다.

[0158] 바람직한 실시양태에 따른 유기 화합물이 호변이성질 현상을 나타낼 수 있음을 이해하여야 한다. 본 명세서 내의 화학 구조가 가능한 호변이성질체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있지만, 바람직한 실시양태는 도식된 구조의 임의의 호변이성질체 형태를 포함함을 이해하여야 한다.

[0159] 본 발명은 예시를 위해 본원에 기재된 실시양태들로 제한되지 않으며, 이들의 이러한 모든 형태를 상기 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 포괄한다는 것이 이해된다.

[0160] 하기 실시예 및 본원 전반에 걸쳐, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 용어가 정의되지 않은 경우, 이들은 그의 일반적으로 용인된 의미를 갖는다.

약어

DAST	(디에틸아미노)황 트리플루오라이드
DCM	디클로로메탄
DIEA	디이소프로필에틸아민
DMA	디메틸아세트아미드
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드

[0161]

약어

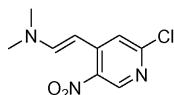
DPPF	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HOAT	히드록시아자벤조트리아졸
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
MeCN	아세토니트릴
MgSO ₄	황산마그네슘
MeOH	메탄올
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaCl	염화나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NBS	N-브로모숙신이미드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd(dppf)Cl ₂ - DCM	디클로로-(1,2-비스(디페닐포스피노)에탄)- 팔라듐(II) - 디클로로메탄 부가물
RT 또는 rt	실온
TDMSCl	tert-부틸디메틸실릴클로라이드
TEA	트리에틸아민
THF	테트라히드로푸란

[0162]

실시예 1

[0163]

[0164] (E)-2-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)-N,N-디메틸에텐아민의 합성



[0165]

[0166] 디메틸포름아미드 (0.8 M) 중의 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘 (1.0 당량), 25.2 mL 디메틸아세탈 디메틸포름아미드 (2.2 당량)의 용액을 18시간 동안 95℃에서 가열하였다. 냉각시킴에 따라 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 비등 메탄올로부터 재결정화시켜 (E)-2-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)-N,N-디메틸에텐아민 (70%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0166]

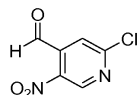
¹H NMR (CDCl₃): δ

8.80 (s, 1H), 7.32 (d, J=13.2, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.95 (d, J=13.2, 1H), 3.02 (bs, 6H).

[0167]

[0168] 2-클로로-5-니트로이소니코틴알데히드의 합성

[0168]



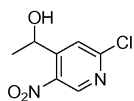
[0169]

[0170] 1:1 THF/H₂O (0.1 M) 중의 (E)-2-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)-N,N-디메틸에텐아민 (1.0 당량)의 용액에 과요오드산나트륨 (3.0 당량)을 일부분씩 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 6시간 동안 교반하고, 이 때 백색 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구었다. 전체 여과물을 NaHCO₃(포화), NaCl(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산, R_f = 0.3)로 정제하여 2-클로로-5-니트로이소니코틴알데히드 (71%)를 수득하였다.

[0170]

[0171] ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

[0172] 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에탄올의 합성

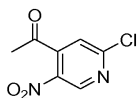


[0173]

[0174] 내부 온도계가 장착된 오븐 건조된 250 mL 3 목 r.b.f.를 아르곤 분위기 하에 디에틸 에테르 (180 mL) 및 사염화티탄 (디클로로메탄 중 1.0 M) (20.5 mL, 20.5 mmol)으로 충전시켰다. 용액을 $\text{CO}_2(\text{s})$ /아세톤 -78°C 배쓰 중에서 냉각시키고, 메틸 리튬 (디에틸 에테르 중 1.6 M) (12.8 mL, 20.5 mmol)을 내부 온도가 $\leq -50^\circ\text{C}$ 가 되도록 하는 속도로 주사기를 통해 첨가하였다. 생성된 음이온 용액을 -50°C 에서 1시간 동안 교반하고, 이 때 디에틸 에테르 (16 + 4 mL) 중의 2-클로로-5-니트로이소니코틴알데히드 (2.54 g, 13.66 mmol)를 $\leq -50^\circ\text{C}$ 의 내부 온도로 주사기를 통해 첨가하였다. -50°C 에서 추가의 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H_2O (500 mL)에 붓고, 혼합 후 밝은 황색의 두 층이 형성되었다. 디에틸 에테르를 첨가하고 (500 mL), 층을 분리하고, 유기물을 H_2O (250 mL), $\text{NaCl}_{(\text{포화})}$ (250 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에탄올 (2.76 g, 100% 수율)을 수득하였다.

[0175] LCMS (m/z): 203.0 (MH^+); LC R_t = 2.42 min. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.52 (m, 1H), 1.56 (d, $J=9.0$, 3H).

[0176] 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에타논의 합성

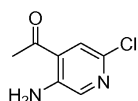


[0177]

[0178] 디클로로메탄 (0.1 M) 중의 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에탄올 (1.0 당량)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난 (1.8 당량)을 첨가하고, 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (800 mL)에 붓고, 1:1 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3(\text{포화})$ (4x), $\text{NaCl}_{(\text{포화})}$ 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에타논 (96%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0179] LCMS (m/z): 201.0 (MH^+); LC R_t = 2.80 min. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.60 (s, 3H).

[0180] 1-(5-아미노-2-클로로피리딘-4-일)에타논의 합성

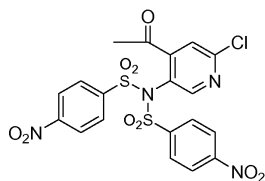


[0181]

[0182] 아세트산 (0.3 M) 중의 1-(2-클로로-5-니트로피리딘-4-일)에타논 (1.0 당량)의 용액에 철 (6.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 4시간 동안 격렬히 교반하고, 이 때 이를 MeOH, 이어서 에틸 아세테이트로 용리하며 셀라이트 패드 (9 cm x 3 인치)를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트와 $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{포화})$ 사이에 분배시켰다. 유기 층을 추가로 $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{포화})$ (3x), $\text{NaCl}_{(\text{포화})}$ 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1-(5-아미노-2-클로로피리딘-4-일)에타논 (87%)을 수득하였다.

[0183] LCMS (m/z): 171.0 (MH^+); LC R_t = 2.20 min. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.60 (s, 3H).

[0184] N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로-N-(4-니트로페닐술포닐)벤젠술포나미드의 합성

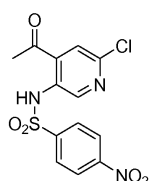


[0185]

[0186] 피리딘 (0.26 M) 중의 1-(5-아미노-2-클로로피리딘-4-일)에탄논 (1.0 당량)의 용액에 4-니트로페닐술포닐클로라이드 (3.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 호박색 용액을 rt에서 18시간 동안 교반하고, 이 때 이를 얼음 상에 부었다. 생성된 고체를 여과하고, H₂O로 행구고, 펌핑하여, N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로-N-(4-니트로페닐술포닐)벤젠술포나미드 (88%)를 수득하였다.

[0187] LC R_t = 4.77 min.

[0188] N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로벤젠술포나미드의 합성

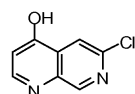


[0189]

[0190] 2:1 THF/MeOH (0.05 M) 중의 N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로-N-(4-니트로페닐술포닐)벤젠술포나미드 (1.0 당량)의 용액에 1 M LiOH(aq.) (3.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 보라색 용액을 rt에서 15시간 동안 교반하고, 이 때 1 M HCl (3.1 당량)을 첨가하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 에틸 아세테이트 (700 mL) 및 H₂O (200 mL)를 첨가하였다. 분리에 따라, 유기 상을 NaHCO₃(포화) (200 mL), NaCl(포화) (200 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산과 0.1% AcOH, R_f = 0.6)로 정제하여 N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로벤젠술포나미드 (84%)를 수득하였다.

