



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0144529
(43) 공개일자 2023년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 205/04 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/4462* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01) *C07D 211/56* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 205/04 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7024086
- (22) 출원일자(국제) 2021년12월16일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/063724
- (87) 국제공개번호 WO 2022/133040
 국제공개일자 2022년06월23일
- (30) 우선권주장
 63/126,364 2020년12월16일 미국(US)
- (71) 출원인
에이비엠 세라퓨틱스 코퍼레이션
 미국 캘리포니아 92130 스위트 200 샌디에고 하이
 블러프 드라이브 12707
- (72) 발명자
첸, 첸
 미국 캘리포니아 92130 샌디에고 시벨 플레이스
 5008
- (74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **키나아제 억제제 및 이의 용도**

(57) 요약

본원에 따라 키나아제 억제제, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법, 예를 들어 암 또는 종양과 같은 증식 장애, 또는 일부 구현예에서 비제한적인 예로서 MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B 및 PLK3과 같은 키나아제의 조절곤란과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

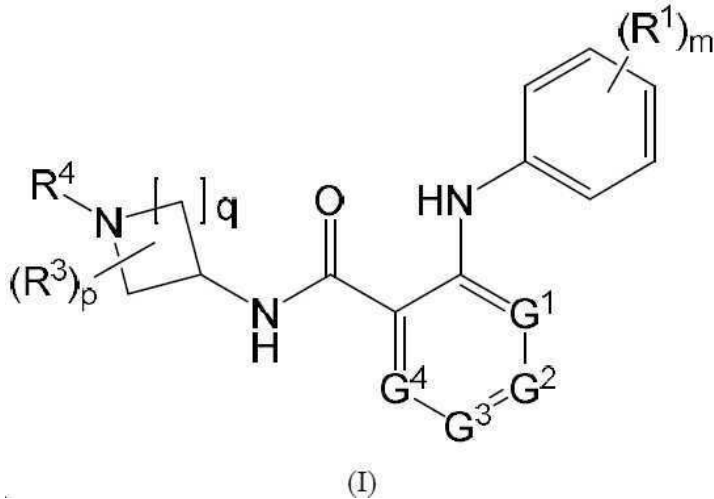
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 31/4462 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 207/14 (2013.01)
C07D 211/56 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학식 (I)의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체:

식 중

G^1 은 CH 또는 CR^2

G^2 , G^3 , 및 G^4 는 상호 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 ;

단, G^2 , G^3 , 및 G^4 는 상호 독립적으로 CH 또는 CR^2 이고;

또한 G^1 이 CH이면, G^2 , G^3 , 및 G^4 중 적어도 하나는 N 또는 CR^2 이며;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 할로겐, OH, NH_2 , NO_2 , CN, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시, $-O-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-NH(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NH[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-N[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]_2$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, 및 $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_2-C_6 \text{ 알키닐})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 할로겐, OH, NH_2 , NO_2 , CN, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시, $-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-O-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-NH(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NH[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-N[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]_2$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$,

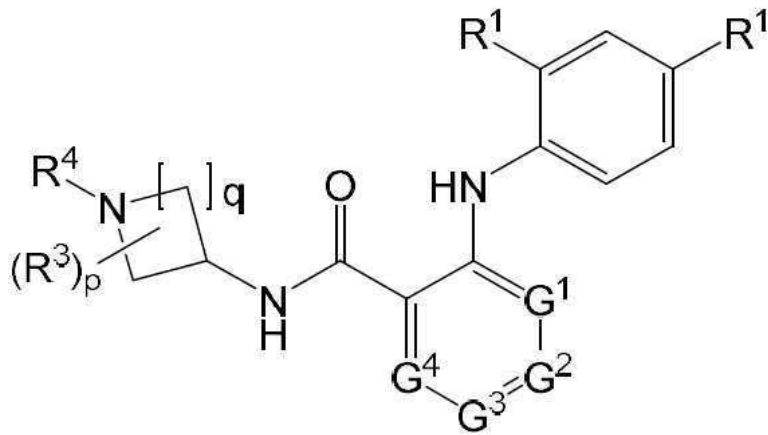
-C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R³은 독립적으로 할로젠, OH, NH₂, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

R⁴는 수소, 할로젠, OH, NH₂, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식 (I-1)의 화합물



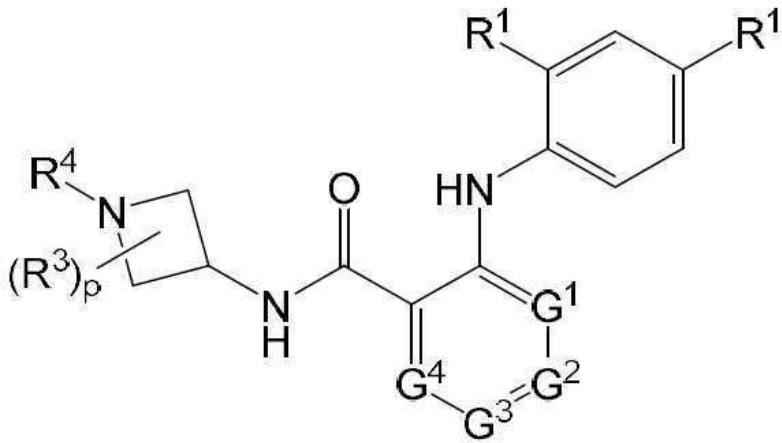
(I-1)

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체:

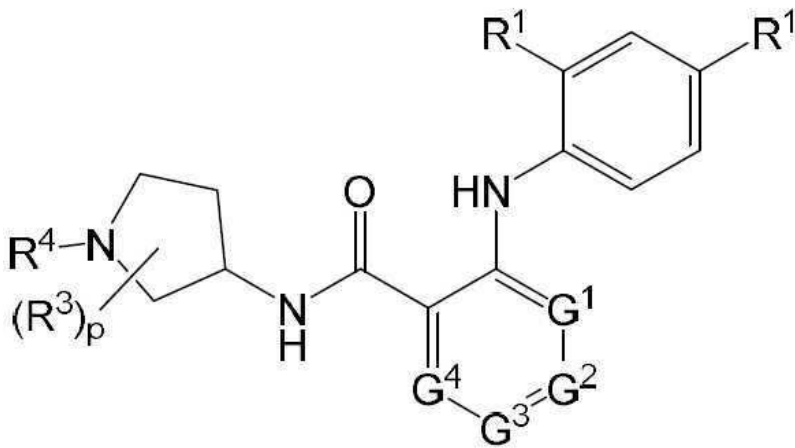
식 중, G¹, G², G³, G⁴, p, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 3

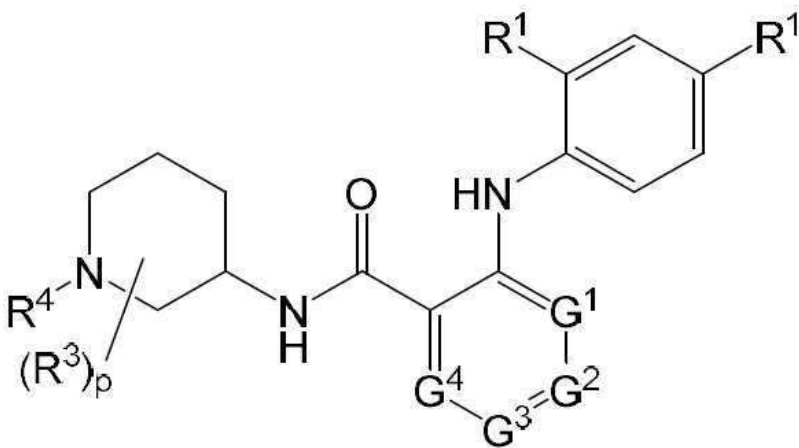
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식 (I-2a), (I-2b), 또는 (I-2c)의 화합물



(I-2a)



(I-2b)



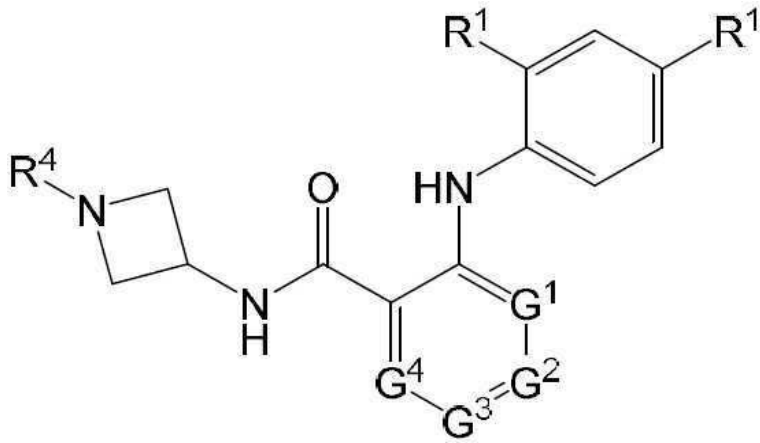
(I-2c)

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체:

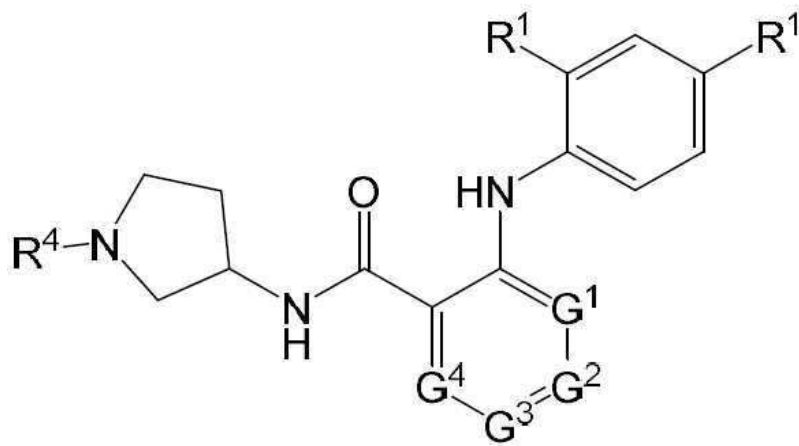
식 중, G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , p , q , R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 4

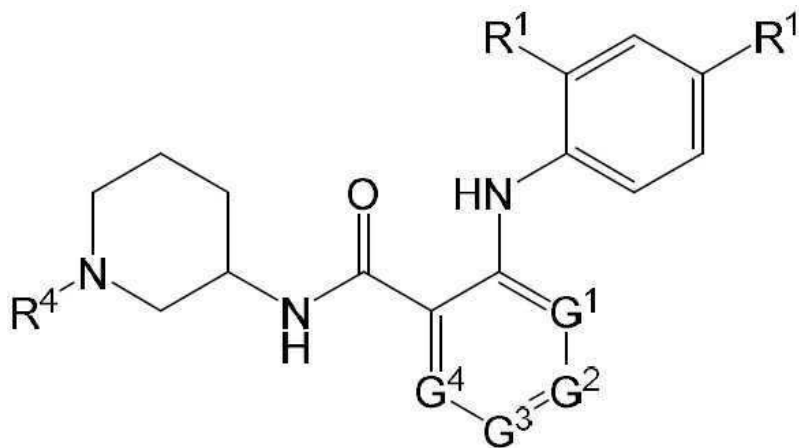
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식 (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물



(I-3a)



(I-3b)



(I-3c)

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체:

식 중, G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또

는 동위원소 유도체.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CR^2 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, G^2 는 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, G^2 는 CH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, G^2 는 CR^2 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, G^3 은 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, G^3 은 CH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, G^3 은 CR^2 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, G^4 는 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, G^4 는 CH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, G^4 는 CR^2 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, G^4 는 CR^2 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물

또는 동위원소 유도체.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CH, G^2 는 CF, G^3 은 CH이고, G^4 는 CF인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CF, G^2 는 CF, G^3 은 CF이고, G^4 는 CF인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CH, G^2 는 N, G^3 은 CH이고, G^4 는 CH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 20

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CH, G^2 는 NF, G^3 은 CH이고, G^4 는 CF인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 21

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CH, G^2 는 N, G^3 은 CH이고, G^4 는 CCl인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 22

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 은 CH, G^2 는 CH, G^3 은 N이고, G^4 는 CH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 은 할로젠 및 임의 치환된 C_2-C_6 알킬닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2이고 각각의 R^1 은 할로젠 및 임의 치환된 C_2-C_6 알킬닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 25

제24항에 있어서, 하나의 R^1 은 할로젠이고 다른 R^1 은 임의 치환된 C_2-C_6 알킬닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 26

제25항에 있어서, 하나의 R^1 은 플루오로이고 다른 R^1 은 에틸닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 27

제24항에 있어서, 각각의 R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되

는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 28

제27항에 있어서, 하나의 R¹은 플루오로이고 다른 R¹은 요오도인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 29

제27항에 있어서, 하나의 R¹은 클로로이고 다른 R¹은 브로모인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, 및 -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 32

제31항에 있어서, R⁴는 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 33

제32항에 있어서, R⁴는 메틸, 에틸 및 프로-2-필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 34

제31항에 있어서, R⁴는 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 35

제34항에 있어서, R⁴는 2-플루오로에-1-틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 36

제31항에 있어서, R⁴는 -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]인인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.






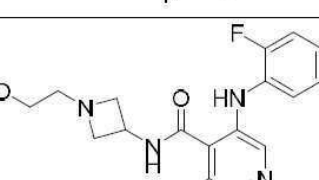
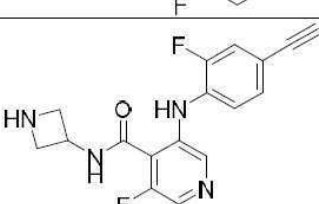
청구항 37

제36항에 있어서, R⁴는 2-메톡시에-1-틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 38

다음 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물

화합물 No.	구조	화학명
1		N-(아제티딘-3-일)-2,4- 디플루오로-6-((2- 플루오로-4- 요오도페닐)아미노)벤즈아 미드
2		2,4-디플루오로-6-((2- 플루오로-4- 요오도페닐)아미노)-N- (피롤리딘-3- 일)벤즈아미드
3		2,4-디플루오로-6-((2- 플루오로-4- 요오도페닐)아미노)-N- (피페리딘-3- 일)벤즈아미드
4		N-(아제티딘-3-일)- 2,3,4,5-테트라플루오로- 6-((2-플루오로-4- 요오도페닐)아미노)벤즈아 미드

5		<p>N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드</p>
6		<p>N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드</p>
7		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)이소니코틴아미드</p>
8		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-이소프로필아제티딘-3-일)이소니코틴아미드</p>
9		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-일)이소니코틴아미드</p>
10		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)이소니코틴아미드</p>
11		<p>N-(아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드</p>

12		N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드
13		N-(아제티딘-3-일)-3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드
14		N-(아제티딘-3-일)-3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드
15		N-(아제티딘-3-일)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드
16		N-(아제티딘-3-일)-4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미드
17		3-((4-아세틸-2-플루오로페닐)아미노)-N-(아제티딘-3-일)-5-플루오로이소니코틴아미드
18		3-(3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)프로판산
19		4-(3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부탄산
20		N-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체 및 제2의 예방 또는 치료제를 함유하는 조합물.

청구항 41

대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 및/또는 예방하는데 사용되기 위한, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 증식 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부암, 흑색종 및, 피부의 양성 과형성 및 전립선의 양성 과형성과 같은 기타 과형성 병태로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, 제39항의 약학적 조성물, 또는 제40항의 조합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 증식 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부암, 흑색종 및, 피부의 양성 과형성 및 전립선의 양성 과형성과 같은 기타 과형성 병태로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 45

약제의 제조를 위한 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 46

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, 제39항의 약학적 조성물, 또는 제40항의 조합물의 유효량을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B 및 PLK3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 키나아제의 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 접촉은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 수행되는 것인 방법.

청구항 47

신경퇴행성 질환의 치료에 사용되기 위한 것인 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, 제39항의 약학적 조성물, 또는 제40항의 조합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병으로 이루어진

군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, 제39항의 약학적 조성물, 또는 제40항의 조합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역결핍 질환을 치료하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 알, 감염성 질환 및 일부 유전 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역결핍 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, 제39항의 약학적 조성물, 또는 제40항의 조합물의 유효량을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B 및 PLK3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 키나아제의 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 접촉은 시험관내, 생체의 또는 생체내에서 수행되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] [0001] 이 출원은 2020년 12월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 63/126,364의 우선권 및 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 전체적으로 참조로 여기에 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 증식 장애, 알 또는 종양, 또는 일부 구현예에서 비제한적인 예로서 MEK 키나아제와 같은 키나아제의 조절장애와 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법 또는 치료를 위한 약제에 있어서의 이들 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] [0003] 본 개시내용은 포유동물, 특히 인간, 예컨대 암, 보다 구체적으로 고형 종양 및 뇌종양에서 비정상적 세포 성장을 본원에 기재된 신규 시클릭 아민 및 이의 동위원소 유도체 뿐만 아니라 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물로 치료하는 것에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0006] [0004] 키나아제는 고에너지 포스페이트 공여 분자에서 특정 기질로 인산기를 전달하는 것을 촉매하는 효소이다. 이 과정은 기질이 인산기를 얻고 고에너지 ATP 분자가 인산기를 공여하는 인산화로 알려져 있다. 이 에스테르 교환 반응은 인산화된 기질과 ADP를 생성한다.

[0007] [0005] 키나아제는 작용하는 기질에 따라 단백질 키나아제, 지질 키나아제, 탄수화물 키나아제와 같은 광범위한 그룹으로 분류된다. 키나아제는 박테리아에서 곰팡이, 벌레, 포유동물에 이르기까지 다양한 종에서 찾을 수 있다. 500종 이상의 여러 상이한 키나아제가 인간에서 확인되었다.

[0008] [0006] MAP 키나아제(MAPK)는 다양한 세포외 성장 신호에 반응하는 세린/트레오닌 키나아제 계열이다. 예를 들어, 성장 호르몬, 표피 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 및 인슐린은 모두 MAPK 경로에 관여할 수 있는 분열 촉진 자극으로 간주된다. 수용체 수준에서 이 경로의 활성화는 Ras GTPase가 GDP를 GTP로 교환하는 신호전달 캐스케이드를 개시한다. 다음으로 Ras는 MEK(MAPKK)를 활성화하는 Raf 키나아제(MAPKKK라고도 함)를 활성화한다. MEK는 전사 및 번역을 조절할 수 있는 MAPK(ERK라고도 함)를 활성화한다. RAF와 MAPK는 둘 다 세린/트레오닌 키나아제인 반면, MAPKK는 티로신/트레오닌 키나아제이다.

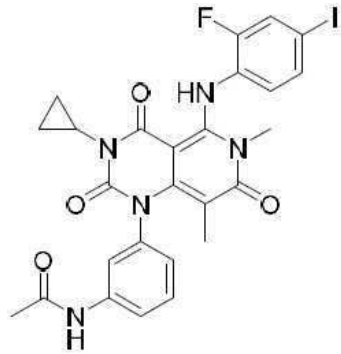
[0009] [0007] MAPK 경로의 발암 가능성은 임상적으로 중요하다. 이것은 제어되지 않은 성장 및 후속 종양 형성으로 이어질 수 있는 세포 경과와 관련이 있다. 이 경로 내의 돌연변이는 다양한 형태의 암과 관련된 세포 분화, 증식, 생존 및 세포자살에 대한 조절 효과를 변경한다.

[0010] [0008] 이러한 키나아제는 흑색종, 결장직장암, 갑상선암, 신경아교종, 유방암 및 폐암과 같은 일반적인 인간

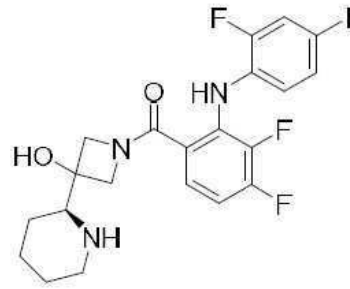
암에서 빈번하게 비정상적으로 발현되는 것으로 알려져 있다.

[0011] [0009] 키나아제의 억제제는 포유동물 암 세포의 성장을 방해하여 특정 형태의 암을 치료하는 데 유용한 방법이다. 피롤로피리딘 및 아닐리노피리미딘 유도체와 같은 다양한 화합물이 키나아제 억제 특성을 갖는 것으로 나타났다. 다수의 특허 공보가 특정 바이시클릭 유도체, 특히 퀴나졸리논 유도체를 언급한다.

[0012] [0010] 다양한 화학 구조를 갖는 여러 화합물들이 MEK 억제제로 개발되었으며 그 중 네 가지(트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙 및 셀루메티닙)는 강력한 알로스테릭 MEK1/2 억제제로 설명된다. 예를 들어, 트라메티닙은 낮은 나노몰 범위에서 MEK1/2 효소를 억제한다.

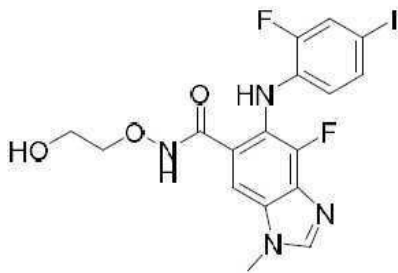


트라메티닙

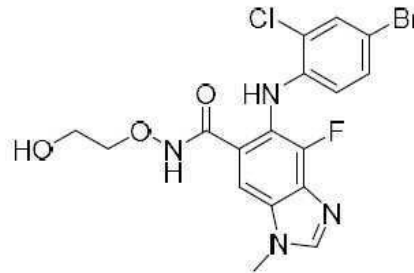


코비메티닙

[0013]



비니메티닙



셀루메티닙

[0014]

발명의 내용

해결하려는 과제

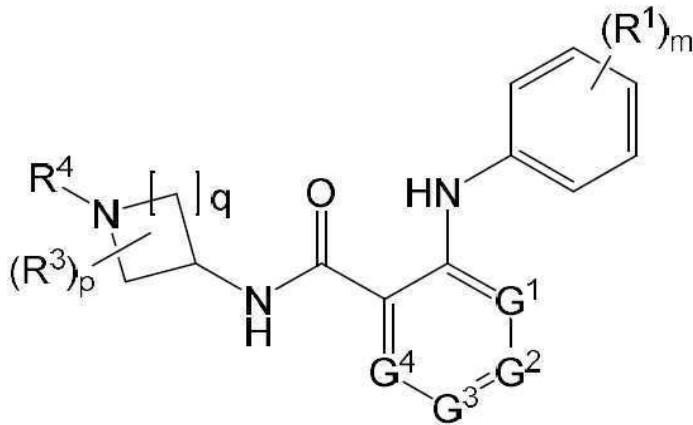
[0015] [0011] 그러나 이들 키나아제 억제제는 구조적 특성으로 인해 약동학적 특성이 좋지 않은 경우가 많으며, 그 중 일부는 P-당단백질(P-gp)이나 유방암 저항성 단백질(BCRP)과 같은 능동수송체의 기질이 되어 뇌뿐만 아니라 세포막에 침투하는 경향이 매우 낮다. 따라서 뇌혈관장벽(BBB)으로 보호되는 뇌의 종양이나 암 치료에 사용하기에는 적합하지 않다.

[0016] [0012] 따라서, 특정 키나아제의 선택적 억제제인 본 개시내용의 화합물은 비정상적 세포 성장, 특히 포유동물의 암의 치료에 유용하다. 또한, 이들 화합물은 세포막에 대한 침투성이 좋기 때문에 인간의 종양 또는 뇌종양을 비롯한 암을 치료하는데 유용하다.

과제의 해결 수단

[0017] 요약

[0018] [00013] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물



(I)

[0019]

[0020] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서:

[0021] G¹은 CH 또는 CR²

[0022] G², G³, 및 G⁴는 상호 독립적으로 N, CH, 또는 CR²;

[0023] 단, G², G³, 및 G⁴는 상호 독립적으로 CH 또는 CR²이고;

[0024] 또한 G¹이 CH이면, G², G³, 및 G⁴ 중 적어도 하나는 N 또는 CR²이며;

[0025] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0026] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0027] q는 1, 2 또는 3이고;

[0028] 각각의 R¹은 독립적으로 할로젠, OH, NH₂, NO₂, CN, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

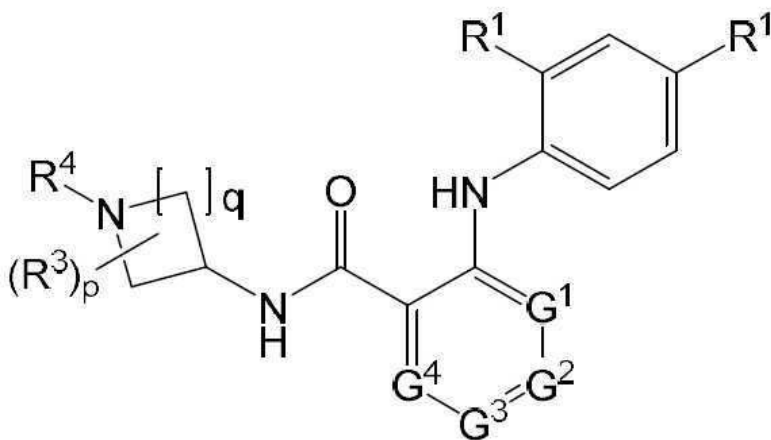
[0029] 각각의 R²는 독립적으로 할로젠, OH, NH₂, NO₂, CN, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0030] 각각의 R³은 독립적으로 할로젠, OH, NH₂, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된

C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

[0031] R⁴는 할로젠, OH, NH₂, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0032] [0014] 다른 측면에서 화학식 (I-1)의 화합물:

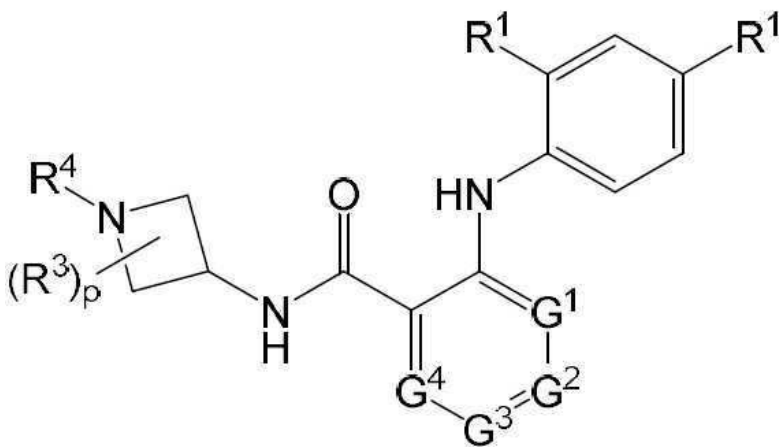


(I-1)

[0033]

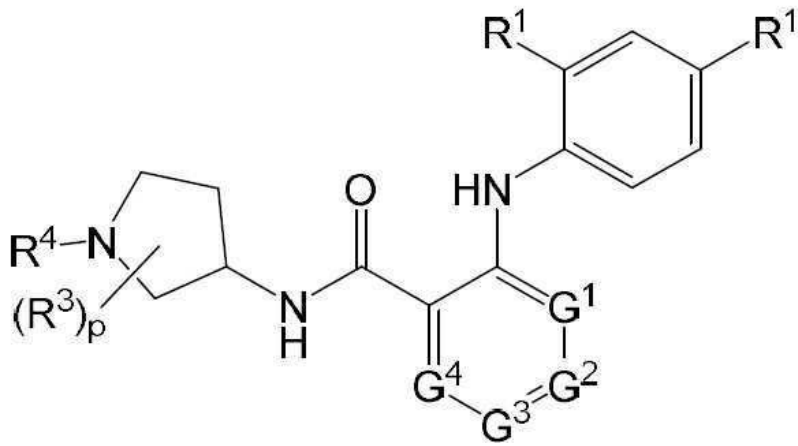
[0034] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서: G¹, G², G³, G⁴, p, q, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0035] [0015] 다른 측면에서 화학식 (I-2a), (I-2b) 또는 (I-2c)의 화합물:



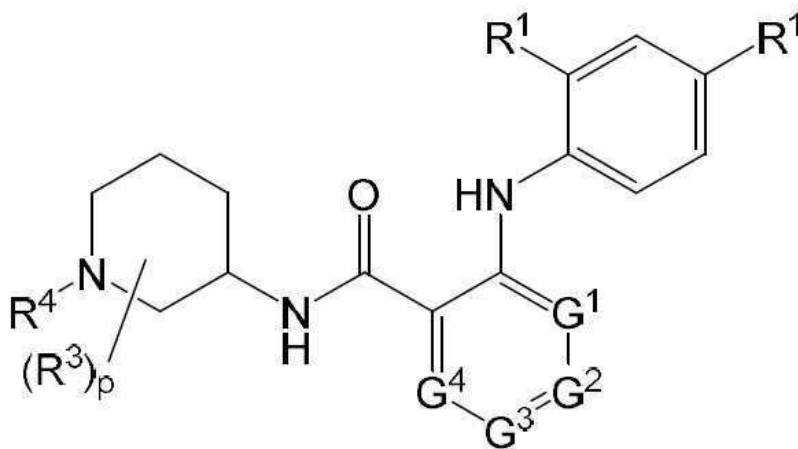
(I-2a)

[0036]



(I-2b)

[0037]



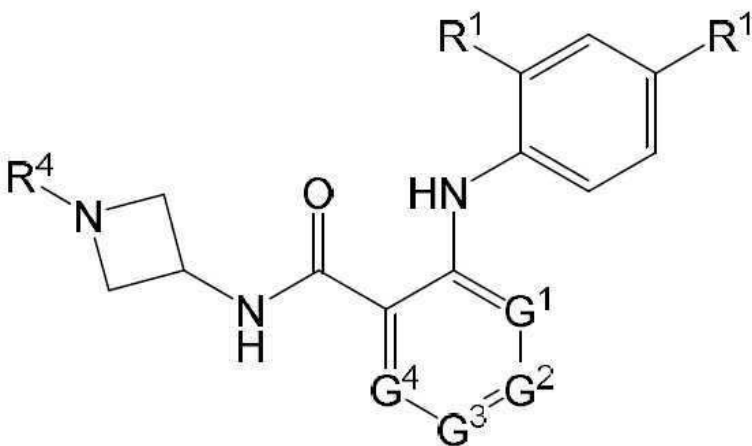
(I-2c)

[0038]

[0039] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서 G¹, G², G³, G⁴, p, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

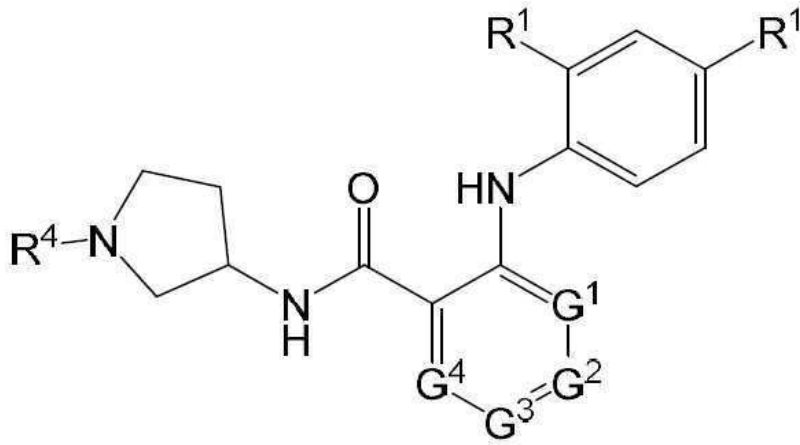
[0040]

[0016] 다른 측면에서 화학식 (I-3a), (I-3b) 또는 (I-3c)의 화합물:

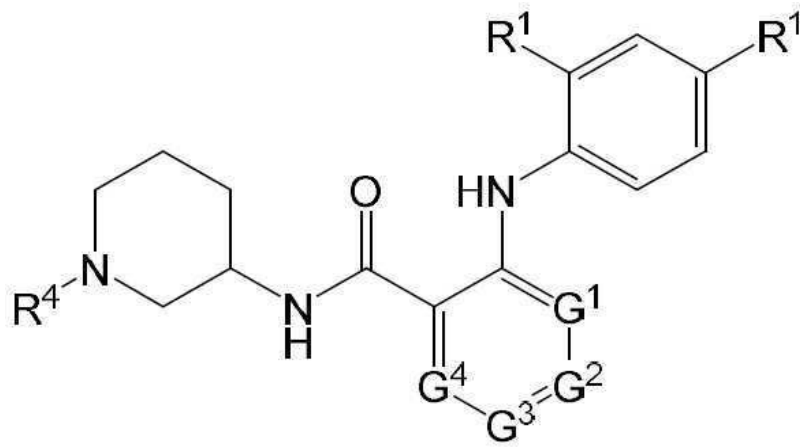


(I-3a)

[0041]



(I-3b)



(I-3c)

[0042]

[0043]

[0044]

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

[0049]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서 G¹, G², G³, G⁴, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0017] 일부 구현예에서 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공된다.

[0018] 일부 측면에서, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 함유하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0019] 일부 측면에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c), 또는 표 1의 화합물 중 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 및 제2의 예방 또는 치료제를 함유하는 조합물이 제공된다.

[0020] 일부 측면에서, 대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c), 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공된다. 일부 구현예에서, 증식 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종 및 피부의 양성 과형성 및 전립선의 양성 과형성과 같은 기타 과형성 병태로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 일부 측면에서 대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 대상체에게 본원에 제시된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식을 함유하는 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 증식 장애 또는

암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종 및, 피부의 양성 과형성 및 전립선의 양성 과형성과 같은 기타 과형성 병태로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0050] [0022] 일부 측면에서, 본 개시내용은 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 임의의 화학식 중 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체의 용도를 제공한다.
- [0051] [0023] 일부 측면에서, 본 개시내용은 MEK와 같은 관련 키나아제의 억제에 민감한 증식 장애, 암 또는 종양을 갖는 대상체에서 항증식 또는 항전이 효과를 생성하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 본원에 제시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0052] [0024] 일부 측면에서, 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공된다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0053] [0025] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체에게 본원에 제시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0054] [0026] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 면역결핍 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체에게 본원에 제시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역결핍 질환은 암, 감염성 질환 및 일부 유전 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0055] [0027] 또 다른 측면에서, 세포를 유효량의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 세포에서 하나 이상의 키나아제, 예컨대 MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B 및 PLK3의 활성을 억제하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본원에 제시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 상기 세포와 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 접촉은 시험관내, 생체의 또는 생체내로 수행된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0056] **상세한 설명**
- [0057] **정의**
- [0058] [0028] 달리 정의되지 않는 한, 여기에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 여기에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 그 전체가 참조로 포함된다. 이 섹션에 설명된 정의가 여기에 참조로 포함된 특허, 출원 또는 기타 간행물에 설명된 정의와 상반되거나 달리 일치하지 않는 경우, 이 섹션에 설명된 정의가 본원에 참조로 포함된 정의보다 우선한다.
- [0059] [0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "a" 또는 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다.
- [0060] [0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 값 또는 매개변수 "약"에 대한 언급은 그 값 또는 매개변수 자체에 관한 구현예를 포함(및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"에 대한 설명은 "X"에 대한 설명을 포함한다.
- [0061] [0031] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 "개체" 또는 "대상체"는 인간, 소, 영장류, 말, 개, 고양이, 돼지 및 양 동물을 포함하나 이에 국한되지 않는 포유동물을 의미한다. 따라서, 본원에서 제공되는 조성물 및 방법은 농업용 동물 및 애완동물에서의 사용을 포함하는 인간 의학 및 수의학 맥락 모두에서 사용된다. 개체는 암과 같은 본 명세서에 기재된 병태로 진단되었거나 의심되는 인간일 수 있다. 개체는 암과 같은 본원에 기술된

병태와 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 개체는 암과 같은 본 명세서에 기술된 병태와 관련된 돌연변이 또는 비정상 유전자를 가진 인간일 수 있다. 개체는 유전적으로 또는 암과 같은 본 명세서에 기술된 병태에 걸리기 쉽거나 발병 위험이 있는 인간일 수 있다.

[0062] [0032] 본원에서 사용되는 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하는 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본원에 제공된 조성물 및 방법의 목적을 위해, 유익하거나 원하는 임상 결과는: 병태로 인한 하나 이상의 증상 감소, 병태의 정도 감소, 병태 안정화 (예를 들어, 병태의 악화를 예방하거나 지연), 병태의 확산(예를 들어, 전이)을 방지하거나 지연, 병태의 진행을 지연시키거나 둔화, 질병 병태를 개선, 질병의 관해(부분 또는 완전) 제공, 병태를 치료하는 데 필요한 하나 이상의 다른 약물의 용량 감소, 병태를 치료하는 데 사용되는 다른 약물의 효과 향상, 병태를 가진 개체의 삶의 질 향상 및/또는 생존 연장 중 하나 이상을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 암을 치료하는 방법은 암의 병리학적 결과의 감소를 포함한다. 본원에 기재된 방법은 이러한 치료 측면 중 임의의 하나 이상을 고려한다.