[0191] LCMS (*m/z*): 356.0(MH⁺); LC R_t = 3.81 min. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 2.60 (s, 3H).

[0192] 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-올의 합성

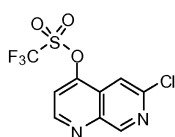


[0193]

[0194] DMF (0.15 M) 중의 N-(4-아세틸-6-클로로피리딘-3-일)-4-니트로벤젠술포나미드 (1.0 당량), 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (4.8 당량) 및 DIEA (4.8 당량)의 용액을 Ar 하에 110℃에서 96시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 티오펜올 (4.9 당량)을 첨가하고, 용액을 rt에서 15시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 실리카 겔 정제 (0-1.5-3-5% MeOH/CH₂Cl₂)에 따라, 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-올을 수득하였다 (55%).

[0195] LC/MS = 180.9/182.9 (M+H), LC = 1.41 min

[0196] 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성



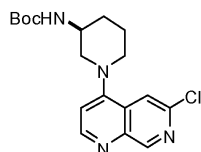
[0197]

[0198] CH₂Cl₂ 중의 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-올 (1.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량), 및 1,1,1-트리플루오로

오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술폰아미드 (1.5 당량)의 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 Na_2CO_3 (포화) 및 NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (10-15% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (65%)를 수득하였다.

[0199] LC/MS = 131.0/315.0 (M+H), LC = 4.86 min.

[0200] (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

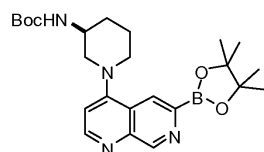


[0201]

[0202] CH_2Cl_2 (0.3 M) 중의 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.0 당량), (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량) 및 DIEA (1.5 당량)의 용액을 rt에서 120시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 NaCl (포화)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 용리액)로 정제하여 (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (61%)를 수득하였다.

[0203] LC/MS = 363.2 (M+H), LC = 2.47 min.

[0204] (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

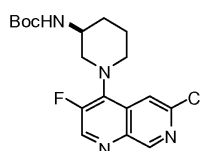


[0205]

[0206] 디옥산 (0.06 M) 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 아세트산칼륨 (3.0 당량), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.0 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.8 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.2 당량)의 용액을 마이크로파에서 135°C에서 20분 동안 가열하였다. 용액을 1 μM HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시키고, 펌핑하여, (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트를 수득하였고, 이를 직접 사용하였다.

[0207] LC/MS = 373.1 (상용하는 HetB(OH)₂의 M+H).

[0208] (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-3-플루오로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

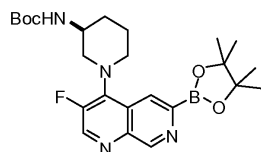


[0209]

[0210] 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (1.0 당량)를 MeCN (0.14 M) 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, Na_2CO_3 (포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (25-50-100% EtOAc/헥산 w/o.1% DIEA 용리액)로 정제하여 (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-3-플루오로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (15%)를 수득하였고, 또한 (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (55%)를 회수하였다.

[0211] LCMS (m/z): 381.1/383.0 (MH^+); LC R_t = 4.20 min.

[0212] (S)-tert-부틸 1-(3-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

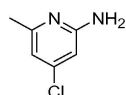


[0213]

[0214] 디옥산 (0.12 M) 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-클로로-3-플루오로-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 아세트산칼륨 (3.0 당량), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.0 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.8 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.2 당량)의 용액을 마이크로파에서 135℃에서 2x15분 동안 가열하였다. 용액을 1 μ M HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시키고, 펌핑하여, (S)-tert-부틸 1-(3-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트를 수득하였고, 이를 직접 사용하였다.

[0215] LC/MS = 391.2 (상용하는 HetB(OH)₂의 M+H), LC = 2.64 min.

[0216] 4-클로로-6-메틸피리딘-2-아민의 합성

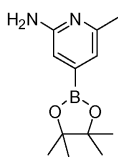


[0217]

[0218] 디옥산의 10% 수용액 (0.1 M)에 4,6-디클로로피리딘-2-아민 (1.0 당량), 트리메틸보록신 (1.5 당량), $Pd(PPh_3)_4$ (0.10 당량) 및 K_2CO_3 (3.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 오일조에서 18시간 동안 120℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고 (모든 출발 물질이 소비되지는 않았음), EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 5% MeOH/DCM으로 용리하는 SiO_2 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-6-메틸피리딘-2-아민을 회백 색 고체로서 23% 수율로 수득하였다.

[0219] LCMS (m/z): 143 (MH^+); LC R_t = 1.11 min.

[0220] 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민의 합성

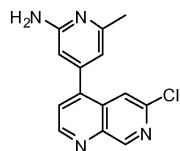


[0221]

[0222] 디옥산 (0.12 M) 중의 4-클로로-6-메틸피리딘-2-아민 (1.0 당량), 아세트산칼륨 (3.0 당량), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.0 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.075 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.05 당량)의 용액을 마이크로파에서 120℃에서 2x15분 동안 가열하였다. 용액을 1 μ M HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시켰다. DME를 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, CH_2Cl_2 로 행구었다. 합한 여과물을 농축시키고, 펌핑하여, 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 수득하였고, 이를 직접 사용하였다.

[0223] LC/MS = 153.0 (상용하는 HetB(OH)₂의 M+H), LC = 0.35 min.

[0224] 4-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민의 합성

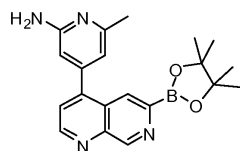


[0225]

[0226] 3:1 DME/2 M Na_2CO_3 중의 6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.0 당량), 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (1.0 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.1 당량)의 용액을 마이크로파에서 100°C 에서 15분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (2-4% MeOH/ CH_2Cl_2 w/0.1% DIEA 용리액)로 정제하여, tert-부틸 4-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민 (17%)을 수득하였다.

[0227] LC/MS = 271.0 (M+H), LC = 1.81 min.

[0228] 6-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피리딘-2-아민의 합성

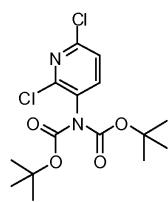


[0229]

[0230] 디옥산 (0.06 M) 중의 tert-부틸 4-(6-클로로-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-일카르바메이트 (1.0 당량), 아세트산칼륨 (3.0 당량), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.0 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.8 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.2 당량)의 용액을 마이크로파에서 135°C 에서 2x20분 동안 가열하였다. 용액을 1 μM HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시키고, 펌핑하여, 6-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피리딘-2-아민을 수득하였고, 이를 직접 사용하였다.

[0231] LC/MS = 281.1 (상용하는 $\text{HetB}(\text{OH})_2$ 의 M+H), LC = 1.09 min.

[0232] 2,6 디클로로-3N-(비스Boc아미노)피리딘의 합성

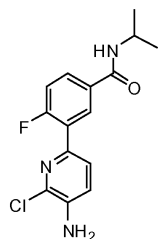


[0233]

[0234] CH_2Cl_2 (0.15 M) 중의 3-아미노-2,6-디클로로피리딘 (1.0 당량), di-tert-부틸 디카르보네이트 (2.2 당량) 및 DMAP (0.2 당량)의 용액을 16시간 동안 교반하였다. 실리카 겔을 첨가하고, 농축 및 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 용리액)에 의한 정제에 따라, 2,6 디클로로-3N-(비스Boc아미노)피리딘을 수득하였다 (83%).