[0063] [0033] 본원에 사용된 바와 같이, "위험에 처한" 개체는 암과 같은 본원에 기재된 질병 또는 병태가 발생할 위험이 있는 개체이다. "위험에 처한" 개체는 검출 가능한 질병을 가질 수도 있고 갖지 않을 수도 있으며, 본원에 기술된 치료 방법 전에 검출 가능한 질병을 나타내거나 나타내지 않을 수도 있다. "위험에 처한"이라 함은 개체가 하나 이상의 소위 위험 인자를 가지고 있음을 의미하며, 이는 암과 같은 본원에 기술된 질병 또는 병태의 발달과 상관관계가 있는 측정 가능한 매개변수이다. 이러한 위험 요인 중 하나 이상을 가진 개체는 이러한 위험 요인(들)이 없는 개체보다 질병 또는 병태가 발생할 확률이 더 높다.

[0064] [0034] 본원에서 사용되는 "병용 요법"은 2개 이상의 상이한 화합물을 포함하는 요법을 의미한다. 따라서, 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 및 또 다른 화합물을 포함하는 병용 요법이 제공된다. 어떤 변형에서, 병용 요법은 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 비약학적 활성 화합물 및/또는 불활성 물질을 포함한다. 다양한 구현예에서, 병용 요법으로의 치료는 본원에 제공된 단일 화합물의 단독 투여와 비교하여 부가적 또는 심지어 상승적(예를 들어, 부가적 함을 초과) 결과를 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 병용 요법의 일부로서 더 적은 양의 각 화합물이 사용된다. 좋기로는, 임의의 개별 화합물을 단독으로 사용하는 것보다 병용 요법을 사용하여 동일하거나 더 큰 치료적 이점이 달성된다. 일부 구현예에서, 개별 화합물 또는 요법에 일반적으로 사용되는 양보다 병용 요법에서 화합물의 더 적은 양(예를 들어, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투여 일정)을 사용하여 동일하거나 더 큰 치료적 이점이 달성된다. 좋기로는, 소량의 화합물의 사용은 화합물과 관련된 하나 이상의 부작용의 수, 중증도, 빈도 및/또는 기간을 감소시킨다.

[0065] [0035] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 효능 및 독성의 매개변수와 조합하여 주어진 치료 형태에서 유효해야 하는 본원에 제공된 화합물의 양을 의미한다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 하나 이상의 용량일 수 있으며, 즉 원하는 치료 종점을 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있으며, 단일 제제는 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 병용 투여되는 임의의 화합물의 적합한 투여량은 화합물들의 조합 작용(예를 들어, 부가 또는 상승 효과)으로 인해 선택적으로 낮아질 수 있다. 다양한 구현예에서, 유효량의 조성물 또는 요법은 (i) 암 세포의 수를 감소시키고; (ii) 종양 크기 감소; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침투를 억제, 지연, 어느 정도 늦추고 좋기로는 중지; (iv) 종양 전이를 억제(예를 들어, 어느 정도 둔화시키며 좋기로는 중단시킴); (v) 종양 성장을 억제하고; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연; 및/또는 (vii) 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킨다. 다양한 구현예에서, 그 양은 암과 같은 본원에 기술된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선, 경감, 경감 및/또는 지연시키기에 충분하다.

[0066] [0036] 당업계에서 이해되는 바와 같이, "유효량"은 하나 이상의 용량일 수 있으며, 즉 원하는 치료 종점을 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 다른 제제와 함께 연계하여 바람직하거나 유익한 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

[0067] [0037] "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과(예를 들어, 암과 같은 본원에서 설명된 질병 또는 병태의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 지속 기간 감소, 중증도의 안정화 또는 제거)를 생성하기에 충분한 화합물 또는 이의 염의 양을 의미한다. 치료적 사용을 위해, 유익한 또는 원하는 결과는 예를 들어 질병 또는 병태의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형 및 합병증을 비롯하여, 그 질병으로 인한 하나 이상의 증상의 감소(생화학적,

조직학적 및/또는 거동적), 질병 또는 병태로 고통받는 사람들의 삶의 질 증가, 질병 또는 병태를 치료하는 데 필요한 다른 약물의 용량 감소, 다른 약물의 효과 향상, 질병 또는 병태의 진행 지연 및/또는 환자의 생존 연장을 포함한다.

[0068] [0038] 예방적 유효량을 포함하여 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 개체가 암 병력을 가지고 있고 비제한적인 예로서 수술(예컨대 외과적 절제), 방사선 요법 및 화학 요법에 대해 일반적으로(반드시 그런 것은 아님) 반응한 임상 세팅을 의미하는, 아주반트 세팅에서 그 개체에 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 그러나 암 병력 때문에 이들 개체는 암 발병 위험이 있는 것으로 간주된다. "아주반트 세팅"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 의미한다.

[0069] [0039] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용되는" 또는 "약학적으로 허용되는"은 생물학적으로나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 예를 들어 그러한 물질은 그 물질이 함유되는 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 임의의 현저하고 바람직하지 않은 생물학적 효과 또는 상호작용 없이, 환자에게 투여되는 약학 조성물에 혼입될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제는 좋기로는 독성학적 및 제조 시험의 필수 표준을 충족하고/하거나 미국 식품의약국에서 준비한 비활성 성분 가이드에 포함되어 있다.

[0070] [0040] "약학적으로 허용되는 염"은 유리(염이 아닌) 화합물의 생물학적 활성 중 적어도 일부를 유지하고 개체에 약물 또는 약제로서 투여될 수 있는 염이다. 이러한 염의 예로는, (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산부가염; 또는 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 숙신산, 말레산, 타르타르산 등과 같은 유기산으로 형성된 산부가염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성된 염; 또는 유기 염기와 배위될 때 형성된 염을 들 수 있다. 허용가능한 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 포함한다. 허용되는 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 제조 공정에서 현장(*in situ*) 제조될 수 있거나, 유리산 또는 염기 형태로 본원에 제공된 정제된 화합물을 각각 적합한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 개별적으로 반응시키고, 후속 정제 동안 이렇게 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다..

[0071] [0041] "부형제"라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이 활성 성분으로서 본 명세서에서 제공되는 화합물을 함유하는 정제와 같은 약물 또는 약제의 생산에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 결합제, 봉해제, 코팅제, 압축/캡슐화 보조제, 크립 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여용 용액, 씹을 수 있는 정제용 재료, 감미료 또는 향료, 현탁제/겔화제 또는 습식 과립화제로 사용되는 모든 물질을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 물질이 부형제라는 용어에 포함될 수 있다. 결합제는 예를 들어 카르보머, 포비돈, 잔탄 검 등을 포함하고; 코팅은 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 젤란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅 등을 포함하며; 압축/캡슐화 보조제는 예를 들어 탄산칼슘, 텍스트로스, 프럭토스 dc(dc = "직접 압축성"), 꿀 dc, 락토스(무수물 또는 일수화물; 임의로 아스파탐, 셀룰로스 또는 미정질 셀룰로스와 조합됨), 전분 dc, 수크로스 등을 포함하며; 봉해제는 예를 들어 크로스카르멜로스 나트륨, 젤란 검, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하고; 크립 또는 로션은 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함하며; 윤활제는 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 스테아릴푸마르산나트륨 등을 포함하고; 씹을 수 있는 정제를 위한 재료는 예를 들어, 텍스트로스, 프럭토스 dc, 락토스(일수화물, 임의로 아스파탐 또는 셀룰로오스와 조합됨) 등을 포함하고; 현탁/겔화제는 예를 들어 카라기난, 나트륨 전분 글리콜레이트, 잔탄 검 등을 포함하며; 감미료는 예를 들어 아스파탐, 텍스트로스, 과당 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함하고; 습식 과립화제는 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미정질 셀룰로오스 등을 포함한다.

[0072] [0042] "알킬"은 포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 지칭하고 포함한다. 특정 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들이다("C₁-C₂₀ 알킬"). 보다 구체적인 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자("C₁-C₈ 알킬") 또는 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알킬")를 갖는 것들이다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 명명될 때, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 이에 포함되고 기술되는 것으로 의도된다; 따라서, 예를 들어 "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, iso-부틸 및 tert-부틸을 포함하는 것을 의미하고; "프로필"은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함한다. 이 용어는 메틸, t-부틸, n-헵틸, 옥틸 등과 같은 기로 예시된다.

[0073] [0043] "알케닐"은 하나 이상의 올레핀계 불포화 부위(즉, 적어도 하나의 화학식 C=C 부분을 가짐)를 갖고 좋기로는 2 내지 10개의 탄소 원자, 더욱 좋기로는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 알케닐의 예는 -CH₂-CH=CH-CH₃ 및 -CH=CH-CH=CH₂를 포함하나 이에 국한되지 않는다.

- [0074] [0044] "알킬닐"은 하나 이상의 아세틸렌계 불포화 부위(즉, 적어도 하나의 화학식 $C\equiv C$ 잔기를 가짐)를 갖고 종기로는 2 내지 10개의 탄소 원자, 더욱 종기로는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 불포화 탄화수소 기 등을 지칭한다.
- [0075] [0045] 용어 "알콕시"는 -O-알킬기를 지칭하며, 여기서 O는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점이고, 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0076] [0046] 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬기를 지칭하며, 여기서 S는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점이고, 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0077] [0047] "할로알킬"은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 할로 치환기와 같은 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 알킬기를 지칭한다. 할로알킬 기의 예로는 $-CF_3$, $-(CH_2)F$, $-CHF_2$, CH_2Br , $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CH_2F$ 를 들 수 있다.
- [0078] [0048] "카보사이클", "카보시클릭" 또는 "카보시클릴"은 3 내지 13개의 고리형 탄소 원자를 갖는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 두 개 이상의 고리를 포함하는 카보사이클은 융합, 스피로 또는 브리지되거나 이들의 조합일 수 있다. 융합 고리 시스템에서 하나 이상의 고리는 아릴일 수 있다. 적어도 하나의 고리가 방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 카보사이클은 비방향족 고리 위치 또는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 방향족인 하나 이상의 고리를 갖는 카보사이클은 비방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결된다.
- [0079] [0049] "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖고 1 내지 10개의 환형 탄소 원자 및 예를 들어 질소, 황 또는 산소 등과 같은 1 내지 4개의 환형 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 기를 지칭한다. 두 개 이상의 고리를 포함하는 헤테로사이클은 융합되거나, 스피로 또는 가교되거나, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 융합된 고리 시스템에서 하나 이상의 고리는 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 적어도 하나의 고리가 방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 헤테로사이클은 비방향족 고리 위치 또는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 헤테로사이클은 비방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결된다.
- [0080] [0050] "아릴" 또는 "Ar"은 단일 고리(예컨대 페닐) 또는 다중 축합 고리(예컨대 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 불포화 방향족 카보시클릭 기를 지칭하며, 축합 고리는 방향족일 수도 있고 아닐 수도 있다. 한 변형예에서, 아릴기는 6 내지 14개의 환형 탄소 원자를 함유한다. 적어도 하나의 고리가 비방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 아릴기는 방향족 고리 위치 또는 비방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 비방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 아릴기는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결된다.
- [0081] [0051] "헤테로아릴" 또는 "HetAr"은 1 내지 10개의 환형 탄소 원자 및 비제한적인 예로서 질소, 산소 및 황과 같은 적어도 하나의 환형 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 카보시클릭 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 단일 고리(예컨대 피리딜, 푸릴) 또는 다중 축합 고리(예컨대 인돌리지닐, 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 이 축합 고리는 방향족이거나 아닐 수 있다. 적어도 하나의 고리가 비방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 헤테로아릴 기는 방향족 고리 위치 또는 비방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 비방향족인 고리를 두 개 이상 갖는 헤테로아릴 기는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결된다.
- [0082] [0052] "할로젠"이라는 용어는 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다. "할로"라는 용어는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다. 용어 "할로젠" 및 "할로"는 동등한 것으로 이해되며 치환기를 언급할 때 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0083] [0053] 용어 "치환된"은 특정 기 또는 모이어티가 알콕시, 아실, 아실옥시, 카보닐알콕시, 아실아미노, 아미노, 아미노아실, 아미노카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 시아노, 아지도, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 카르보시클릴, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아미노술폰닐, 술폰닐아미노, 술폰닐, 옥소, 카보닐알킬렌알콕시 등과 같은 치환기를 포함하지만 이에 국한되지 않는 하나 이상의 치환기를 보유함을 의미한다.을 포함한다. "치환되지 않은"이라는 용어는 지정된 기가 치환기를 갖지 않음을 의미한다. 용어 "임의로 치환된"은 특정 기가 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미한다. "치환된"이라는 용어가 구조적 시스템을 설명하기 위해 사용되는 경우, 치환이 그 시스템 상의 임의의 원자가 허용 위치에서 발생함을 의미한다.

[0084] [0054] "실질적으로 순수한" 화합물의 조성물은 조성물이 15% 이하, 종기로는 10% 이하, 더 종기로는 5% 이하, 더욱 더 종기로는 3% 이하, 가장 종기로는 1% 이하를 함유함을 의미한다. 불순물, 이 불순물은 상이한 입체화학적 형태의 화합물일 수 있다. 을 위한 예를 들어, 실질적으로 순수한 (S) 화합물의 조성물은 조성물이 15% 이하 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하의 (R) 화합물의 형태.

[0085] [0055] 본원에 주어진 임의의 화학식은 특정 변형 또는 형태 뿐만 아니라 구조식에 의해 묘사된 구조를 갖는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물, 이러한 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)는 비대칭 중심을 가질 수 있으므로 다른 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 입체이성질체 혼합물은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 물리적 화학적 또는 광학적 차이에 기초하여 개별 입체이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함하는 이러한 모든 이성질체는 본 발명의 일부로 간주된다. 일반식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체 및 이들의 임의의 비율의 혼합물은 화학식의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 따라서, 본원에 제공된 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 아트로프이성질체 형태 및 이들의 임의의 비율의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 또한, 특정 구조는 기하 이성질체(즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변 이성질체 또는 아트로프 이성질체로서 존재할 수 있다. 추가로, 본원에 제공된 임의의 화학식은 이러한 화합물의 수화물, 용매화물, 무정형 및 다형 형태, 및 이들의 혼합물 중 임의의 하나를 지칭하는 것으로 의도되며, 그러한 형태가 명시적으로 나열되지 않더라도 마찬가지이다. 일부 구현예에서, 용매는 물이고 용매화물은 수화물이다.

[0086] [0056] 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 화합물의 동위원소 표지된 형태뿐만 아니라 표지되지 않은 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고 본원에 주어진 화학식에 의해 묘사된 구조를 갖는다. 본원에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 들 수 있다. 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구로부터 기인하는 특정 치료 이점을 제공할 수 있다. 본원에 기술된 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 하기 반응식 또는 구현예 및 제조에 개시된 절차를 수행함으로써 쉽게 입수가능한 동위원소 표지된 시약을 비동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다.

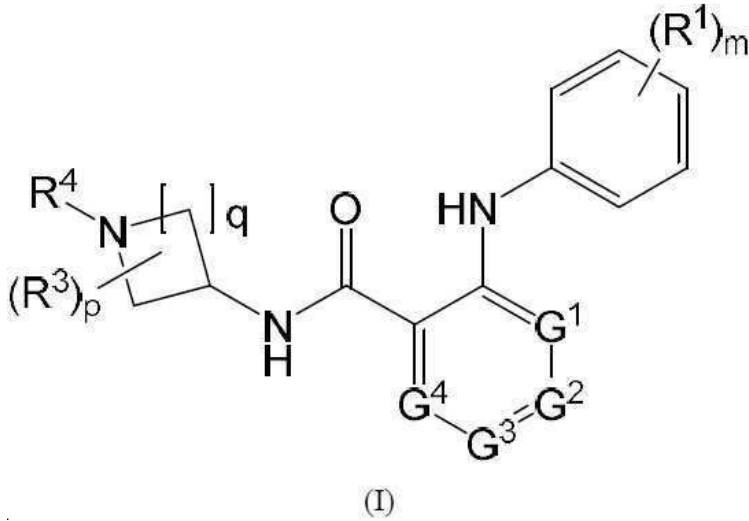
[0087] [0057] 본원에 주어진 임의의 화학식을 언급할 때, 특정 변수에 대한 가능한 종 목록에서 특정 모이어티를 선택하는 것은 다른 곳에서 나타나는 변수에 대해 동일한 종 선택을 정의하려는 의도가 아니다. 즉, 변수가 두 번 이상 나타나는 경우 달리 명시되지 않는 한 지정된 목록에서 종을 선택하는 것은 화학식의 다른 곳에서 동일한 변수에 대해 종을 선택하는 것과는 무관하다.

[0088] [0058] 지정 및 명명법에 대한 전술한 해석적 고려 사항에 따르면, 화학적으로 의미가 있고 달리 나타내지 않는 한, 세트에 대한 명시적 참조는 이러한 세트의 구현예에 대한 독립적인 참조 및 가능한 구현예의 각각 및 모든 하나에 대한 참조를 의미하는 것으로 이해된다. 명시적으로 참조된 집합의 하위 집합.

[0089] **예시적인 화합물**

[0090] [0059] 화합물 및 이의 염(예를 들어 약학적으로 허용되는 염)은 요약 및 첨부된 청구범위를 포함하여 본 명세서에 상술되어 있다. 또한 본원에 기술된 모든 화합물의 기하 이성질체(시스/트랜스), E/Z 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물을 비롯한 임의의 비율의 이들의 혼합물을 비롯한, 임의의 그리고 모든 입체이성질체, 염 및 용매화물의 용도 뿐만 아니라 이러한 화합물을 제조하는 방법도 제공된다. 본 명세서에 기술된 임의의 화합물은 또한 약물로 지칭될 수 있다.

[0091] [0060] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물:



[0092]

[0093] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서:

[0094] G^1 은 CH 또는 CR^2

[0095] G^2 , G^3 , 및 G^4 는 상호 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 ;

[0096] 단, G^2 , G^3 , 및 G^4 는 상호 독립적으로 CH 또는 CR^2 이고;

[0097] 또한 G^1 이 CH이면, G^2 , G^3 , 및 G^4 중 적어도 하나는 N 또는 CR^2 이며;

[0098] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0099] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0100] q는 1, 2 또는 3이고;

[0101] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, OH, NH_2 , NO_2 , CN, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시, $-O-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-NH(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NH[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-N[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]_2$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, 및 $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_2-C_6 \text{ 알키닐})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0102] 각각의 R^2 은 독립적으로 할로젠, OH, NH_2 , NO_2 , CN, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시, $-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-O-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-NH(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NH[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, $-N[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]_2$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, 및 $-C(=O)-(\text{임의 치환된 } C_2-C_6 \text{ 알키닐})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

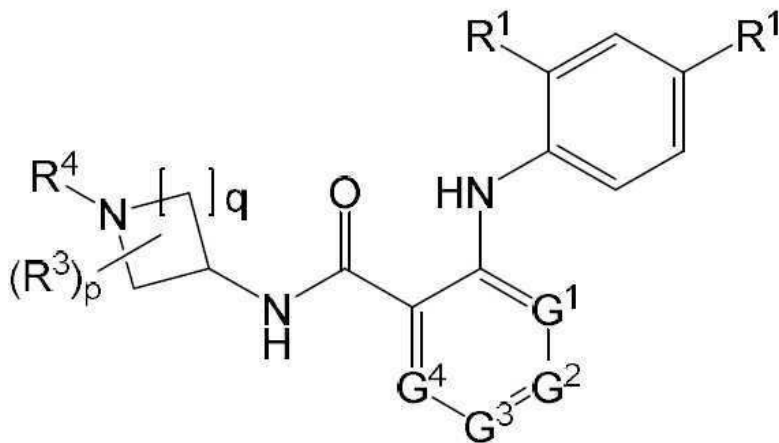
[0103] 각각의 R^3 은 독립적으로 할로젠, OH, NH_2 , 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 C_1-C_6 할로알킬, $-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C_1-C_6 알킬), 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시, $-O-[(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(\text{임의 치환된 } C_1-C_6 \text{ 알콕시})]$

C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

[0104] R⁴는 할로젠, OH, NH₂, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] [0061] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 화학식 (I)의 화합물에서, m은 4이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 5이다.

[0106] [0062] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1)의 화합물:



(I-1)

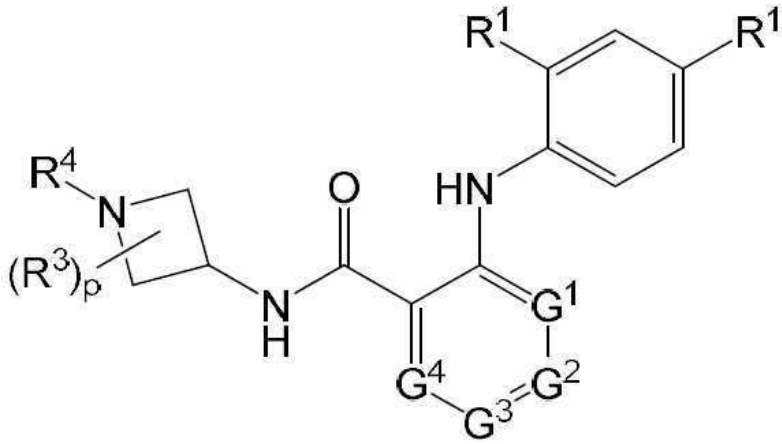
[0107] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체이며;

[0108]

[0109] 여기서 G¹, G², G³, G⁴, p, q, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

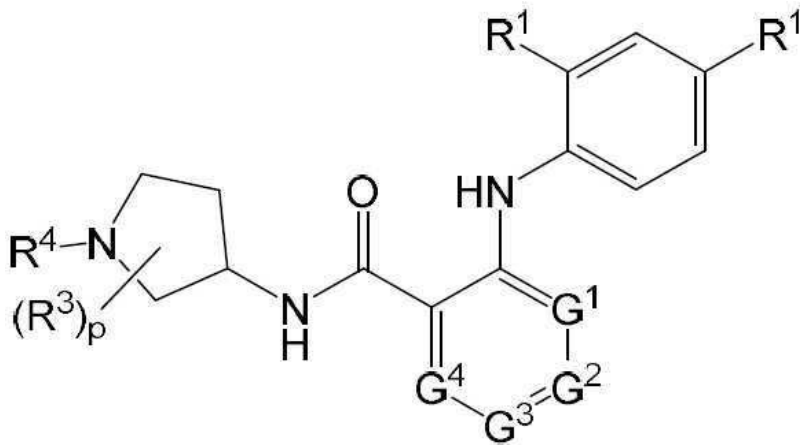
[0110] [0063] 화학식 (I) 및 (I-1)의 화합물의 일부 구현예에서, q는 1이다. 화학식 (I) 또는 (I-1)의 일부 화합물에서, q는 2이다. 화학식 (I) 또는 (I-1)의 화합물의 일부 구현예에서, q는 3이다.

[0111] [0064] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-2a), (I-2b), 또는 (I-2c)의 화합물:



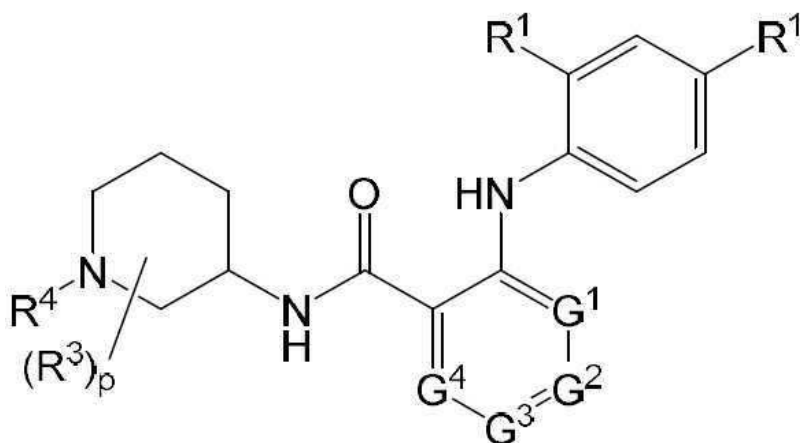
(I-2a)

[0112]



(I-2b)

[0113]



(I-2c)

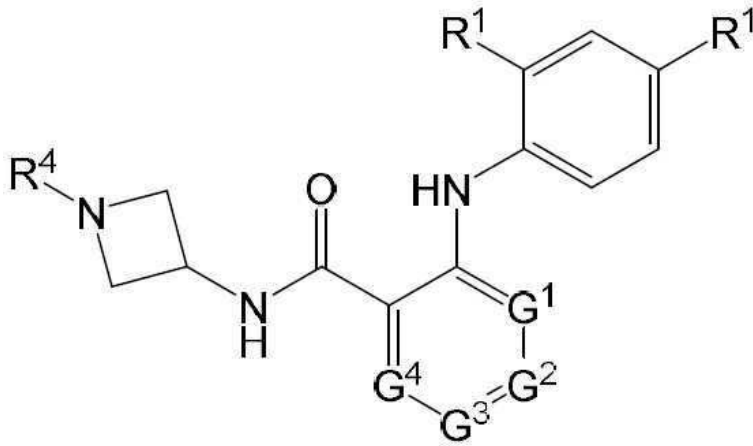
[0114]

[0115] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체이며, 여기서 G¹, G², G³, G⁴, p, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0116] [0065] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b) 및 (I-2c)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 0이다. 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b) 및 (I-2c)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 1이다. 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-

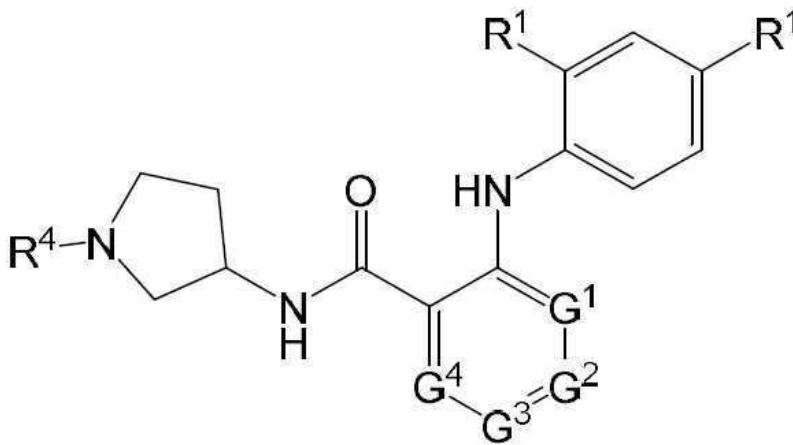
2b) 및 (I-2c)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 2이다. 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b) 및 (I-2c)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 3이다. 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b) 및 (I-2c)의 화합물의 일부 구현예에서, p는 4이다.

[0117] [0066] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물:



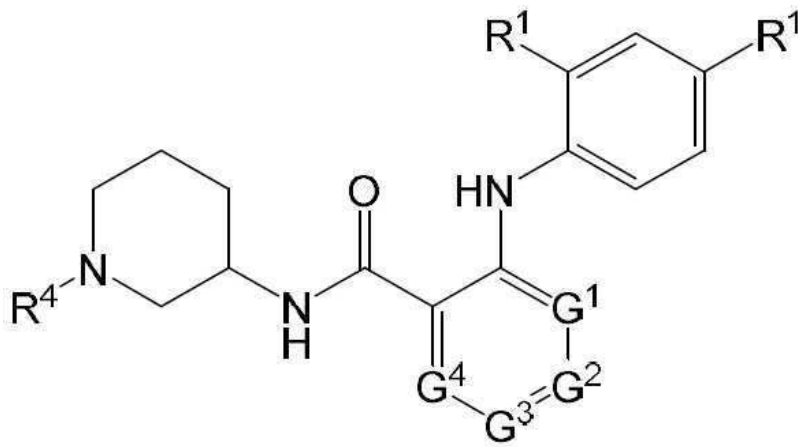
(I-3a)

[0118]



(I-3b)

[0119]



(I-3c)

[0120]

[0121] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체이며, 여기서 G¹, G², G³, G⁴, R¹, R², R³, 및

R^4 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

- [0122] [0067] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CH 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^1 은 CH이다. 일부 구현예에서, G^1 은 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^1 은 CR^2 이고 G^1 의 R^2 는 할로젠이다. 일부 구현예에서, G^1 은 CR^2 이고 G^1 의 R^2 는 플루오로이다.
- [0123] [0068] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^2 는 N, CH, 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^2 는 N이다. 일부 구현예에서, G^2 는 CH, 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^2 는 CH이다. 일부 구현예에서, G^2 는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^2 는 CR^2 이고, G^2 의 R^2 는 할로젠이다. 일부 구현예에서, G^2 는 CR^2 이고 G^2 의 R^2 는 플루오로이다.
- [0124] [0069] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^3 은 N, CH 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^3 은 N이다. 일부 구현예에서, G^3 은 CH 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^3 은 CH이다. 일부 구현예에서, G^3 은 CR^2 이다 일부 구현예에서 G^3 은 CR^2 이고 G^3 의 R^2 는 할로젠이다. 일부 구현예에서, G^3 은 CR^2 이고 G^3 의 R^2 는 플루오로이다.
- [0125] [0070] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^4 는 N, CH, 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^4 는 N이다. 일부 구현예에서, G^4 는 CH 또는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^4 는 CH이다. 일부 구현예에서, G^4 는 CR^2 이다. 일부 구현예에서, G^4 는 CR^2 이고, G^4 의 R^2 는 할로젠이다. 일부 구현예에서, G^4 는 CR^2 이고 G^4 의 R^2 는 플루오로이다. 일부 구현예에서, G^4 는 CR^2 이고 G^4 의 R^2 는 클로로이다.
- [0126] [0071] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CH, G^2 는 CF, G^3 는 CH이고, G^4 는 CF이다.
- [0127] [0072] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CF, G^2 는 CF, G^3 는 CF이고, G^4 는 CF이다.
- [0128] [0073] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CH, G^2 는 N, G^3 는 CH이고, G^4 는 CH이다.
- [0129] [0074] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CH, G^2 는 N, G^3 는 CH이고, G^4 는 CF이다.
- [0130] [0075] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CH, G^2 는 N, G^3 는 CH이고, G^4 는 CCl이다.
- [0131] [0076] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, G^1 은 CH, G^2 는 CH, G^3 는 N이고, G^4 는 CH이다.
- [0132] [0077] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, m은 0이다.
- [0133] [0078] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로젠, OH, NH_2 , NO_2 , CN, 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시, -O-[(임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌)-(임의 치환된 C_1-C_6 알콕시)], -NH(임의 치환된 C_1-C_6 알킬), -N(임의 치환된 C_1-C_6 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌)-(임의 치환된 C_1-C_6 알콕시)], -N[(임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌)-(임의 치환된 C_1-C_6 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C_1-C_6 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C_2-C_6 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된

C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 할로젠, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R¹은 플루오로이다. 일부 구현예에서, R¹은 클로로이다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이다. 일부 구현예에서, R¹은 요오도이다. 일부 구현예에서, R¹은 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다. 일부 구현예에서, R¹은 에티닐이다. 일부 구현예에서, R¹은 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)이다. 일부 구현예에서, R¹은 -C(=O)-CH₃이다.

[0134] [0079] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, OH, NH₂, NO₂, CN, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 하나의 R¹은 플루오로이고 다른 R¹은 요오도이다. 일부 구현예에서, 하나의 R¹은 클로로이고 다른 R¹은 브로모이다. 일부 구현예에서, 하나의 R¹은 할로젠이고 다른 R¹은 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다. 일부 구현예에서, 하나의 R¹은 플루오로이고 다른 R¹은 에티닐이다. 일부 구현예에서, 하나의 R¹은 할로젠이고 다른 R¹은 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)이다. 일부 구현예에서, 하나의 R¹은 플루오로이고 다른 R¹은 -C(=O)-CH₃이다.

[0135] [0080] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, OH, NH₂, NO₂, CN, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0136] [0081] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, m은 4이다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, OH, NH₂, NO₂, CN, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구

현예에서, 각각의 R¹은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

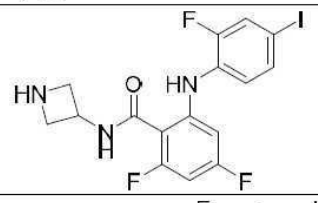
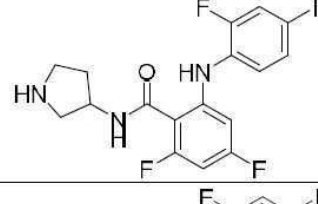
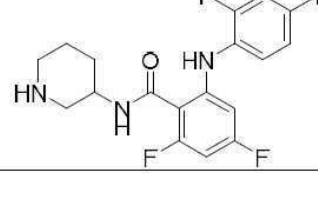
[0137] [0082] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, m은 5이다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, OH, NH₂, NO₂, CN, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 할로젠, 임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0138] [0083] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴는 수소, 할로젠, OH, NH₂, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-C(=O)-O-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), 임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시, -O-[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -NH(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -N(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬)₂, -NH[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], -N[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]₂, -C(=O)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬), -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알케닐), 및 -C(=O)-(임의 치환된 C₂-C₆ 알키닐)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, 및 -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬, -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)], 및 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, 프로-2-필, 2-플루오로에-1-틸, 2-메톡시에-1-틸, -CH₂-CH₂-COOH 및 -CH₂-CH₂-CH₂-COOH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁴는 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, 및 프로-2-필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 에틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 에틸 프로-2-필이다. 일부 구현예에서, R⁴는 임의 치환된 C₁-C₆ 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 2-플루오로에-1-틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -[(임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌)-(임의 치환된 C₁-C₆ 알콕시)]이다. 일부 구현예에서, R⁴는 2-메톡시에-1-틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-COOH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂-CH₂-COOH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂-CH₂-CH₂-COOH이다.

[0139] [0084] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b) 및 (I-3c)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에서 제공된다.

[0140] [0085] 일부 구현예에서, 표 1에 기재된 화합물 및 이의 염, 및 이의 용도가 본원에 제공된다.


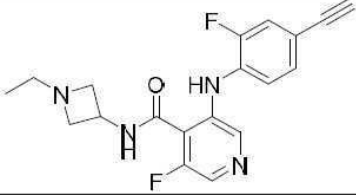
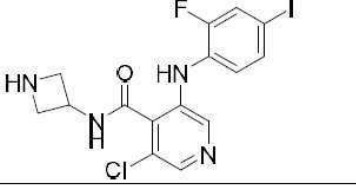
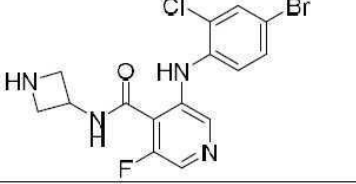
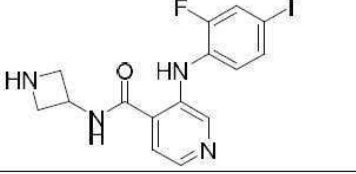
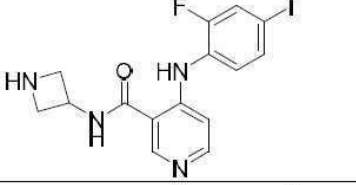

표 1.

화합물 No.	구조	화학명
1		N-(아제티딘-3-일)-2,4- 디플루오로-6-((2- 플루오로-4- 요오도페닐)아미노)벤즈아 미드
2		2,4-디플루오로-6-((2- 플루오로-4- 요오도페닐)아미노)-N- (피롤리딘-3- 일)벤즈아미드
3		2,4-디플루오로-6-((2- 플루오로-4- 요오도페닐)아미노)-N- (피페리딘-3- 일)벤즈아미드

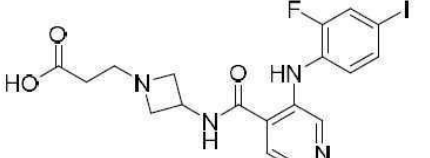
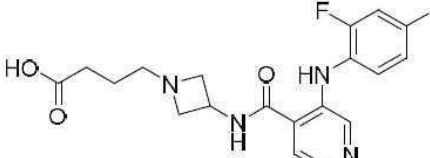

[0141]

4		<p>N-(아세트아미도-3-일)-2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드</p>
5		<p>N-(아세트아미도-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드</p>
6		<p>N-(1-에틸아세트아미도-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드</p>
7		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-메틸아세트아미도-3-일)이소니코틴아미드</p>
8		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-이소프로필아세트아미도-3-일)이소니코틴아미드</p>
9		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-플루오로에틸)아세트아미도-3-일)이소니코틴아미드</p>
10		<p>3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-메톡시에틸)아세트아미도-3-일)이소니코틴아미드</p>

[0142]

11		<p>N-(아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드</p>
12		<p>N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드</p>
13		<p>N-(아제티딘-3-일)-3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드</p>
14		<p>N-(아제티딘-3-일)-3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드</p>
15		<p>N-(아제티딘-3-일)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드</p>
16		<p>N-(아제티딘-3-일)-4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미드</p>
17		<p>3-((4-아세틸-2-플루오로페닐)아미노)-N-(아제티딘-3-일)-5-플루오로이소니코틴아미드</p>

[0143]

18		3-(3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)프로판산
19		4-(3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부탄산
20		N-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드

[0144]

[0145]

[0146]

및 약학적으로 허용되는 이의 염.