[0235] LC/MS = 363.1 (M+H), LC = 4.92 min.

[0236] 3-(5-아미노-6-클로로피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드의 합성



[0237]

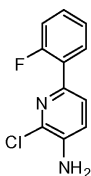
[0238] 3:1 DME/2 M Na_2CO_3 중의 2,6-디클로로-3N-(비스Boc아미노)피리딘 (1.0 당량), 2-플루오로-5-(이소프로필카르바모일)페닐보론산 (1.0 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05 당량)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (30-35% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 비스Boc 스즈끼 생성물을 수득하였다. Boc 보호된 물질을 25% TFA/ CH_2Cl_2 로 2시간 동안 처리하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, Na_2CO_3 (포화) 및 NaCl (포화)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 3-(5-아미노-6-클로로피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드 (60%)를 수득하였다.

[0239]

LC/MS = 308.1 (M+H), LC = 3.15 min.

[0240]

2-클로로-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민의 합성



[0241]

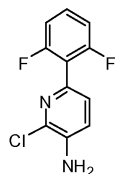
[0242] 3:1 DME/2 M Na_2CO_3 중의 2,6-디클로로-3N-(비스Boc아미노)피리딘 (1.0 당량), 2-플루오로페닐보론산 (1.0 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05 당량)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 비스Boc 스즈끼 생성물을 수득하였다. Boc 보호된 물질을 25% TFA/ CH_2Cl_2 로 2시간 동안 처리하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, Na_2CO_3 (포화) 및 NaCl (포화)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 2-클로로-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민 (57%)을 수득하였다.

[0243]

LC/MS = 223.0 (M+H), LC = 3.69 min.

[0244]

2-클로로-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민의 합성



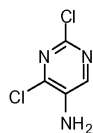
[0245]

[0246] 3:1 DME/2 M Na_2CO_3 중의 2,6-디클로로-3N-(비스Boc아미노)피리딘 (1.0 당량), 2,6-디플루오로페닐보론산 (1.0 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05 당량)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10-20% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 비스Boc 스즈끼 생성물을 수득하였다. Boc

보호된 물질을 25% TFA/CH₂Cl₂로 2시간 동안 처리하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, Na₂CO₃(포화) 및 NaCl(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 2-클로로-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민 (15%)을 수득하였다.

[0247] LC/MS = 241.0 (M+H), LC = 3.28 min.

[0248] 2,4-디클로로피리미딘-5-아민의 합성

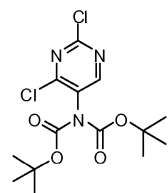


[0249]

[0250] 0.4 M 농도의, 아세트산 중의 2,4-디클로로-5-니트로-피리미딘 (1.0 당량) 및 철 (6.0 당량)의 불균질 용액을 14시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 혼합물을 MeOH로 용리하며 셀라이트 패드로 통과시켰다. 진공 하에 휘발성 물질을 제거함에 따라, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, Na₂CO₃(포화), NaCl(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 2,4-디클로로피리미딘-5-아민 (80%)을 수득하였다.

[0251] LCMS (m/z): 157.0 (MH⁺); LC R_t = 1.85 min.

[0252] 2,4-디클로로-5N-(비스Boc아미노)피리미딘의 합성

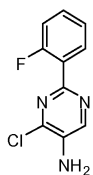


[0253]

[0254] CH₂Cl₂ (0.15 M) 중의 5-아미노-2,4-디클로로피리미딘 (1.0 당량), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.2 당량) 및 DMAP (0.2 당량)의 용액을 16시간 동안 교반하였다. 실리카 겔을 첨가하고, 농축 및 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 용리액)에 의한 정제에 따라, 2,4-디클로로-5N-(비스Boc아미노)피리미딘을 수득하였다 (48%).

[0255] LC/MS = 364.1 (M+H), LC = 4.87 min.

[0256] 4-클로로-2-(2-플루오로페닐)피리미딘-5-아민의 합성

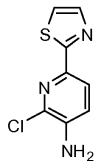


[0257]

[0258] 3:1 DME/2 M Na₂CO₃ 중의 2,4-디클로로-5N-(비스Boc아미노)피리미딘 (1.0 당량), 2-플루오로페닐보론산 (1.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.05 당량)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na₂CO₃(포화) 사이에 분배시키고, NaCl(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 비스Boc 스즈끼 생성물을 수득하였다. Boc 보호된 물질을 25% TFA/CH₂Cl₂로 2시간 동안 처리하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, Na₂CO₃(포화) 및 NaCl(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 4-클로로-2-(2-플루오로페닐)피리미딘-5-아민 (68%)을 수득하였다.

[0259] LC/MS = 224.0 (M+H), LC = 2.71 min.

[0260] 2-클로로-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민의 합성



[0261]

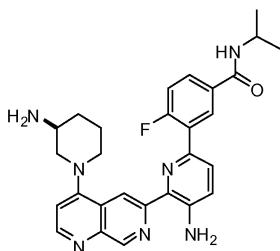
[0262] THF 중의 2,6-디클로로-3N-(비스Boc아미노)피리딘 (1.0 당량), 2-티아졸릴-아연브로마이드 (3.5 당량), 및 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.10 당량)의 용액을 70℃에서 15분 동안 마이크로파 처리하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 행구고, 진공 하에 건고상태로 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, Boc 보호된 생성물 (39%)을 수득하였다. Boc 보호된 물질을 25% TFA/CH₂Cl₂로 2시간 동안 처리하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, Na₂CO₃(포화) 및 NaCl(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 2-클로로-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민을 수득하였다.

[0263] LCMS (*m/z*): 212.1 (MH⁺); LC R_t = 2.70 min.

[0264] 방법 1

[0265] 실시예 10

[0266] (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드의 합성



[0267]

[0268] 3:1 DME/2 M Na₂CO₃ 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 3-(5-아미노-6-클로로피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드 (1.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.2 당량)의 용액을 120℃에서 20시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na₂CO₃(포화) 사이에 분배시키고, NaCl(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, RP HPLC로 정제하였다. 동결건조에 따라, Boc기를 25% TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 탈보호하고, 농축시키고, RP-HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, (S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드 (21%)를 수득하였다.

[0269] LC/MS = 500.3 (M+H), LC = 2.36 min.

[0270] 상기 방법 1의 절차를 이용하여 하기 표 1에 나타난 화합물을 제조하였다:

표 1

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
1	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민	422.1	2.35
2	<p>키랄</p>	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)-피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	518.2	2.82
3		4-(6-(3-아미노-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민	441.1	2.60

[0271]

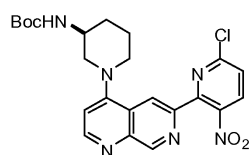
실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
4		3-(5-아미노-6-(4-(2-아미노-6-메틸피리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	508.2	2.57
5	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민	404.1	1.81
6	<p>키랄</p>	(S)-4-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-2-(2-플루오로페닐)-피리미딘-5-아민	416.2	1.87
7	<p>키랄</p>	(R)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-피리딘-3-아민	433.2	2.17

[0272]

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
8	<p>키랄</p>	(R)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	500.3	2.24
9	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-피리딘-3-아민	433.2	2.17
10	<p>키랄</p>	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	500.3	2.24
11	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민	415.2	2.16

[0273]

[0274] (S)-tert-부틸 1-(6-(6-클로로-3-니트로피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성



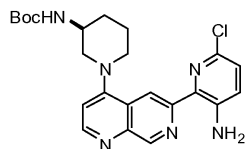
[0275]

[0276] 3:1 DME/2 M Na₂CO₃ 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 2,6 디클로로 3-니트로피리딘 (1.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.15 당량)의 용액을 마이크로파에서 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na₂CO₃(포화) 사이에 분배시키고, NaCl(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (75% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, (S)-tert-부틸 1-(6-(6-클로로-3-니트로피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (20%)를 수득하였다.