[0086] 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c), 또는 표 1의 화합물과 같은 본원에 제공된 임의의 화학식 또는 화합물은, 특정 변형 또는 형태뿐만 아니라 구조식에 의해 묘사된 구조를 갖는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로 상이한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 일반식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체 및 이들의 임의의 비율의 혼합물은 화학식의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 따라서, 본원에 제공된 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 아트로프이성질체 형태 및 이들의 임의의 비율의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 표 1의 화합물이 특정한 입체화학적 배열로 묘사되는 경우, 화합물의 임의의 대안적인 입체화학적 배열 뿐만 아니라 임의의 비율의 화합물의 입체이성질체의 혼합물도 본원에 제공된다. 예를 들어, 표 1의 화합물이 "S" 입체화학적 배열에 있는 입체중심을 갖는 경우, 입체중심이 "R" 입체화학적 배열에 있는 화합물의 거울상이성질체도 본원에서 제공된다. 마찬가지로, 표 1의 화합물이 "R" 배열인 입체중심을 가질 때, "S" 입체화학적 배열인 화합물의 거울상이성질체도 본원에서 제공된다. 또한 "S" 및 "R" 입체화학적 배열을 갖는 화합물의 혼합물이 제공된다. 추가로, 표 1의 화합물이 2개 이상의 입체중심을 갖는 경우, 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 또한 제공된다. 또한, 특정 구조는 기하 이성질체(즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변 이성질체 또는 아트로프 이성질체로서 존재할 수 있다. 추가로, 표 1의 임의의 화합물은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 회전장애이성질체 형태 및 이들의 임의의 비율의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 또한, 특정 구조는 기하 이성질체(즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변 이성질체 또는 아트로프 이성질체로서 존재할 수 있다. 또한, 본원에 주어진 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), 또는 (I-3c)와 같은 모든 화학식은 이러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 무정형 형태 및 이들의 혼합물을 지칭하며, 이러한 형태가 명시적으로 나열되지 않은 경우에도 마찬가지이다. 일부 구현예에서, 용매는 물이고 용매화물은 수화물이다.

[0147]

[0087] 본원에 기술된 화합물은 염이 기술되지 않은 경우에도 염으로 존재할 수 있으며, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 숙련된 기술자에 의해 잘 이해되는 바와 같이 기술된 화합물의 모든 염 및 용매화물 뿐만 아니라 비염(non-salt) 및 비용매화물 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 염은 약학적으로 허용되는 염이다.

[0148]

[0088] 한 변형예에서, 본원의 화합물은 개체에 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, 본원에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 약학적 조성물 및 화합물을 투여하는 방법은 본원에 설명된 임의의 화합물 또는 이의 형태에 적합하다.

[0149]

[0089] 본원에 제공된 G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , m, p, q, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , m, p, q, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 의 임의의 다른 모든 변형예 또는 구현예와 조합될 수 있으며, 각 조합이 개별적으로 그리고 구체적으로 기술된

것처럼 조합될 수 있다.

[0150] **조성물**

[0151] [0090] 또한, 본 명세서에 개시 및/또는 기재된 화합물 및 하나 이상의 추가의 약제, 약제, 아주반트, 담체, 부형제 등을 포함하는 약학적 조성물과 같은 조성물이 제공된다. 적합한 의약 및 약학적 제제는 본원에 기재된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제 또는 아주반트 및 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화학적 실체를 포함한다. 약학적으로 허용되는 부형제의 예로는 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로오스, 크로스카르멜로스나트륨, 글루코스, 젤라틴, 수크로스 및 탄산마그네슘을 들 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된 상기 기술된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 조성물과 같은 조성물이 제공된다.

[0152] [0091] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물이 제공된다. 일부 측면에서, 조성물은 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용될 수 있는 합성 중간체를 함유할 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 임의의 다른 적합한 활성제 또는 불활성 제제를 함유할 수 있다.

[0153] [0092] 본원에 기술된 임의의 조성물은 무균이거나 무균 성분을 함유할 수 있다. 살균은 당업계에 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 조성물은 실질적으로 순수한 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다.

[0154] [0093] 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물 및 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자를 치료하기 위해 상기 조성물을 사용하기 위한 지침서를 포함하는 포장된 약학적 조성물이 제공된다.

[0155] **약학적 제형(Pharmaceutical Formulations)**

[0156] [0094] 본 개시내용은 또한 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 병용 요법으로, 즉 다른 약제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 병용 요법은 적어도 하나의 다른 활성제와 조합된 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물을 포함할 수 있다.

[0157] [0095] 약학적으로 허용되는 담체는 생리학적으로 적합한 모든 담체, 부형제, 안정화제, 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제 및 향진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함할 수 있다. 종기로는, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척추 또는 표피 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의해)에 적합하다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물, 즉 본원에 기재된 화합물은 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 기타 자연 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위한 물질로 코팅될 수 있다.

[0158] [0096] 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 투여할 표준 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 여기에는 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 방부제(옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올 및 m-크레졸 등); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 폴리머; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염 형성 반대 이온; 금속 착물(예컨대 Zn-단백질 착물); 및/또는 TWEENTM 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제가 포함된다.

[0159] [0097] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하면서도 바람직하지 않은 독성 효과를 부여하지 않는다. 그러한 염의 예는 산부가염 및 염기부가염을 포함한다. 산부가염은 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인 등과 같은 무독성 무기산 뿐만 아니라, 지방족 모노-및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등과 같은 무독성 유기산으로부터 유도된 것을 포함한다. 염기 부가 염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리토 금속으로부터 유도된 것

뿐만 아니라, N,N' 디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 비독성 유기 아민으로부터 유도된 것을 포함한다.

- [0160] [0098] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 항산화제의 예로는 (1) 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제를 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 들 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 재료를 사용하거나 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지하거나 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다.
- [0161] [0099] 본원에 기재된 화합물의 임의의 적합한 제형을 제조할 수 있다. 일반적으로, Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, JE editor, 20th edition, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., 페이지 780-857을 참조할 수 있다. 제형은 적절한 투여 경로에 적합하도록 선택된다. 화합물이 충분히 염기성이거나 산성이어서 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하는 경우 화합물을 염으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트 및 α-글리세로포스페이트와 같이, 생리적으로 허용가능한 음이온을 형성하는 산과 형성된 유기산 부가염이다. 히드로클로라이드, 설페이트, 니트레이트, 바이카보네이트 및 카보네이트 염을 포함하는 적합한 무기 염이 또한 형성될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 잘 알려진 표준 절차를 사용하여, 예를 들어 생리학적으로 허용되는 음이온을 제공하는 적절한 산을 갖는 아민과 같은 충분히 염기성인 화합물에 의해 얻어진다. 카르복실산의 알칼리 금속(예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예컨대 칼슘) 염도 제조된다.
- [0162] [00100] 고려되는 화합물이 약학적 조성물로 투여되는 경우, 화합물은 약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 담체와 혼합하여 제형화될 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 고려되는 화합물은 중성 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 경구 투여되거나 생리식염수 용액으로 정맥내 투여될 수 있다. 포스페이트, 바이카보네이트 또는 시트레이트와 같은 기존 완충액을 이러한 목적으로 사용할 수 있다. 물론, 당업자는 특정 투여 경로를 위한 다양한 제형을 제공하기 위해 명세서의 교시 내에서 제형을 변형할 수 있다. 특히, 고려되는 화합물은 변형되어 물 또는 다른 비히클에 더 잘 녹도록 변형될 수 있으며, 이는 예를 들어 당업계의 숙련된 기술 범위 내에서 약간의 변형(염 제형, 에스테르화 등)으로 쉽게 달성될 수 있다. 환자에게 최대의 유익한 효과를 위해 본 화합물의 약동학을 관리하기 위해 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변형하는 것 또한 당업계의 통상의 기술 범위 내에 있다.
- [0163] [0100] 본원에 설명된 바와 같은 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b) 및 (I-3c)를 갖는 화합물은, 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 글리세롤, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드 등과 같은 유기 용매에 일반적으로 사용성이다. 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b) 및 (I-3c)를 갖는 화합물을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 혼합함으로써 제조된 제형을 제공한다. 한 측면에서, 제형은 a) 수용성 유기 용매, 비이온성 용매, 수용성 지질, 시클로덱스트린, 토코페롤과 같은 비타민, 지방산, 지방산 에스테르, 인지질 또는 이들의 조합에 기술된 화합물을 용해시켜 용액을 제공하는 단계; 및 b) 1-10% 탄수화물 용액을 함유하는 완충액 또는 식염수를 첨가하는 단계를 포함하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일례로, 탄수화물은 텍스트로스를 포함한다. 본 발명의 방법을 사용하여 얻은 약학적 조성물은 안정하고 동물 및 임상 적용에 유용하다.
- [0164] [0101] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 염 또는 본원에 기술된 조성물은 근골격계 질환을 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 골격근의 질량, 질 및/또는 근력이 증가된다. 일부 구현예에서, 근육 단백질의 합성이 증가된다. 일부 구현예에서, 골격근 섬유 위축이 억제된다.
- [0165] [0102] 본 발명의 방법에 사용되기 위한 수용성 유기 용매의 예시적인 예로는 N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸 설폭사이드 또는 이들의 조합을 들 수 있으나 이에 국한되지 않는다. 알코올의 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0166] [0103] 본 발명의 방법에 사용되기 위한 수용성 비이온 계면활성제의 예시적인 예로는 CREMOPHOR[®] EL, 폴리에틸렌 글리콜 개질된 CREMOPHOR[®] (폴리옥시에틸렌글리세롤트리리시놀레이트 35), 수소화된 CREMOPHOR[®] RH40, 수소화된 CREMOPHOR[®] RH60, PEG-숙시네이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, SUTOL[®] HS(폴리에틸렌 글리콜 660 12-히드록시스테아레이트), 소르비탄 모노올레이트, 폴록사머, LABRAFIL[®](에톡실화 페르식 오일), LABRASOL[®] (카프릴-카프로일 마크로콜-8-글리세라이드), GELUCIRE[®](글리세롤 에스테르), SOFTIGEN[®] (PEG 6 카프릴릭 글리세라이드), 글리세린, 글리콜-폴리소르베이트, 또는 이들의 조합을 들 수 있지만 이에 국한되지 않는다.

[0167] [0104] 본 방법에 사용하기 위한 수용성 지질의 예시적인 예는 식물성 오일, 트리글리세리드, 식물성 오일 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 지질 오일의 예는 피마자유, 폴리옥실 피마자유, 옥수수유, 올리브유, 면실유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성유, 수소화 대두유, 코코넛 오일의 트리글리세리드, 팜씨 오일, 및 이들의 수소화된 형태, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 국한되지 않는다..

[0168] [0105] 본 방법에서 사용하기 위한 지방산 및 지방산 에스테르의 예시적인 예는 올레산, 모노글리세리드, 디글리세리드, PEG의 모노-또는 디-지방산 에스테르, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0169] [0106] 본 방법에 사용하기 위한 시클로텍스트린의 예시적인 예는 알파-시클로텍스트린, 베타-시클로텍스트린, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 솔포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0170] [0107] 본 방법에 사용하기 위한 인지질의 예시적인 예는 대두 포스파티딜콜린, 또는 디스테아로일 포스파티딜글리세롤, 및 이들의 수소화된 형태 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0171] [0108] 당업자는 특정 투여 경로를 위한 다양한 제형을 제공하기 위해 명세서의 교시 내에서 제형을 변형할 수 있다. 특히, 화합물은 물이나 다른 비히클에 더 잘 녹도록 변형될 수 있다. 환자에게 가장 유익한 효과를 위해 본 화합물의 약동학을 관리하기 위해 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변형하는 것 또한 당업계의 통상의 기술 범위 내에 있다.

[0172] **약물 조합(Drug combinations)**

[0173] [0109] 구현예의 방법은 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물을 투여하는 것을 포함하고; 선택적으로 화합물은 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료하는데 유용한 것으로 알려져 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 신경퇴행성 장애를 치료하는데 유용한 것으로 알려져 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 면역결핍 질환을 치료하는 데 유용한 것으로 알려져 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 RAS 억제제, RAF 억제제 및 ERK 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항암 약물이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 PD-1 항체와 같은 면역억제제이다.

[0174] [0110] 추가 활성 성분은 본 개시내용의 적어도 하나의 예시적인 화합물로부터 별도의 약학적 조성물로 투여될 수 있거나, 단일의 약학적 조성물에 본 개시내용의 적어도 하나의 예시적 화합물과 함께 포함될 수 있다. 추가 활성 성분은 본 발명의 적어도 하나의 예시적인 화합물의 투여와 동시에, 그 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0175] **투여량 및 투여 형태**

[0176] [0111] 질병의 예방 또는 치료를 위해, 본원에 기술된 화합물의 적절한 투여량은 치료할 질병의 유형, 질병의 중증도 및 경과, 화합물이 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 전달 방식, 이전 요법, 및 대상체의 임상 병력에 따라 달라진다. 본원에 기재된 화합물은 한 번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 대상체에게 적절하게 투여된다. 질병의 유형과 중증도에 따라 일반적인 일일 투여량은 위에서 언급한 요인에 따라 약 0.0001 mg/kg에서 100 mg/kg 또는 그 이상 범위일 수 있다. 수일 이상에 걸쳐 반복 투여하는 경우, 병태에 따라 원하는 질병 증상 억제가 발생할 때까지 치료를 지속한다.

[0177] [0112] 예를 들어 투여량은 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중 또는 1-10 mg/kg 범위일 수 있다. 치료 섭생은 주당 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 1개월에 1회, 3개

월에 1회 또는 3 내지 6개월에 1회 투여를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 지속 방출 제형이 투여되며, 이는 비지속 방출 제형에 비해 덜 빈번한 투여를 결과시킬 것이다.

[0178] [0113] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에 독성이 없이 치료 효과를 생성하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 약학적으로 허용되는 담체와 조합된 활성 성분의 약 0.01% 내지 약 99%, 종기로는 약 0.1% 내지 약 70%, 가장 종기로는 약 1% 내지 약 30% 범위일 것이다.

[0179] **투여**

[0180] [0114] 본원에 기재된 조성물은 당업계에 공지된 하나 이상의 다양한 방법을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 숙련된 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여 경로는 경구, 설하, 구강, 비강내, 국소, 직장, 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입을 포함한다. 본원에 사용된 "비경구 투여"라는 표현은 일반적으로 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 제한 없이 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입이 이에 포함된다.

[0181] **치료 방법**

[0182] [0115] 본원의 화합물 및 약학적 조성물은 임의의 적합한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 화합물은 요법 및/또는 시험에 사용될 수 있다.

[0183] [0116] 본원의 화합물 및 약학적 조성물은 개체의 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료 또는 예방을 필요로 하는 상기 개체에게 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 화학적 실체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0184] [0117] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B 및 PLK3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 키나아제의 억제제이고, 따라서 포유동물, 특히 인간에서 항증식제 또는 항전이제(예를 들어, 항암제)로서의 치료적 용도에 모두 적용가능하다. 특히, 본 발명의 화합물은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부암, 흑색종 및, 피부의 양성 과형성(예컨대 건선) 및 전립선의 양성 과형성(예컨대 BPH)과 같은 기타 과형성 병태 등, 다양한 인간 과증식 장애의 예방 및 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 이러한 질환에서 유래한 뇌 전이에 대한 활성을 가질 수 있는 것으로 예상된다.

[0185] [0118] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또한 비정상적인 발현 리간드/수용체 상호작용 또는 다양한 키나아제와 관련된 활성화 또는 신호 이벤트가 관련된 추가 장애의 치료에 유용할 수 있다. 그러한 장애는 티로신 키나아제의 이상 기능, 발현, 활성화 또는 신호전달이 수반되는 신경, 신경교, 성상세포, 시상하부 및 기타 선, 대식세포, 상피, 간질 및 배반강 성질의 장애를 포함할 수 있다.

[0186] [0119] 또한 본원에 따라, 대상체의 암 또는 종양과 같은 증식 장애 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0187] [0120] 일부 구현예에서, 증식 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부암, 흑색종 및, 피부의 양성 과형성(예컨대 건선) 및 전립선의 양성 과형성(예컨대 BPH)과 같은 기타 과형성 병태로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물은 이러한 장애에서 비롯된 뇌 전이에 대한 활성을 가질 수 있다.

[0188] [0121] 또한 MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B 및 PLK3과 같은 하나 이상의 키나아제의 활성을 억제하는

방법이 제공되며, 이 방법은 본원에 설명된 바와 같은 적어도 하나의 화학적 실체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B, 및 PLK3와 같은 하나 이상의 키나아제를 세포에서 억제하는 방법이 제공되며, 이 방법은 예컨대 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은 본원에 설명된 화학적 실체를 상기 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. 또한, 개체의 MEK, COT1, FGFR4, MINK, MYO3A, PKG1B, 및 PLK3와 같은 하나 이상의 키나아제의 활성을 억제하기 위한 약제를 제조하는데 있어서의, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은, 본원에 기술된 적어도 하나의 화학적 실체의 용도도 제공된다.

[0189] [0122] 또한 대상체에서 암 또는 종양과 같은 증식 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은, 본원에 기술된 적어도 하나의 화학적 실체의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 개체의 증식 장애, 암 또는 종양의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하는데 있어서의, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은, 본원에 기술된 적어도 하나의 화학적 실체의 용도도 제공된다.

[0190] [0123] 일 구현예에서, 치료 또는 예방할 질병 또는 병태는 암과 같은 비정상적인 세포 증식이다. 용어 "암"은 전암성 병태, 비악성, 저등급, 고등급 및 악성 암을 지칭한다. 모든 조직 유형의 암이 본원에 개시된 화합물에 의한 치료 또는 예방을 위해 고려된다. 예시적인 유형의 암은 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병 및 림프성 악성종양을 포함한다. 보다 구체적으로, 특정 구현예에서 암은 편평 세포암(예컨대 상피 편평 세포암), 소세포 폐암을 포함하는 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막의 암, 간세포암, 위장암을 비롯한 위 또는 위장의 암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간암종, 항문암종, 음경 암종, 뿐만 아니라 두경부암이다.

[0191] [0124] 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 개체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 개체의 암 치료용 약제의 제조에 있어서 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다. 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 개체의 암 치료를 위한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다. 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 개체의 암 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 제공한다.

[0192] [0125] 또 다른 구현예에서, 치료 또는 예방하고자 하는 질환 또는 병태는 신경퇴행성 질환이다. 신경퇴행성 질환의 예시적인 유형은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 신경퇴행성 과정의 결과로서 발생하는 헌팅턴병을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0193] [0126] 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이는 이를 필요로 하는 개체에게 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물, 또는 표 1의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병과 같은 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화학적 실체의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0194] [0127] 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 개인에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 개체의 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 개체의 신경퇴행성 질환 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다. 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 개체에서 신경퇴행성 질환의 치료를 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다. 또한 본원에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 신경변성 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 제공한다.

[0195] [0128] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물 및 사용 지침서를 함유하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 이를 필요로 하는 개체의 암 치료에 사용하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 키트는 이를 필요로 하는 개체에서 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 바이알, 주사기 또는 IV 백과 같이, 화합물 또는 조성물의 투여에 사용될 수 있는 임의의 물질 또는 장비를 추가로 함유할 수 있다. 키트에는 멸균 포장도 포함될 수도 있다.