[0277]

LC/MS = 485.1 (M+H), LC = 3.17 min.

[0278] (S)-tert-부틸 1-(6-(3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성



[0279]

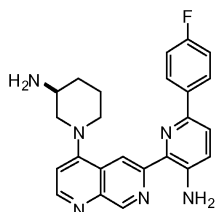
[0280] 0.4 M 농도의, 아세트산 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(6-클로로-3-니트로피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량) 및 철 (6.0 당량)의 불균질 용액을 14시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 혼합물을 MeOH로 용리하며 셀라이트 패드로 통과시켰다. 진공 하에 휘발성 물질을 제거함에 따라, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, Na_2CO_3 (포화), NaCl (포화)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, (S)-tert-부틸 1-(6-(3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (77%)를 수득하였다.

[0281] LCMS (m/z): 455.2 (MH^+); LC R_t = 3.10 min.

[0282] 방법 2

[0283] 실시예 19

[0284] (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민의 합성



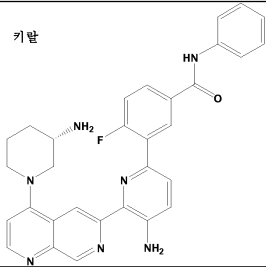
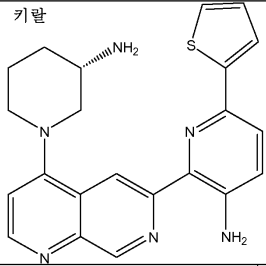
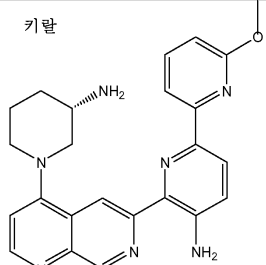
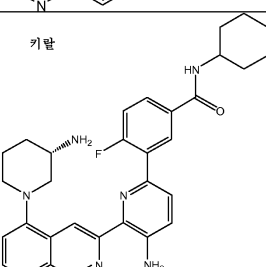
[0285]

[0286] 3:1 DME/2 M Na_2CO_3 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(3-아미노-6-클로로피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 4-플루오로페닐보론산 (3.0 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.15 당량)의 용액을 마이크로파에서 120°C에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, RP HPLC로 정제하였다. 동결건조에 따라, Boc기를 25% TFA/ CH_2Cl_2 로 처리하여 탈보호하고, 농축시키고, RP-HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, (S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민 (61%)을 수득하였다.

[0287] LC/MS = 415.2 ($\text{M}+\text{H}$), LC = 2.32 min.

[0288] 상기 방법 2의 절차를 이용하여 하기 표 2에 나타난 화합물을 제조하였다:

표 2

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
12	<p>키랄</p> 	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노페닐리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-페닐벤즈아미드	534.3	2.50
13	<p>키랄</p> 	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티오펜-2-일)피리딘-3-아민	403.2	2.09
14	<p>키랄</p> 	(S)-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6'-메톡시-2,2'-비피리딘-5-아민	428.2	2.00
15	<p>키랄</p> 	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-N-시클로헥실-4-플루오로벤즈아미드	540.3	2.70

[0289]

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
16	<p>키랄</p>	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드	486.3	2.18
17	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-아민	433.2	2.43
18	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,3-디플루오로페닐)피리딘-3-아민	433.2	2.46
19	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민	415.2	2.32

[0290]

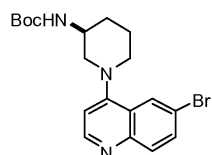
실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
20	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-페닐피리딘-3-아민	397.2	2.22
21	<p>키랄</p>	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)벤젠술폰아미드	476.2	1.92
22	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(3-(메틸술폰)페닐)피리딘-3-아민	475.2	2.07
23	<p>키랄</p>	(S)-4-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)벤젠술폰아미드	476.2	1.87

[0291]

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
24	<p>키랄</p>	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-(메틸술포닐)페닐)피리딘-3-아민	475.2	2.05

[0292]

[0293] (S)-tert-부틸 1-(6-브로모퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

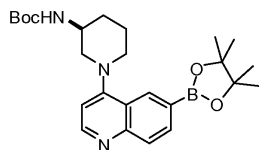


[0294]

[0295] NMP (0.1 M) 중의 6-브로모-4-클로로퀴놀린 (1.0 당량), (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량) 및 DIEA (1.5 당량)의 용액을 140℃에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각시킴에 따라 용액을 얼음 상에 붓고, 용액에 따라 고체를 여과하고, H₂O로 행구고, 펄핑하여, (S)-tert-부틸 1-(6-브로모퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트를 수득하였다.

[0296] LC/MS = 406.0/408.0 (M+H), LC = 2.85 min.

[0297] (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

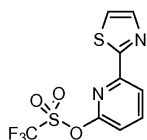


[0298]

[0299] 디옥산 (0.05 M) 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-브로모퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 아세트산 칼륨 (3.0 당량), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.0 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.2 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 당량)의 용액을 마이크로파에서 135℃에서 20분 동안 가열하였다. 용액을 1 μM HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시키고, 펌핑하여, (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트를 수득하였고, 이를 직접 사용하였다.

[0300] LC/MS = 372.1 (상용하는 $\text{HetB}(\text{OH})_2$ 의 M+H), LC = 2.26 min.

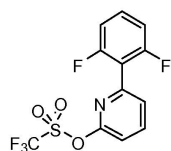
[0301] 6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성



[0302]

[0303] THF (0.1 M) 중의 2-브로모-6-메톡시피리딘 (1.0 당량), THF 중 0.5 M 2-티아졸-아연브로마이드 (2 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.2 당량)의 용액을 마이크로파에서 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 2-(6-메톡시피리딘-2-일)티아졸 (73%)을 수득하였다. 물질을 100℃에서 72시간 동안 3:1:0.25 비율의 디옥산/ H_2O / HCl (농축)로 처리하였다. 진공 하에 휘발성 물질을 제거함에 따라, CH_2Cl_2 중의 조 히드록실피리딘 (1.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량), 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (1.5 당량)의 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 Na_2CO_3 (포화) 및 NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다.

[0304] 6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성



[0305]

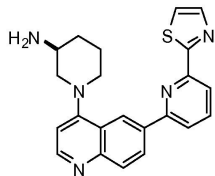
[0306] 3:1 DME/2 M Na_2CO_3 중의 2-브로모-6-메톡시피리딘 (1.0 당량), 2,6 디플루오로페닐보론산 (2 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.05 당량)의 용액을 110℃에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시키고, NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (10-20% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 스즈끼 생성물을 수득하였다. 물질을 100℃에서 72시간 동안 3:1:0.25 비율의 디옥산/ H_2O / HCl (농축)로 처리하였다. 진공 하에 휘발성 물질을 제거함에 따라, CH_2Cl_2 중의 조 히드록실피리딘 (1.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량), 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (1.5 당량)의 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc와 Na_2CO_3 (포화) 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 Na_2CO_3 (포화) 및 NaCl (포화)로 추가로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시

키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다.

[0307] 방법 3

[0308] 실시예 27

[0309] (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민의 합성



[0310]

[0311] 3:1 DME/2 M Na₂CO₃ 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.15 당량)의 용액을 마이크로파에서 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 Na₂CO₃(포화) 사이에 분배시키고, NaCl(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, RP HPLC로 정제하였다. 동결건조에 따라, Boc기를 25% TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 탈보호하고, 농축시키고, RP-HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, (S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민 (40%)을 수득하였다.

[0312] LC/MS = 388.1(M+H), LC = 2.02 min.

[0313] 상기 방법 3의 절차를 이용하여 하기 표 3에 나타난 화합물을 제조하였다:

표 3

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
25		(S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-아민	389.1	1.92
26		(S)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	417.1	2.32
27		(S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	388.1	2.02

[0314]

[0315] 4-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘의 합성

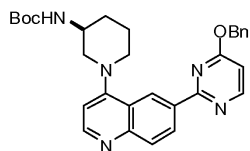


[0316]

[0317] 250 mL THF 중의 수소화나트륨 (광유 중 60%) (1.5 당량)의 냉각된 (1 내지 2℃) 현탁액에 벤질 알콜 (1.0 당량)을 적가하고, 혼합물을 N₂ 하에 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 현탁액을 또한 1 내지 2℃ (내부 온도 계)에서 THF 중의 2,4-디클로로피리미딘 (1.5 당량)의 용액에 조금씩 나누어 (주사기를 통해, 1시간에 걸쳐) 첨가하였다. 생성된 혼합물 (0.06 M)을 <2℃의 온도에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 NH₄Cl (포화)로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 분리에 따라, 유기 층을 NaCl (포화)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/DCM 용리액)로 정제하여, 4-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (24%)을 수득하였다.

[0318] LC/MS = 221.0 (M+H), LC = 3.93 min.

[0319] (S)-tert-부틸 1-(6-(4-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

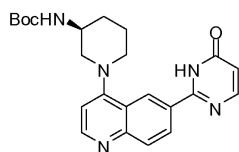


[0320]

[0321] 20 mL 마이크로파 바이알 내의 (S)-tert-부틸 1-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 4-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (2.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.15 당량)의 혼합물에 DME 및 2 M Na₂CO₃을 첨가하였다 (1.0 M). 바이알을 마이크로파 내에서 20분 동안 125℃로 처리하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 NaCl (포화)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여, (S)-tert-부틸 1-(6-(4-(벤질옥시)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (88%)를 수득하였다.

[0322] LC/MS = 512.1 (M+H), LC = 3.40 min.

[0323] (S)-tert-부틸 1-(6-(6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

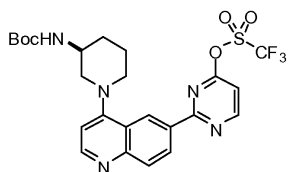


[0324]

[0325] 4:1 EtOH/EtOAc (0.6 M) 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(4-(벤질옥시)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (0.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 불균질 용액을 수소 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 용리하며 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, (S)-tert-부틸 1-(6-(6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (87%)를 수득하였다.

[0326] LCMS (m/z): 422.1 (MH⁺); LC R_t = 2.14 min.

[0327] (S)-2-(4-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성



[0328]

[0329]

CH_2Cl_2 (0.13 M) 중의 (S)-tert-부틸 1-(6-(6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (1.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량), 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (1.5 당량)의 용액을 마이크로파 내에서 3x20분 동안 105℃로 처리하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (80% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, (S)-2-(4-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (50%)를 수득하였다.

[0330]

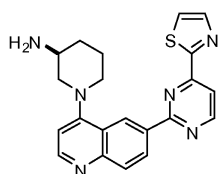
LC/MS = 554.1 (M+H), LC = 3.62 min.

[0331]

실시예 28

[0332]

(S)-1-(6-(4-(티아졸-2-일)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민의 합성



[0333]

[0334]

THF (10 당량) 중의 0.5 M 2-티아졸-아연브로마이드 용액을 마이크로파 바이알 내에서 (S)-2-(4-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.0 당량) (0.045 M) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.2 당량)에 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 내에서 10분 동안 100℃로 처리하고, EtOAc로 용리하며 1 μm PTFE HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시켰다. 생성된 (S)-tert-부틸 1-(6-(4-(티아졸-2-일)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일카르바메이트를 25% TFA/DCM (0.011 M) 중에 용해시키고, 2시간 동안 유지하고, 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여, (S)-1-(6-(4-(티아졸-2-일)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민 (100%)을 수득하였다.

[0335]

LC/MS = 389.2 (M+H), LC = 1.97 min.

[0336]

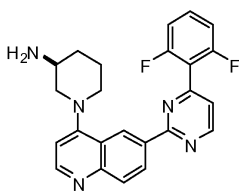
방법 4

[0337]

실시예 29

[0338]

(S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민의 합성



[0339]

[0340]

DME 중의 (S)-2-(4-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)피리미딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.0 당량)의 용액에 2,6-디플루오로보론산 (3.0 당량), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0.2 당량) 및 2 M Na_2CO_3 (0.03 M)을 마이크로파 바이알 내에서 첨가하고, 이어서 이를 마이크로파 내에서 15분 동안 120℃로 처리하였다. 생성된 유기 층을 분리하고, 농축시키고, 25% TFA/DCM (0.023 M)에 용해시켰다. 약 1시간 동안 유지한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여, (S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민 (100%)을 수득하였다.

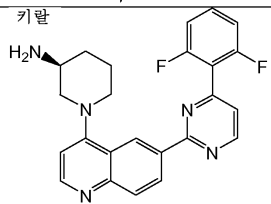
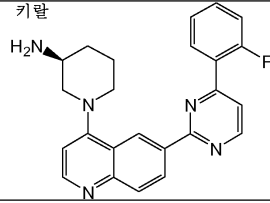
[0341]

LC/MS = 418.2 (M+H), LC = 2.21 min.

[0342]

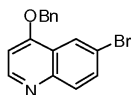
상기 방법 4의 절차를 이용하여 하기 표 4에 나타난 화합물을 제조하였다:

표 4

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
29		(S)-1-(6-(4-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	418.2	2.21
30		(S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	400.2	2.30

[0343]

[0344] 4-(벤질옥시)-6-브로모퀴놀린의 합성

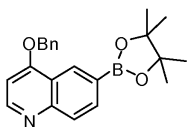


[0345]

[0346] DMF (0.5 M) 중의 광유 중 60% NaH (1.75 당량)의 용액에 벤질 알콜 (2.5 당량)을 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, 6-브로모-4-클로로퀴놀린 (1.0 당량)을 첨가하고, 용액을 마이크로파에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 H₂O (3x), NaCl(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 헥산으로 연화처리(trituration)하여, 4-(벤질옥시)-6-브로모퀴놀린 (73%)을 수득하였다.

[0347] LC/MS = 314.0/315.9 (M+H), LC = 2.89 min.

[0348] 4-(벤질옥시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린의 합성

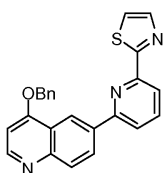


[0349]

[0350] 디옥산 (0.05 M) 중의 4-(벤질옥시)-6-브로모퀴놀린 (1.0 당량), 아세트산칼륨 (3.0 당량), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.0 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.2 당량) 및 Pd₂(dba)₃ (0.05 당량)의 용액을 마이크로파에서 135℃에서 20분 동안 가열하였다. 용액을 1 μM HPLC 필터를 통해 여과하고, 농축시키고, 펌핑하여, 4-(벤질옥시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린을 수득하였고, 이를 직접 사용하였다.