[0196] **일반적인 합성 방법**

[0197] [0129] 후술하는 화학식 (I)의 화합물의 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 도식 및 하기 특정 구현예를 참조로, 화학식 (I)의 화합물에 대하여 설명한다. 당업자는 본원에서 다양한 화합물을 얻기 위해 출발 물질을 적절하게 선택하여 궁극적으로 원하는 치환체가 반응 계획을 통해 적절한 보호를 받거나 받지 않고 원하는 생성물을 생성할 수 있도록 할 수 있음을 인식할 것이다. 별법으로, 궁극적으로 원하는 치환기 대신에, 반응식을 통해 수행될 수 있고 원하는 치환기로 적절하게 대체될 수 있는 적합한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 당업자는 보호기가 반응 조건으로부터 특정 작용기(아미노, 카르복시 또는 측쇄기)를 보호하기 위해 사용될 수 있고 이러한 기가 적절한 경우 표준 조건 하에서 제거된다는 것을 인지할 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 변수는 화학식 (I)과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

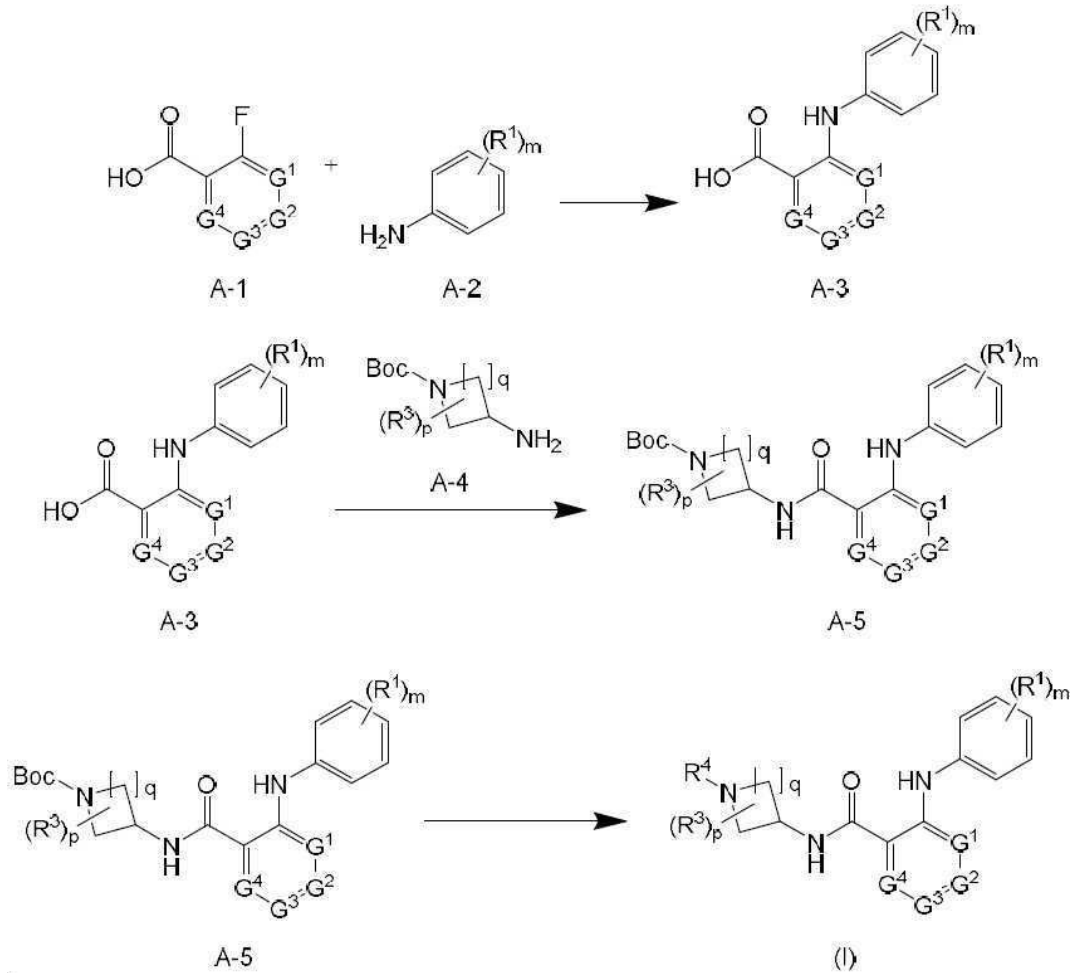
[0198] [0130] 화합물의 특정 거울상이성질체를 얻는 것이 바람직한 경우, 이는 거울상이성질체를 분리 또는 분해하기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 거울상이성질체의 상응하는 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서, 예를 들어 부분입체이성질체 유도체는 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 적절한 키랄 화합물의 혼합물의 반응에 의해 생성될 수 있다. 부분입체이성질체는 임의의 편리한 수단, 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있고 원하는 거울상이성질체가 회수될 수 있다. 또 다른 분리 공정에서 라세메이트는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 분리할 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우 특정 거울상이성질체는 설명된 공정 중 하나에서 적절한 키랄 중간체를 사용하여 얻을 수 있다.

[0199] [0131] 크로마토그래피, 재결정화 및 기타 통상적인 분리 절차는 또한 화합물의 특정 이성질체를 얻거나 반응 생성물을 정제하는 것이 바람직한 경우 중간체 또는 최종 생성물과 함께 사용될 수 있다.

[0200] [0132] 본원에 기술된 화합물을 제조하는 일반적인 방법은 하기 예시된 방법에 기술되어 있다. 본원에 제공된 반응식의 가변기는 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c), 또는 그의 변형에 대해 정의된 바와 같다. 본 명세서에 기재된 다른 화합물은 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0201] [0133] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 A에 나타난 절차를 통해 합성되며, 여기서 G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , p, q, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 임의의 변형에 대해 정의된 바와 같다. 구체적인 예는 후술하는 실시예 섹션에서 제공된다.

반응식 A



[0202]

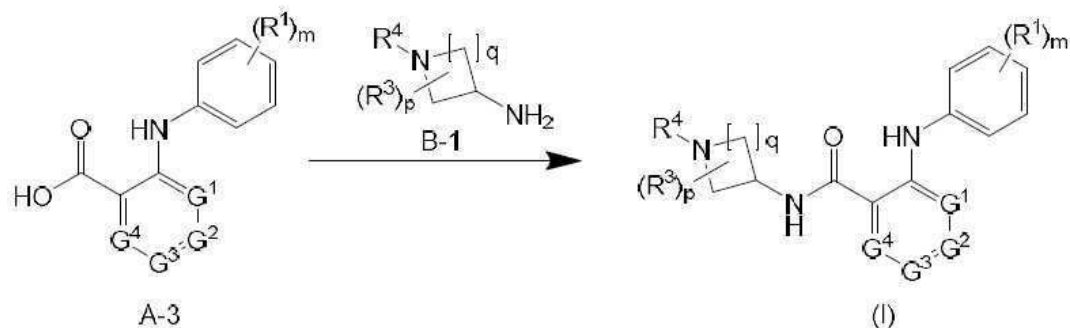
[0203]

[0134] 합성방법이 구체적으로 앞서 기술되지 않은 출발 물질은 시판되거나 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0204]

[0135] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 B에 나타난 절차를 통해 합성되며, 여기서 G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , p , q , R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 이의 임의의 변형에 대해 정의된 바와 같다. 구체적인 예는 후술하는 실시예 섹션에서 제공된다.

반응식 B



[0205]

[0206]

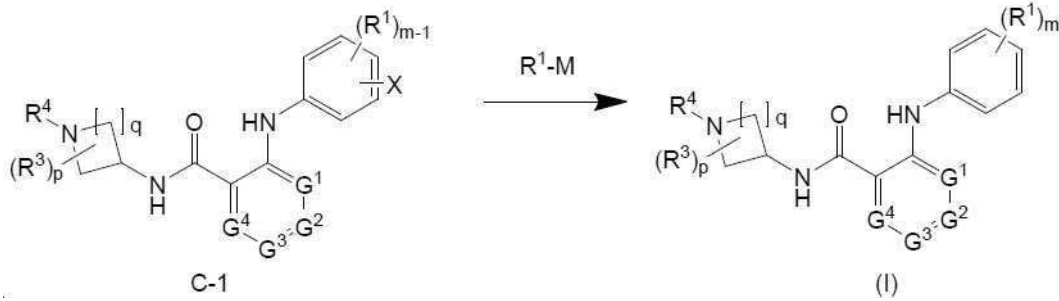
[0136] 합성방법이 구체적으로 앞서 기술되지 않은 출발 물질은 시판되거나 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0207]

[0137] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 C에 나타난 절차를 통해 합성되며, 여기서 G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , p , q , R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 이의 임의의 변형에 대해 정의된 바와 같고, X는

커플링 반응에 적합한 이탈기, 예컨대 비제한적 예로서 할로젠(예컨대 브로모, 요오도)이고, R¹-M은 비제한적인 예로서 보론산, 보론산 에스테르, 유기주석 화합물, 유기아연 화합물, 유기규소 화합물, 말단 알킨 등과 같이, 커플링 반응에 적합한 화합물이다. 구체적인 예는 후술하는 실시예 섹션에서 제공된다.

반응식 C



[0208]

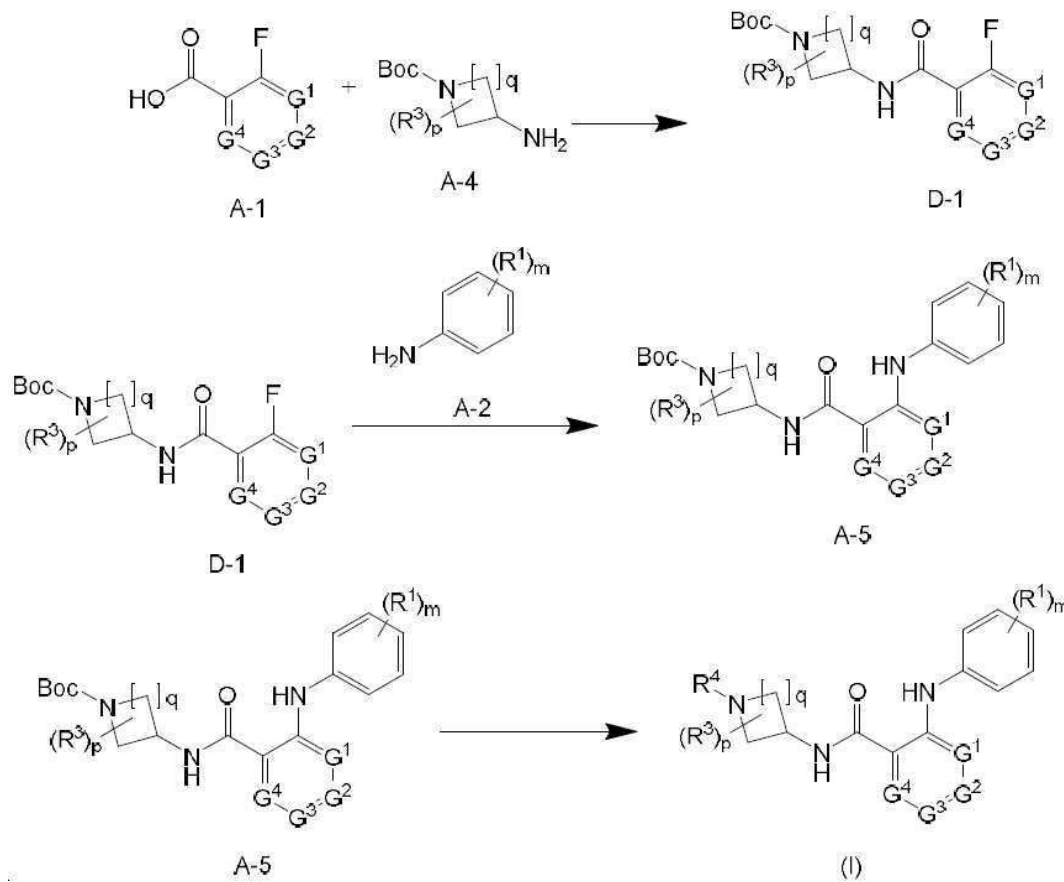
[0209]

[0210]

[0138] 합성방법이 구체적으로 앞서 기술되지 않은 출발 물질은 시판되거나 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0139] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 D에 나타난 절차를 통해 합성되며, 여기서 G¹, G², G³, G⁴, p, q, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 이의 임의의 변형에 대해 정의된 바와 같다. 구체적인 예는 후술하는 실시예 섹션에서 제공된다.

반응식 D



[0211]

[0212]

[0213]

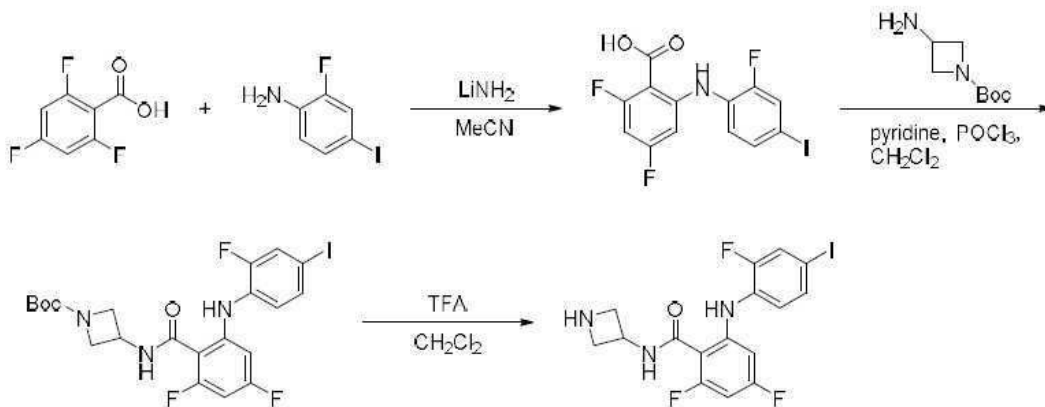
[0140] 합성방법이 구체적으로 앞서 기술되지 않은 출발 물질은 시판되거나 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

실시예

[0214] [0141] 하기 실시예들은 본 명세서에서 제공되는 조성물, 용도 및 방법을 설명하기 위해 제공되는 것으로 이를 한정하는 것이 아니다. 당업자는 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-3a), (I-3b), (I-3c)의 화합물 또는 이의 염의 다른 화합물에 접근하기 위해, 적합한 출발 물질 및 시약을 선택함으로써 후술하는 합성 반응 및 반응식이 변형될 수 있음을 인지할 것이다. 화합물은 상기 기술된 일반적인 방법을 사용하여 제조된다.

[0215] [0142] 다음 화학 약어가 실시예 전반에 걸쳐 사용된다: ACN(아세토니트릴), AcOH(아세트산), CuI(요오드화구리 (I)), DCM(디클로로메탄), DIEA(N,N-디이소프로필에틸아민), DMF(디메틸포름아미드), DMSO(디메틸 설펍사이드), Et₃N(트리에틸아민), EtOAc(에틸 아세테이트), Et₂O(디에틸 에테르), ¹H NMR (양성자 핵 자기 공명), HATU((1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트), HCl(염산), HPLC(고성능 액체 크로마토그래피), K₂CO₃(탄산칼륨), LCMS(액체 크로마토그래피-질량 분석), LiHMDS(리튬 비스(트리메틸실릴)아미드), LiNH₂(리튬 아미드), MeOH(메탄올), Na₂SO₄(황산나트륨), NaBH₃CN(시아노보로히드라이드나트륨), NaOH(수산화나트륨), n-BuLi(n-부틸리튬), NH₃·H₂O(암모니아 용액), PdCl₂(dppf)(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드), PE(석유 에테르), 분취용 HPLC(분취 고성능 액체 크로마토그래피), POCl₃(포스포릴 클로라이드), TBAF(테트라부틸암모늄 플루오라이드), THF(테트라히드로푸란) 및 TFA(트리플루오로아세트산).

[0216] 실시예 1: N-(아제티딘-3-일)-2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드(화합물 1)의 제조



[0217]

[0218] [0143] 단계 1: 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산의 합성

[0219] [0144] MeCN(30 mL) 중 2,4,6-트리 플루오로벤조산 (646 mg, 3.67 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린(1000 mg, 4.22 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에서 LiNH₂ (295 mg, 12.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, pH = 2가 될 때까지 1N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 생성된 케이크를 건조시켜 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산(1.22g, 85% 수율)을 분홍색 고체로서 얻었다.

[0220] [0145] 단계 2: tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성

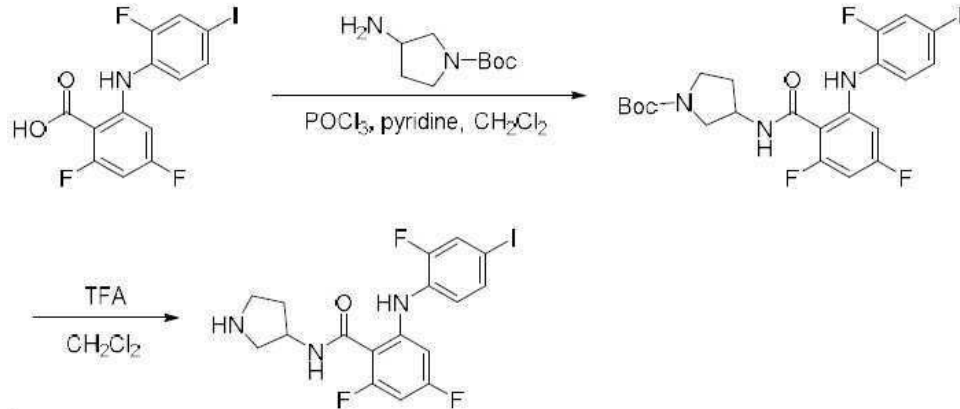
[0221] [0146] CH₂Cl₂(20 mL) 중 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산 (200 mg, 0.51 mmol), tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 (263 mg, 1.53 mmol) 및 피리딘 (141 mg, 1.78 mmol)의 용액에 POCl₃ (20 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여 tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (230 mg, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0222] [0147] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드의 합성

[0223] [0148] CH₂Cl₂(10 mL) 중 tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(170 mg, 0.31 mmol)의 CH 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안

안 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2 로 용해시키고, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 pH>7이 될 때까지 첨가하고 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 N-(아제티딘-3-일)-2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드(TFA 염, 17 mg, 10% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 448.0.