[0351] LC/MS = 362.0/279.9 (생성물 & 상용하는 HetB(OH)₂의 M+H), LC = 3.39 min 및 2.11 min (상용하는 Het(B(OH)₂에 대해).

[0352] 2-(6-(4-(벤질옥시)퀴놀린-6-일)피리딘-2-일)티아졸의 합성



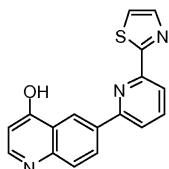
[0353]

[0354] 3:1 DME/2 M Na₂CO₃ 중의 4-(벤질옥시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린 (1.0 당량), 6-

(티아졸-2-일)피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.1 당량)의 용액을 마이크로파에서 120℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 NaCl_(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 용리액)로 정제하여, 2-(6-(4-(벤질옥시)퀴놀린-6-일)피리딘-2-일)티아졸 (39%)을 수득하였다.

[0355] LC/MS = 396.0 (M+H), LC = 3.34 min.

[0356] 6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-올의 합성

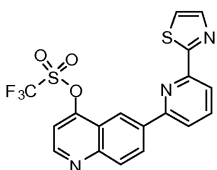


[0357]

[0358] 0.1 M 농도의, 1:1 EtOH/EtOAc 중의 2-(6-(4-(벤질옥시)퀴놀린-6-일)피리딘-2-일)티아졸 (1.0 당량)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 불균질 용액을 수소 분위기 하에 배치하고, 72시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 EtOAc로 용리하며 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-올 (88%)을 수득하였다.

[0359] LCMS (*m/z*): 305.9 (MH⁺); LC R_t = 2.57 min.

[0360] 6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성

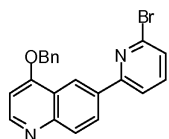


[0361]

[0362] NMP (0.23 M) 중의 6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-올 (1.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량), 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (1.5 당량)의 용액을 72시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc와 Na₂CO_{3(포화)} 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 Na₂CO_{3(포화)} 및 NaCl_(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (47%)를 수득하였다.

[0363] LC/MS = 437.9 (M+H), LC = 4.91 min.

[0364] 4-(벤질옥시)-6-(6-브로모피리딘-2-일)퀴놀린의 합성

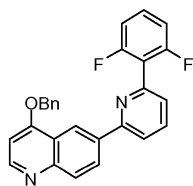


[0365]

[0366] 3:1 DME/2 M Na₂CO₃ 중의 4-(벤질옥시)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린 (1.0 당량), 2,6 디브로모피리딘 (1.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0.1 당량)의 용액을 마이크로파에서 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 NaCl_(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (70-90 EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 4-(벤질옥시)-6-(6-브로모피리딘-2-일)퀴놀린 (36%)을 수득하였다.

[0367] LC/MS = 391.1/393.1 (M+H), LC = 3.36 min.

[0368] 4-(벤질옥시)-6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린의 합성

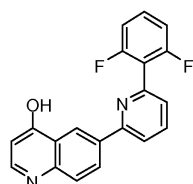


[0369]

[0370] 1:1 톨루엔/에탄올 중의 4-(벤질옥시)-6-(6-브로모피리딘-2-일)퀴놀린 (1.0 당량), 2,6 디플루오로페닐보론산 (3.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (3.0 당량) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.1 당량)의 용액을 마이크로파에서 120℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각에 따라, 용액을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 NaCl(포화)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (60-75 EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 4-(벤질옥시)-6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린 (74%)을 수득하였다.

[0371] LC/MS = 425.1 (M+H), LC = 3.59 min.

[0372] 6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-올의 합성

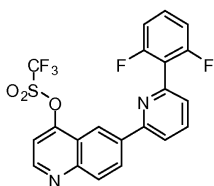


[0373]

[0374] 0.1 M 농도의, 1:1 EtOH/EtOAc 중의 4-(벤질옥시)-6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린 (1.0 당량)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 불균질 용액을 수소 분위기 하에 배치하고, 72시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 EtOAc로 용리하며 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-올 (70%)을 수득하였다.

[0375] LCMS (*m/z*): 335.0 (MH⁺); LC R_t = 3.09 min.

[0376] 6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-퀴놀린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성

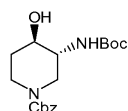


[0377]

[0378] NMP (0.23 M) 중의 6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-올 (1.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량), 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (1.5 당량)의 용액을 72시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc와 Na₂CO₃(포화) 사이에 분배시켰다. 분리에 따라, 유기 층을 Na₂CO₃(포화) 및 NaCl(포화)로 추가로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (25-35% EtOAc/헥산 용리액)로 정제하여, 6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (72%)를 수득하였다.

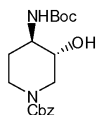
[0379] LC/MS = 467.0 (M+H), LC = 5.13 min.

[0380] 트랜스 (+/-)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[0381]

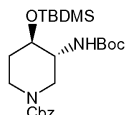
[0382] 트랜스 (+/-)-벤질 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[0383]

[0384] 밀봉된 강철 bombe 내의 포화 수산화암모늄 수용액 및 에탄올 (1:1, 0.05 M 용액) 중의 (+/-) 벤질 7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (1.0 당량)의 용액을 70℃로 5시간 동안 가열하였다. N₂ 기체 스트림에 의해 모든 휘발성 물질을 제거한 후, 후처리를 위해 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 조 위치이성질체 혼합물, 벤질 3-아미노-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 및 벤질 4-아미노-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 디클로로메탄 (0.1 M 용액) 중의 Boc₂O (1.0 당량) 및 트리에틸아민 (1.0 당량)과 반응시켰다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 극성 (+/-)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 및 비극성 (+/-)-벤질 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% 내지 40% EtOAc, 각각 28%, 51%)에 의해 수득하였다. LCMS (*m/z*): 351.1 (MH⁺), R_t = 0.81 min, LCMS (*m/z*): 351.1 (MH⁺), R_t = 0.83 min. 거울상이성질체적으로 순수한 (3S,4S)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 키랄 HPLC (분석용으로, R_t = 각각 6.8분 및 9.1분; n-헵탄:에탄올 = 70:30 (v:v), 키랄팩(Chiralpak) AD-H prep 250X4.6 mm, 1 mL/분. 정제 분리용으로, n-헵탄:에탄올 = 80:20 (v:v), 키랄팩 AS 50 x 500 mm, 90 mL/분)로 분리하였다.

[0385] (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

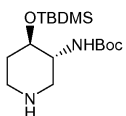


[0386]

[0387] 디클로로메탄 (0.1 M 용액) 중의 (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 당량)의 용액에 이미다졸 (1.1 당량), DMAP (0.1 당량), 및 TBDMSCl (1.1 당량)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 후처리한 후, 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% 내지 20% EtOAc)로 정제하여, (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (76%)를 수득하였다.

[0388] LCMS (*m/z*): 365.2 [(M-Boc)H⁺]; LC R_t = 6.05 min.

[0389] tert-부틸 (3R,4R)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

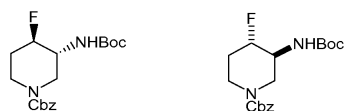


[0390]

[0391] 0.1 M 농도의, 1:1 EtOH/EtOAc 중의 (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 당량)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 불균질 용액을 수소 분위기 하에 배치하고, 72시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 EtOAc로 용리하며 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, tert-부틸 (3R,4R)-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피페리딘-3-일카르바메이트 (99%)를 수득하였다.

[0392] LCMS (*m/z*): 331.3 (MH⁺).

[0393] (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3S,4S)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



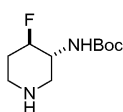
[0394]

[0395]

디클로로메탄 (0.3 M 용액) 중의 (+/-)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 당량)의 용액에 DAST를 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 천천히 실온으로 가운시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭시킨 후, 후처리를 위해 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. (+/-)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc, 40%)에 의해 수득하였다. LCMS (m/z): 253.1[(M-Boc)H⁺]; LC R_t = 4.08 min. 거울상이성질체적으로 순수한 (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3S,4S)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 키랄 HPLC (분석용으로, R_t = 각각 9.4분 및 12.6분; n-헵탄:이소프로판올 = 90:10 (v:v), 키랄팩 AS 250 x 4.6 mm, 1 mL/분. 정제 분리용으로, n-헵탄:이소프로판올 = 90:10 (v:v), 키랄팩 AS 50 x 500 mm, 90 mL/분)로 분리하였다.

[0396]

tert-부틸 (3R,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트의 합성



[0397]

[0398]

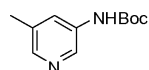
0.1 M 농도의, 1:1 EtOH/EtOAc 중의 (3R,4R)-벤질 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 당량)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (0.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 불균질 용액을 수소 분위기 하에 배치하고, 72시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 EtOAc로 용리하며 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, tert-부틸 (3R,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트 (93%)를 수득하였다.

[0399]

LCMS (m/z): 219.2 (MH⁺), LC R_t = 0.45 min.

[0400]

tert-부틸 5-메틸피리딘-3-일카르바메이트의 합성



[0401]

[0402]

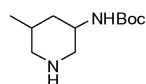
THF (0.5 M) 중의 5-메틸피리딘-3-아민 (1.0 당량)의 용액에 r.t.에서 THF 중의 1 M 나트륨 비스(트리메틸실릴아미드) (2.2 당량)를 첨가하고, 15분 동안 교반한 후, THF 중의 디-tert-부틸디카르보네이트 (1.05 당량)를 첨가하였다. 반응물을 r.t에서 밤새 교반하고, 농축시켰다. 농축물을 0.2 M HCl (60 mL) 및 EtOAc로 처리하고, 유기 층을 추출하고, NaHCO₃(포화) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (40% EtOAc : 헥산)를 이용하여 정제하여 생성물 tert-부틸 5-메틸피리딘-3-일카르바메이트 (88%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0403]

LCMS (m/z): 209.1 (MH⁺); LC R_t = 1.94 min. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.20(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.86(s, 1H), 6.53(s, 1H), 2.33(s, 3H), 1.53(s, 9H).

[0404]

시스-(+/-)-tert-부틸 5-메틸피리딘-3-일카르바메이트의 합성



[0405]

[0406]

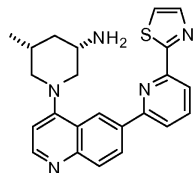
수소화 강철 볼베 내에서, 빙초산 (50 mL) 중의 5-메틸피리딘-3-일카르바메이트 (3 g, 14 mmol)의 용액에 5% 황성 탄소상 로듐 (0.5 g) 및 산화백금(IV) (0.5 g)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 200 psi 및 70℃에서 48 시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜, 시스-(+/-)-tert-부틸 5-메틸피리딘-3-일카르바메이트를 수득하였다.

[0407] LCMS (m/z): 215.1 (MH^+).

[0408] 방법 5

[0409] 실시예 31

[0410] (3S,5R)-5-메틸-1-(6-(6-(티아졸-2-일)-피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민의 합성



[0411]

[0412] i-PrOH 중의 tert-부틸 (3S,5R)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트 (1.5 당량) 및 6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.0 당량) 및 DIEA (2.0 당량)의 용액을 마이크로파에서 150℃에서 (5x20분) 가열하였다. 냉각에 따라, 물질을 RP-HPLC로 직접 정제하였다. 동결건조에 따라, Boc기를 25% TFA/ CH_2Cl_2 로 처리하여 탈보호하고, 농축시키고, RP-HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, (3S,5R)-5-메틸-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민 (51%)을 수득하였다.

[0413] LC/MS = 402.0 ($M+H$), LC = 2.16 min.

[0414] 상기 방법 5의 절차를 이용하여 하기 표 5에 나타낸 화합물을 제조하였다:

표 5

실시예 번호	구조	화합물 명칭	MH+	LC Rt
32		(3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-4-플루오로피페리딘-3-아민	435.3	2.34
33		(3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	406.2	2.04
34		(3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민	431.3	2.48
35		(3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올	433.2	2.23
36		(3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올	404.2	1.96

[0415]

[0416] 실시예 37

[0417] Pim1 ATP 고갈 검정

[0418] PIM1의 활성을 루시페라제-루시페린 기질의 ATP 검출 시약을 사용하여 측정하여, 키나제-촉매화된 포스포릴의 펩티드 기질로의 전달로부터 초래되는 ATP 고갈을 정량화하였다. 시험하고자 하는 화합물을 100% DMSO에 용해시키고, 백색 384-웰 플레이트에 웰 당 0.5 μ l로 직접 분배하였다. 반응을 개시하기 위해, 분석 완충액 (50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0.05% BSA) 중 10 μ l의 5 nM Pim1 키나제 및 80 μ M BAD 펩티드 (RSRHSSYPAGT-OH)를 각 웰에 첨가하였다. 15분 후, 분석 완충액 중 40 μ M ATP 10 μ l를 첨가하였다. 최종 분석 농도는 2.5 nM PIM1, 20 μ M ATP, 40 μ M BAD 펩티드 및 2.5% DMSO였다. 대략 50%의 ATP가 고갈될 때까지 반응을 수행하고, 이어서 20 μ l 키나제글로 플러스(KinaseGlo Plus) (프로메가 코퍼레이션(Promega Corporation)) 용액을 첨가하여 중단시켰다. 중단된 반응물을 10분 동안 인큐베이션하고, 남아있는 ATP를 빅터 (Victor)2 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에서 발광을 통해 검출하였다. 상기 실시예의 화합물을 Pim1 ATP 고갈 검정에 의해 시험하여, 하기 실시예 41에 나타난 바와 같은 IC_{50} 값을 나타낸다는 것을 확인하였다. IC_{50} (최대 억제 농도의 1/2)은 시험관내에서 시험 화합물의 표적의 50% 억제에 필요한 시험 화합물의 농도를 나타낸다.