[0224] 실시예 2: 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드(화합물 2)의 제조



[0225]

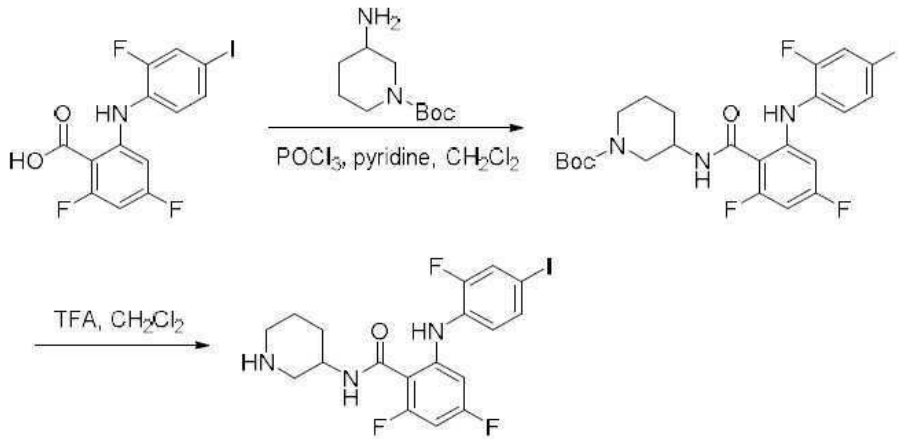
[0226] [0149] 단계 1: tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

[0227] [0150] CH_2Cl_2 (20 mL) 중 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산 (200 mg, 0.51 mmol), tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (285 mg, 1.53 mmol) 및 피리딘(141 mg, 1.78 mmol)의 용액에 POCl_3 (20 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1)로 정제하여 tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (170 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0228] [0151] 단계 2: 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드의 합성

[0229] [0152] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트(170 mg, 0.30 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 pH>7이 될 때까지 첨가하고 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1 + 0.5\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)로 정제하여 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 (TFA 염, 130 mg, 75% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.86-8.84(m, 3H), 8.58(s, 1H), 7.70(dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.52(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18(t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83-6.77(m, 1H), 6.58(d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.51-4.46(m, 1H), 3.48-3.44(m, 1H), 3.31-3.22(m, 2H), 3.11-3.07(m, 1H), 2.20-2.15(m, 1H), 1.93-1.88(m, 1H). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 462.0.

[0230] 실시예 3: 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(피페리딘-3-일)벤즈아미드(화합물 3)의 제조



[0231]

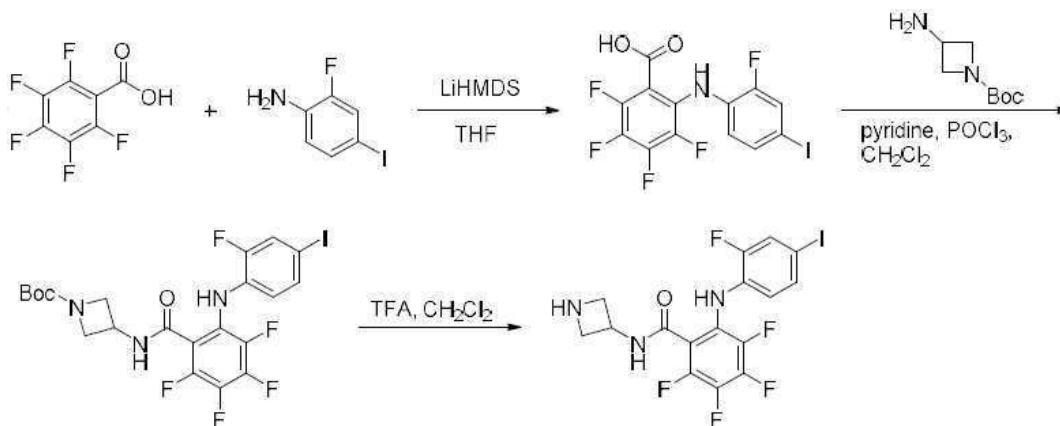
[0232] [0153] 단계 1: tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

[0233] [0154] CH₂Cl₂ (20 mL) 중 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산(200 mg, 0.50 mmol), tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 1.00 mmol), POCl₃ (3 방울) 및 피리딘(120 mg, 1.5 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조, 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH 30:1 내지 20:1, v/v)로 정제하여 tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (170 mg, 59% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0234] [0155] 단계 2: 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(피페리딘-3-일)벤즈아미드의 합성

[0235] [0156] CH₂Cl₂/TFA(10 mL/1 mL) 중 tert-부틸 3-(2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실레이트(170 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 2,4-디플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(피페리딘-3-일)벤즈아미드(50 mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆): δ 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, J =7.8Hz, 1H), 7.68 (d, J =10.2Hz, 1H), 7.49 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.4Hz, 1H), 6.75 (t, J = 9.0Hz, 1H), 6.60 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 2.91 (d, J = 11.4Hz, 1H), 2.73 (d, J = 12.6Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 2H). LCMS (M+H⁺) m/z: 476.0.

[0236] 실시예 4: N-(아제티딘-3-일)-2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드(화합물 4)의 제조



[0237]

[0238] [0157] 단계 1: 2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산의 합성

[0239] [0158] THF(20 mL) 중 2,3,4,5,6-펜타 플루오로 벤조산 (500 mg, 2.36 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린

(559 mg, 2.36 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에서 LiHMDS (7 mL, THF 중 1M)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)로 정제하여 2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산 (700 mg, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

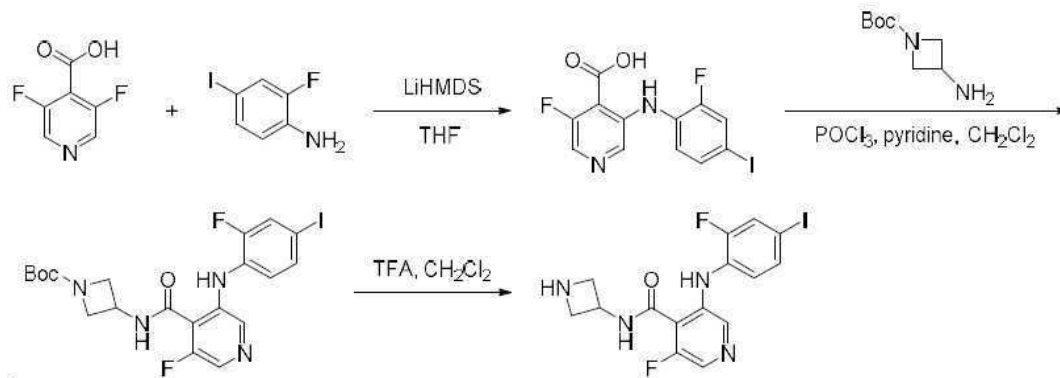
[0240] [0159] 단계 2: tert-부틸 3-(2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성

[0241] [0160] CH₂Cl₂ (20 mL) 중 2, 3, 4, 5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤조산 (200 mg, 0.47 mmol), tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 (240 mg, 1.4 mmol) 및 피리딘(129 mg, 1.63 mmol)의 용액에 POCl₃(20 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 제거하여 tert-부틸 3-(2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(미정제)를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0242] [0161] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드의 합성

[0243] [0162] CH₂Cl₂ (20 mL) 중 tert-부틸 3-(2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (274 mg, 0.47 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, NH₃·H₂O를 pH>7이 될 때까지 첨가하고 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂ /MeOH = 25/1+0.5% NH₃·H₂O)로 정제하여 N-(아제티딘-3-일)-2,3,4,5-테트라플루오로-6-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)벤즈아미드 (73 mg, 두 단계에 대해 32% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.45(d, J = 6.8Hz, 1H), 8.76(br s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.53(dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 4.60-4.57(m, 1H), 4.05-4.00(m, 2H), 4.00-3.85(m, 2H). LCMS (M+H⁺) m/z:484.1.

[0244] 실시예 5: N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(화합물 5)의 제조



[0245] [0163] 단계 1: 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산의 합성

[0247] [0164] THF(200 mL) 중의 3,5-디플루오로이소니코틴산 (5.00g, 31.5 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린 (7.45g, 31.5 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각하였다. LiHMDS(95 mL, THF 중 1M)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용매를 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂로 용해시킨 후 NaOH 수용액 (2N, 500 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 pH = 1이 될 때까지 진한 HCl(100 mL)로 처리하고, 혼합물을 여과하고, 케이크를 건조시켜 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산(10g, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

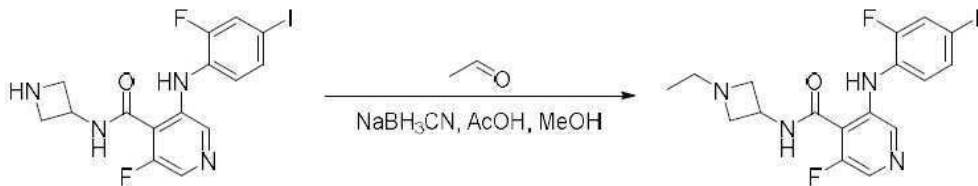
[0248] [0165] 단계 2: tert-부틸 3-(3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성

[0249] [0166] CH₂Cl₂(300 mL) 중 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산 (10g, 26.6 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(13.7g, 79.8 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에서 피리딘(7.4 g, 93 mmol) 및 POCl₃ (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 100%)로 정제하여 tert-부틸 3-(3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (6.7g, 48% 수율)을 얻었다.

[0250] [0167] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드의 합성

[0251] [0168] CH₂Cl₂ (200 mL) 중 tert-부틸 3-(3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (6.7g, 12.6 mmol)의 용액에 TFA (10 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ /MeOH(100 mL, 10/1)로 용해시키고, NH₃.H₂O를 pH>7까지 첨가한 다음, 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 처리하였다. 30분 후 황색 고체가 형성되었고, 이를 여과, 건조하여 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(순도 100%, 4.13g, 76% 수율)를 얻었다. 유기층을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)로 정제하여 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(일부 염 함유, 1.7g, 31%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ + D2O): δ 8.18(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.67(d, J = 10.8Hz, 1H), 7.49(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.08(t, J = 8.8Hz, 1H), 4.74-4.66(m, 1H), 4.14-4.09(m, 2H), 4.01-3.96(m, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 431.2.

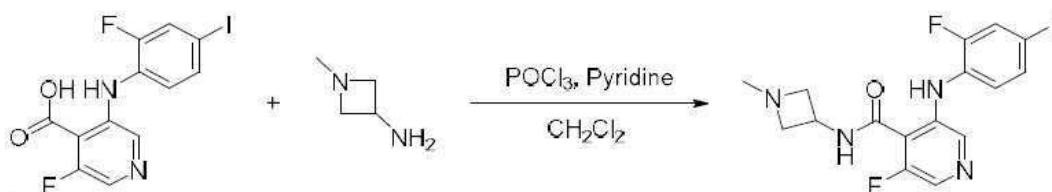
[0252] 실시예 6: N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(화합물 6)의 제조



[0253]

[0254] [0169] MeOH(350 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (3.82g, 8.88 mmol), AcOH(20 mg) 및 아세트알데히드(45 mL, 17.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NaBH₃CN(1.12g, 17.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 용해시키고 물로 세척하였다. 유기층을 건조 및 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 25/1 + 0.5% NH₃.H₂O)로 정제하여 황색 오일을 얻었다. Et₂O (50 mL)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하고 건조하여 N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(3g, 74% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.14(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.13(s, 2H), 7.64(dd, J = 10.4, 1.6Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.05(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.34-4.30(m, 1H), 3.53(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.86(t, J = 6.4Hz, 2H), 2.46-2.41(m, 2H), 0.88(t, J = 7.2Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 459.0.

[0255] 실시예 7: 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)이소니코틴아미드(화합물 7)의 제조

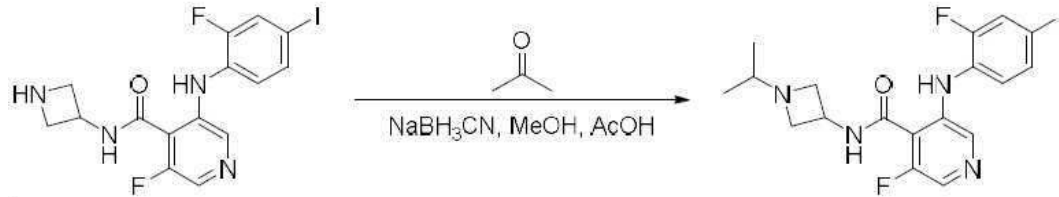


[0256]

[0257] [0170] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산 (100 mg, 0.26 mmol)

및 1-메틸아제티딘-3-아민(70 mg, 0.81 mmol)의 용액에 피리딘 (73 mg, 0.93 mmol) 및 POCl₃ (10 mg)을 N₂ 하에 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)이소니코틴아미드 (25 mg, 21% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 황색 고체. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.16(d, J = 6.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.14(s, 2H), 7.65(dd, J = 10.4, 1.6Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.06(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.32-4.26(m, 1H), 3.51(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.23(s, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 445.1.

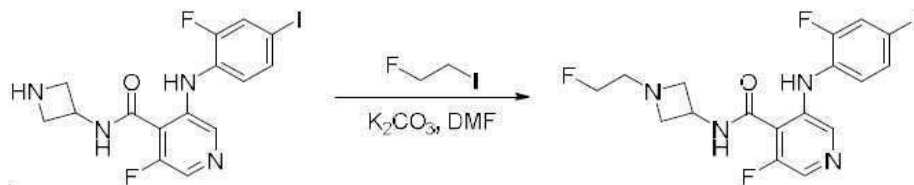
[0258] 실시예 8: 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-이소프로필아제티딘-3-일)이소니코틴아미드 (화합물 8)의 제조



[0259]

[0171] MeOH(10 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (215 mg, 0.50 mmol), 아세톤(1 mL), NaBH₃CN (63 mg, 1.0 mmol) 및 AcOH(3 방울)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후 용매를 증발시키고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-이소프로필아제티딘-3-일)이소니코틴아미드(50 mg, 21% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.09(d, J = 6.8Hz 1H), 8.18(s, 1H), 8.14-8.13(m, 2H), 7.64(dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.04(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.43(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.72(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.24-2.18(m, 1H), 0.84(d, J = 6.0Hz, 6H). LCMS(M+H⁺) m/z: 473.2.

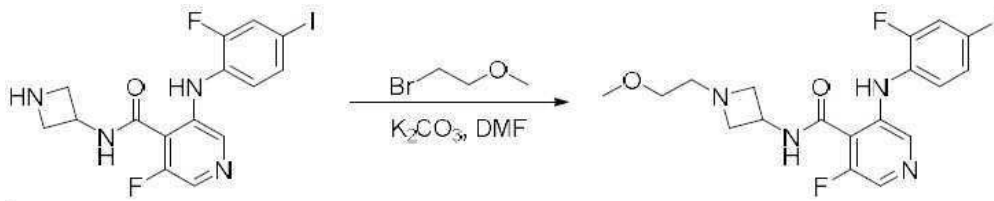
[0261] 실시예 9: 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-일)이소니코틴아미드(화합물 9)의 제조



[0262]

[0172] DMF(10 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (130 mg, 0.3 mmol) 및 K₂CO₃ (82 mg, 0.6 mmol)의 혼합물에 1-플루오로-2-요오도에탄 (42 mg, 0.24 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 이어서 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 H₂O (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 EtOAc(50 mL × 3)로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기층을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-일)이소니코틴아미드(10 mg, 7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.16(d, J = 6.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.13(s, 2H), 7.64(d, J = 10.8Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.06(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.45(t, J = 4.8Hz, 1H), 4.34-4.32(m, 2H), 3.54(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.92(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.70(t, J = 4.8Hz, 1H), 2.63(t, J = 4.8Hz, 1H). LCMS(M+H⁺) m/z: 477.1.

[0264] 실시예 10: 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)이소니코틴아미드(화합물 10)의 제조



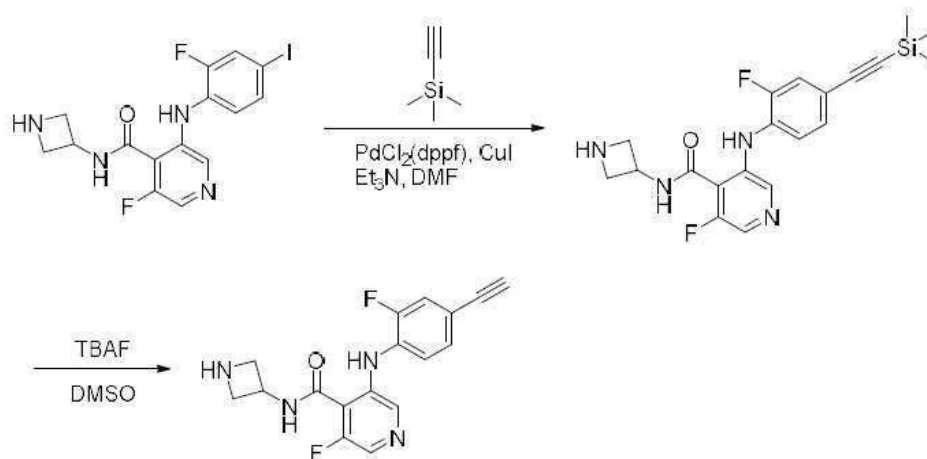
[0265]

[0266]

[0173] DMF(5 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(200 mg, 0.46 mmol) 및 K₂CO₃ (190 mg, 1.38 mmol)의 용액에 1-브로모-2-메톡시에탄 (58 mg, 0.41 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 H₂O (20 mL)에 용해시키고, 혼합물을 EtOAc(50 mL × 3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)-N-(1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)이소니코틴아미드(38 mg, 17% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.14(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.13-8.12(m, 2H), 7.64(dd, J = 10.8, 2.0Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8.4, 0.8Hz, 1H), 7.06(t, J = 8.8Hz, 1H), 4.32-4.28(m, 1H), 3.51-3.47(m, 2H), 3.31-3.27(m, 3H), 3.22(s, 3H), 2.87-2.83(m, 2H), 2.53-2.51(m, 1H). LCMS(M+H⁺) m/z: 489.2.