[0419] 실시예 38

- [0420] Pim2 ATP 고갈 검정
- [0421] PIM2의 활성을 루시페라제-루시페린 기질의 ATP 검출 시약을 사용하여 측정하여, 키나제-촉매화된 포스포릴의 펩티드 기질로의 전달로부터 초래되는 ATP 고갈을 정량화하였다. 시험하고자 하는 화합물을 100% DMSO에 용해 시키고, 백색 384-웰 플레이트에 웰 당 0.5 μ l로 직접 분배하였다. 반응을 개시하기 위해, 분석 완충액 (50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0.05% BSA) 중 10 μ l의 10 nM Pim2 키나제 및 20 μ M BAD 펩티드 (RSRHSSYPAGT-OH)를 각 웰에 첨가하였다. 15분 후, 분석 완충액 중 8 μ M ATP 10 μ l를 첨가하였다. 최종 분석 농도는 5 nM PIM2, 4 μ M ATP, 10 μ M BAD 펩티드 및 2.5% DMSO였다. 대략 50%의 ATP가 고갈될 때까지 반응을 수행하고, 이어서 20 μ l 키나제글로 플러스 (프로메가 코포레이션) 용액을 첨가하여 중단시켰다. 중단된 반응물을 10분 동안 인큐베이션하고, 남아있는 ATP를 빅터2 (퍼킨 엘머) 상에서 발광을 통해 검출하였다. 상기 실시예의 화합물을 Pim2 ATP 고갈 검정에 의해 시험하여, 하기 실시예 41에 나타낸 바와 같은 IC_{50} 값을 나타낸다는 것을 확인하였다.
- [0422] 실시예 39
- [0423] Pim3 ATP 고갈 검정
- [0424] PIM3의 활성을 루시페라제-루시페린 기질의 ATP 검출 시약을 사용하여 측정하여, 키나제-촉매화된 포스포릴의 펩티드 기질로의 전달로부터 초래되는 ATP 고갈을 정량화하였다. 시험하고자 하는 화합물을 100% DMSO에 용해 시키고, 백색 384-웰 플레이트에 웰 당 0.5 μ l로 직접 분배하였다. 반응을 개시하기 위해, 분석 완충액 (50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0.05% BSA) 중 10 μ l의 10 nM Pim3 키나제 및 200 μ M BAD 펩티드 (RSRHSSYPAGT-OH)를 각 웰에 첨가하였다. 15분 후, 분석 완충액 중 80 μ M ATP 10 μ l를 첨가하였다. 최종 분석 농도는 5 nM PIM1, 40 μ M ATP, 100 μ M BAD 펩티드 및 2.5% DMSO였다. 대략 50%의 ATP가 고갈될 때까지 반응을 수행하고, 이어서 20 μ l 키나제글로 플러스 (프로메가 코포레이션) 용액을 첨가하여 중단시켰다. 중단된 반응물을 10분 동안 인큐베이션하고, 남아있는 ATP를 빅터2 (퍼킨 엘머) 상에서 발광을 통해 검출하였다. 상기 실시예의 화합물을 Pim3 ATP 고갈 검정에 의해 시험하여, 하기 실시예 41에 나타낸 바와 같은 IC_{50} 값을 나타낸다는 것을 확인하였다.
- [0425] 실시예 40
- [0426] 세포 증식 검정
- [0427] KMS11 (인간 골수종 세포주)을 10% FBS, 나트륨 피루베이트 및 항생물질로 보충된 IMDM 중에서 배양하였다. 검정 당일에, 세포를 상기 동일한 배지 중에 96 웰 조직 배양 플레이트 내에 바깥쪽 웰은 비워두고 웰 당 2000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. MM1.s (인간 골수종 세포주)를 10% FBS, 나트륨 피루베이트 및 항생물질로 보충된 RPMI1640 중에서 배양하였다. 검정 당일에, 세포를 상기 동일한 배지 중에 96 웰 조직 배양 플레이트 내에 바깥쪽 웰은 비워두고 웰 당 5000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다.
- [0428] DMSO 중에서 공급되는 시험 화합물을 목적한 최종 농도의 500배로 DMSO에 희석한 후, 배양 배지에 최종 농도의 2배로 희석하였다. 동일 부피의 2x 화합물을 96 웰 플레이트 내의 세포에 첨가하고, 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다.
- [0429] 3일 후에 플레이트를 실온으로 평형화시키고, 동일 부피의 셀타이타-글로우 시약(CellTiter-Glow Reagent) (프로메가)을 배양 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠시 동안 교반하고, 발광 신호를 발광분석기로 측정하였다. DMSO만으로 처리된 세포 대 대조군 화합물로 처리된 세포에서 나타난 신호의 억제율(%)을 계산하고, 이를 사용하여 실시예 41에 나타낸 바와 같은 시험 화합물에 대한 EC_{50} 값 (즉, 세포에서 최대 효과의 50%를 얻기 위해 필요한 시험 화합물의 농도)을 측정하였다.
- [0430] 실시예 41
- [0431] 본 발명의 화합물의 IC_{50} 및 EC_{50} 활성
- [0432] 실시예 37 (Pim1 ATP 고갈 검정), 38 (Pim2 ATP 고갈 검정) 및 39 (Pim3 ATP 고갈 검정)의 절차를 이용하여, 상기 실시예의 화합물의 IC_{50} 농도를 하기 표 6에 나타낸 바와 같이 측정하였다.
- [0433] 실시예 40 (세포 증식 검정)의 절차를 이용하여, 상기 실시예의 화합물의 EC_{50} 농도를 KMS11 세포에서 하기 표 6

에 나타난 바와 같이 측정하였다.

표 6

실시예 번호	화합물	IC50 (μM)			EC50 (μM)
		PIM1	PIM2	PIM3	KMS11
1	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민	0.002	0.04	0.007	0.87

[0434]

2	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	0.018	0.258	0.037	
3	4-(6-(3-아미노-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)-6-메틸피리딘-2-아민	0.015	0.809	0.025	
4	3-(5-아미노-6-(4-(2-아미노-6-메틸-피리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	0.024	0.35	0.04	
5	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티아졸-2-일)피리딘-3-아민	0.001	0.009	0.004	0.84
6	(S)-4-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-2-(2-플루오로페닐)피리미딘-5-아민	0.004	0.059	0.003	1.8
7	(R)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민	0.005	0.024	0.007	2.8
8	(R)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	0.016	0.081	0.021	4.5
9	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-3-아민	0.001	0.04	0.006	3.7
10	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드	0.003	0.048	0.013	3.9

[0435]

11	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-아민	0.002	0.059	0.003	5.2
12	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N-페닐벤즈아미드	0.009	0.098	0.021	4.1
13	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(티오펜-2-일)피리딘-3-아민	0.003	0.054	0.004	4.7
14	(S)-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6'-메톡시-2,2'-비피리딘-5-아민	0.006	0.132	0.008	
15	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-N-시클로헥실-4-플루오로벤즈아미드	0.009	0.074	0.022	3.1
16	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)-4-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드	0.01	0.12	0.041	4
17	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-아민	0.004	0.151	0.013	
18	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(2,3-디플루오로페닐)피리딘-3-아민	0.002	0.071	0.004	4.9
19	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민	0.006	0.102	0.007	4
20	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-페닐피리딘-3-아민	0.003	0.062	0.004	4.2

[0436]

21	(S)-3-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술폰아미드	0.002	0.16	0.008	
22	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(3-(메틸술폰닐)페닐)피리딘-3-아민	0.004	0.28	0.01	
23	(S)-4-(5-아미노-6-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)피리딘-2-일)벤젠술폰아미드	0.002	0.034	0.007	7.8
24	(S)-2-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-1,7-나프티리딘-6-일)-6-(4-(메틸술폰닐)페닐)피리딘-3-아민	0.002	0.034	0.007	1.2
25	(S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-4-일)피페리딘-3-아민	0.006	0.06	0.007	0.59
26	(S)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.016	0.331	0.026	
27	(S)-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.01	0.045	0.01	0.94
28	(S)-1-(6-(4-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.007	0.068	0.007	0.77
29	(S)-1-(6-(4-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.006	0.132	0.008	
30	(S)-1-(6-(4-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.008	0.347	0.02	
31	(3S,5R)-5-메틸-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.005	0.012	0.006	0.79
32	(3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-4-플루오로피페리딘-3-아민	0.027	0.604	0.042	

[0437]

33	(3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민	0.022	0.244	0.021	
34	(3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민	0.002	0.033	0.007	
35	(3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올	0.019	0.373	0.021	
36	(3R,4R)-3-아미노-1-(6-(6-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-일)피페리딘-4-올	0.009	0.075	0.009	

[0438]

[0439]

예시적 실시양태를 예시하고 설명하였으나, 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않는 이에 대한 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.