[0267]

실시예 11: N-(아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드(화합물 11)의 제조



[0268]

[0269]

[0174] 단계 1: N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아미노)이소니코틴아미드의 합성

[0270]

[0175] DMF(10 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(400 mg, 0.93 mmol) 및 에티닐트리메틸실란(238 mg, 2.42 mmol)의 혼합물에 PdCl₂(dppf)(101 mg, 0.14 mmol) 및 CuI (50 mg, 0.28 mmol) 및 Et₃N (187 mg, 1.86 mmol)를 N₂ 하에 실온에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 H₂O (100 mL)로 용해시키고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (50 mL × 3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기층을 농축하여 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아미노)이소니코틴아미드(150 mg, 40% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0271]

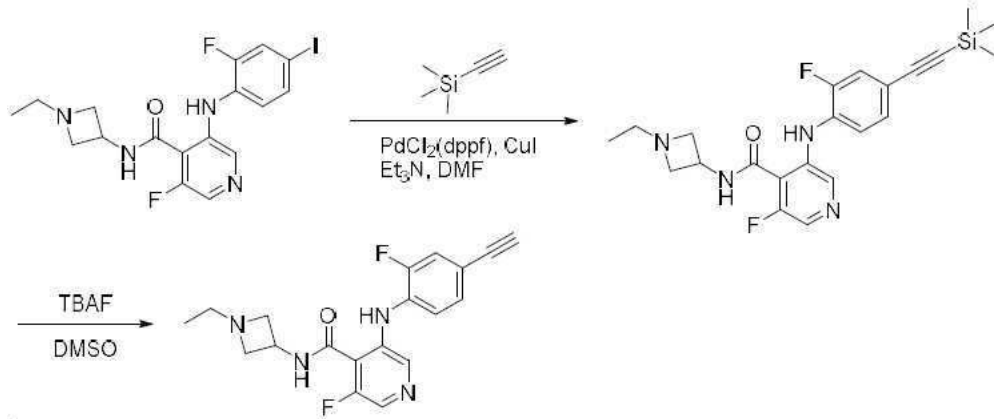
[0176] 단계 2: N-(아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드의 합성

[0272]

[0177] DMSO (2 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아미노)이소니코틴아미드(153 mg, 0.38 mmol)의 혼합물에 TBAF(1M, 0.38 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, 미정제 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 N-(아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드 (TFA 염, 40 mg, 24% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.48(d, J = 6.4Hz, 1H), 8.77(br s, 2H), 8.39(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.39(d, J = 10.8Hz, 1H), 7.25-7.21(m, 2H), 4.74-4.67(m, 1H), 4.23(s, 1H), 4.14-4.09(m, 2H),

4.00-3.95(m, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 329.2.

[0273] 실시예 12: N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드(화합물 12)의 제조



[0274]

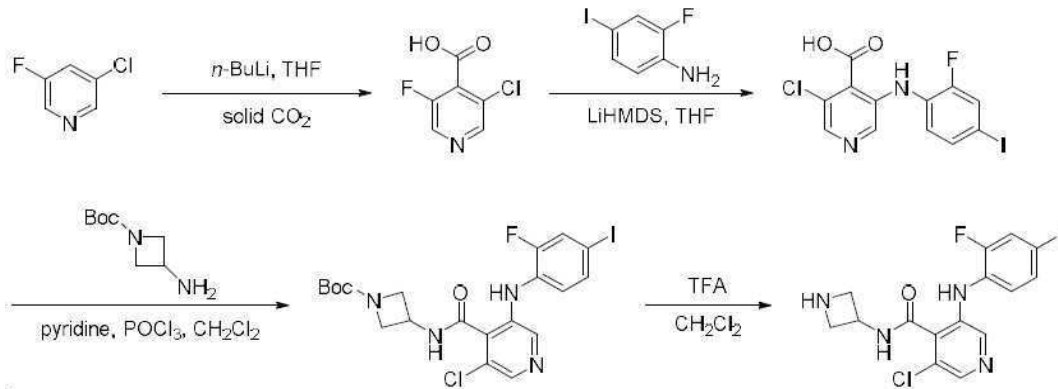
[0275] [0178] 단계 1: N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아미노)이소니코틴아미드의 합성

[0276] [0179] DMF(10 mL) 중 N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(400 mg, 0.87 mmol) 및 에티닐트리메틸실란(255 mg, 2.61 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf)(94 mg, 0.13 mmol) 및 CuI(50 mg, 0.26 mmol) 및 Et₃N(175 mg, 1.74 mmol)를 N₂ 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 H₂O(100 mL)에 용해시키고, 혼합물을 CH₂Cl₂(50 mL X 3)로 추출하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)로 정제하여 N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아미노)이소니코틴아미드(340 mg, 91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0277] [0180] 단계 2: N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드의 합성

[0278] [0181] DMSO(2 mL) 중 N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아미노)이소니코틴아미드(340 mg, 0.79 mmol)의 용액에 TBAF(1M, 0.79 mL)를 실온에서 30분 동안 첨가하고, 반응물을 농축하여 조 생성물을 얻고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 N-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-((4-에티닐-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드(TFA 염, 27 mg, 7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.10-10.06(m, 1H), 9.56-9.47(m, 1H), 8.46-8.38(m, 1H), 8.26-8.24(m, 2H), 7.45-7.39(m, 1H), 7.27-7.25(m, 2H), 4.70-4.65(m, 1H), 4.42-4.37(m, 1H), 4.22-4.19(m, 2H), 3.90-3.86(m, 1H), 3.25-3.17(m, 2H), 1.11-1.06(m, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 357.3.

[0279] 실시예 13: N-(아제티딘-3-일)-3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(화합물 13)의 제조



[0280]

[0281]

[0282]

[0283]

[0284]

[0285]

[0286]

[0287]

[0288]

[0289]

[0182] 단계 1: 3-클로로-5-플루오로이소니코틴산의 합성

[0183] N₂ 하에 -78°C로 냉각된 THF(20 mL) 중 3-클로로-5-플루오로 피리딘 (500 mg, 3.8 mmol)의 용액에 n-BuLi(4.75 mL, 헥산 중 1.6 M)를 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 고상 CO₂를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 완료되지 않았다(원하는 화합물의 90% 및 출발 물질의 8%). 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂로 세척하고, 여과 및 건조시켜 3-클로로-5-플루오로이소니코틴산(670 mg, 미정제)을 백색 고체로서 얻고, 이를 정제하지 않고 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[0184] 단계 2: 3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산의 합성

[0185] THF(30 mL) 중 3-클로로-5-플루오로 이소니코틴산 (670 mg, 3.8 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린 (900 mg, 3.8 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. LiHMDS(11.4 mL, THF 중 1M)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 2N NaOH로 세척하고, 한데 모은 수성층을 pH=1이 될 때까지 진한 HCl로 처리한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 건조시켜 3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산(240 mg, 2단계에 대한 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

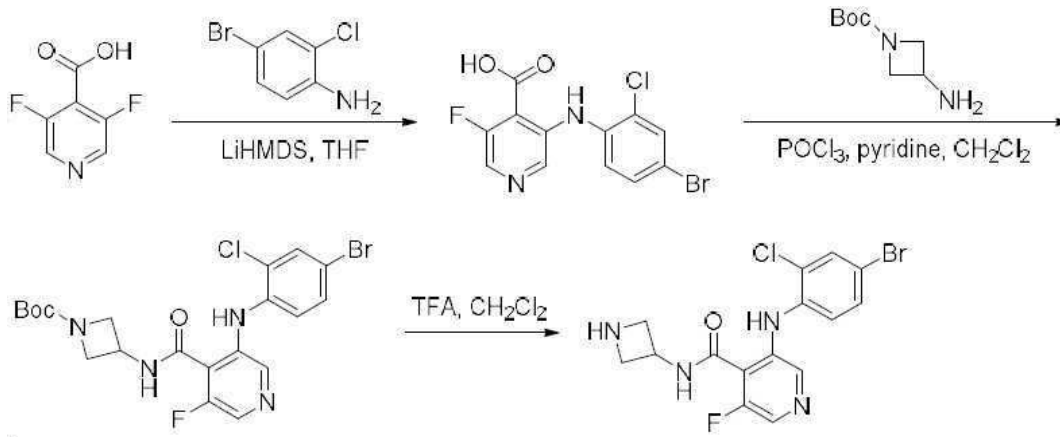
[0186] 단계 3: tert-부틸 3-(3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아세트딘-1-카르복실레이트의 합성

[0187] CH₂Cl₂ (20 mL) 중 3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산 (240 mg, 0.61 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아세트딘-1-카르복실레이트(316 mg, 1.84 mmol)의 용액에 피리딘(170 mg, 2.14 mmol) 및 POCl₃ (30 mg)을 N₂하에 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 제거하여 tert-부틸 3-(3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아세트딘-1-카르복실레이트를 수득하고 이를 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다.

[0188] 단계 4: N-(아세트딘-3-일)-3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드의 합성

[0189] CH₂Cl₂ (30 mL) 중 tert-부틸 3-(3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아세트딘-1-카르복실레이트 (330 mg, 0.60 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 25/1 +0.5% NH₃.H₂O)로 정제하여 N-(아세트딘-3-일)-3-클로로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (180 mg, 2단계에 대한 수율 66%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.18(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61(dd, J = 10.4, 1.6Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.97(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.56-4.52(m, 1H), 3.57(t, J = 7.6Hz, 2H), 3.46(t, J = 7.6Hz, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 447.1.

실시예 14: N-(아세트딘-3-일)-3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드(화합물 14)의 제조



[0290]

[0291]

[0190] 단계 1: 3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴산의 합성

[0292]

THF(10 mL) 중 3,5-디플루오로이소니코틴산(160 mg, 1.0 mmol) 및 4-브로모-2-클로로아닐린(207 mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각시켰다. LiHMDS(3 mL, THF 중 1M)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)로 정제하여 3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴산 (180 mg, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0293]

[0191] 단계 2: tert-부틸 3-(3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성

[0294]

[0192] CH₂Cl₂(20 mL) 중 3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로 이소니코틴산 (180 mg, 0.52 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(269 mg, 1.56 mmol)의 용액에 피리딘(144 mg, 1.83 mmol) 및 POCl₃ (25 mg)을 N₂하에 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하여 tert-부틸 3-(3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(미정제)를 얻고, 이를 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

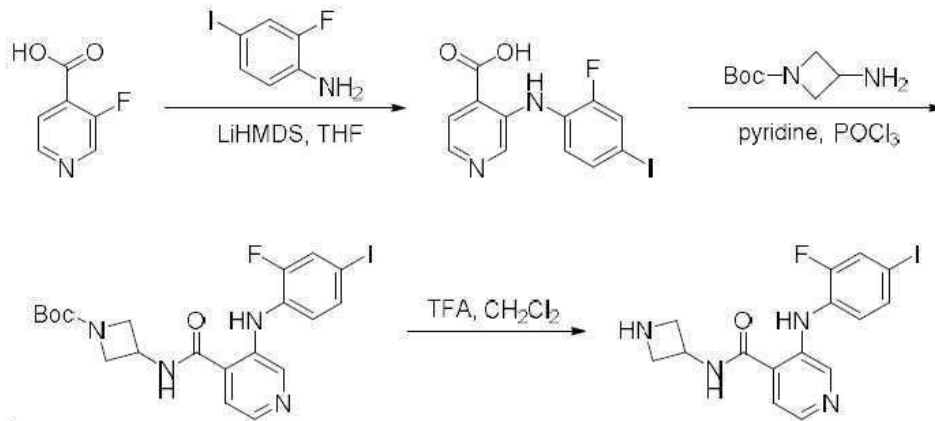
[0295]

[0193] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드의 합성

[0296]

[0194] CH₂Cl₂ (30 mL) 중 tert-부틸 3-(3-((4-브로모-2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (260 mg, 0.52 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 15/1 +0.5% NH₃.H₂O)로 정제하여 N-(아제티딘-3-일)-3-((4-브로모 -2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미드 (120 mg, 2단계에 대해 58% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 8.30(s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.43(dd, J) = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.61-4.56(m, 1H), 3.58-3.54(m, 2H), 3.47-3.45(m, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 399.1.

[0297] 실시예 15: N-(아제티딘-3-일)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(화합물 15)의 제조



[0298]

[0299] [0195] 단계 1: 3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산의 합성

[0300] [0196] THF(30 mL) 중 3-플루오로이소니코틴산(820 mg, 5.8 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린 (1380 mg, 5.8 mmol)의 용액에 LiHMDS(17.4 mL, 17.4 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 1N 수성 NaOH(20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 1N HCl을 첨가하여 수상을 pH = 5-7로 산성화하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 여과하고, 케이크를 건조시켜 3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산 (350 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

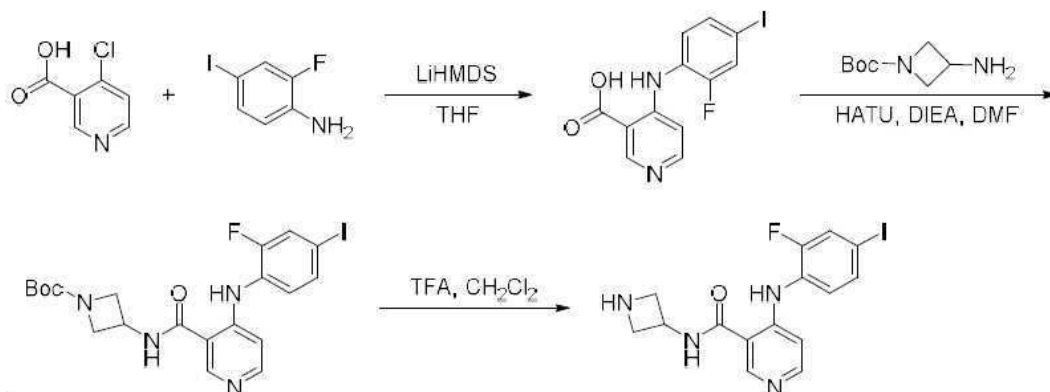
[0301] [0197] 단계 2: tert-부틸 3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성

[0302] [0198] 피리딘(10 mL) 중 3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴산(200 mg, 0.55 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(290 mg, 1.68 mmol)의 혼합물에 POCl₃ (6방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH 100:1에서 30:1, v/v)로 정제하여 tert-부틸 3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 35% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0303] [0199] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드의 합성

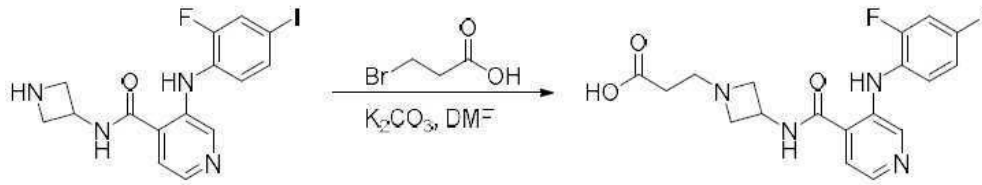
[0304] [0200] CH₂Cl₂/TFA (10 mL / 1 mL) 중 tert-부틸 3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증발시켜 N-(아제티딘-3-일)-3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(TFA 염, 100 mg, 98% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (d, J = 6.4Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (brs, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 0.8Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.4Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H). LCMS(M+H⁺) m/z: 413.0.

[0305] 실시예 16: N-(아제티딘-3-일)-4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미드(화합물 16)의 제조



[0306]

- [0307] [0201] 단계 1: 4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴산의 합성
- [0308] [0202] THF (40 mL) 중 4-클로로니코틴산(1.0 g, 6.3 mmol) 및 2-플루오로-4-요오도아닐린(1.5 g, 6.3 mmol)의 용액에 LiHMDS(19.1 mL, 19.1 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 1N 수성 NaOH(20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL x 2)로 추출하였다. 수상을 1N HCl을 첨가하여 pH = 5-7로 산성화하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 여과하고, 케이크를 건조시켜 4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴산(1.0g, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0309] [0203] 단계 2: tert-부틸 3-(4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성
- [0310] [0204] DMF(10 mL) 중 4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴산(200 mg, 0.55 mmol), tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(193 mg, 1.12 mmol), HATU(319 mg, 0.84 mmol) 및 DIEA(145 mg, 1.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(180 mg, 63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0311] [0205] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미드의 합성
- [0312] [0206] CH₂Cl₂/TFA (15 mL / 1.5 mL) 중 tert-부틸 3-(4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(180 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증발시켜 N-(아제티딘-3-일)-4-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)니코틴아미드(TFA 염, 80 mg, 43% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.66(s, 1H), 9.80(d, J = 6.0Hz, 1H), 9.09(bris, 2H), 8.88(s, 1H), 8.37(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.90(dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.31(t, J = 8.4Hz, 1H), 6.98(dd, J = 6.8, 2.0Hz, 1H), 4.86-4.83(m, 1H), 4.21-4.14(m, 4H). LCMS(M+H⁺) m/z: 413.1.
- [0313] **실시예 17: 3-((4-아세틸-2-플루오로페닐)아미노)-N-(아제티딘-3-일)-5-플루오로이소니코틴아미드(화합물 17)의 제조**
-
- [0314]
- [0315] [0207] 단계 1: 3-((4-아세틸-2-플루오로페닐)아미노)-N-(아제티딘-3-일)-5-플루오로이소니코틴아미드의 합성
- [0316] [0208] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 3-(3-((4-에틸-2-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로이소니코틴아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축하여 미정제물을 얻은 다음 분취용 HPLC(0.1% TFA/MeCN/H₂O)로 정제하여 3-((4-아세틸-2-플루오로페닐)아미노)-N-(아제티딘-3-일)-5-플루오로이소니코틴아미드 (5 mg, 수율 1%, TFA 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.48 (d, J = 6.8Hz, 1H), 8.70-8.67 (m, 3H), 8.40 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.4Hz, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 347.3.
- [0317] **실시예 18: 3-(3-(3-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)프로판산(화합물 18)의 제조**

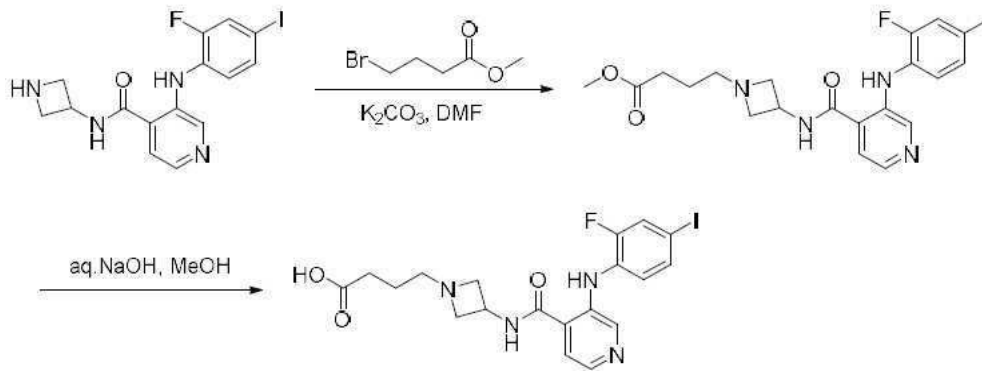


[0318]

[0319] [0209] 단계 1: 3-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)프로판산의 합성

[0320] [0210] DMF(5 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (32 mg, 0.06 mmol), K₂CO₃(17 mg, 0.12 mmol) 및 3-브로모프로판산 (10 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (0.1% TFA/MeCN/H₂O)로 정제하여 3-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)프로판산 (12 mg, 40% 수율, TFA 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 8.50(s, 1H), 8.25(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.69(dd, J = 10.4, 1.6Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.25(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.74-4.68(m, 1H), 4.46-4.42(m, 2H), 4.12-4.08(m, 2H), 3.45-3.41(m, 2H), 2.62(t, J = 6.8Hz, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 485.2.

[0321] 실시예 19: 4-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부탄산(화합물 19)의 제조



[0322]

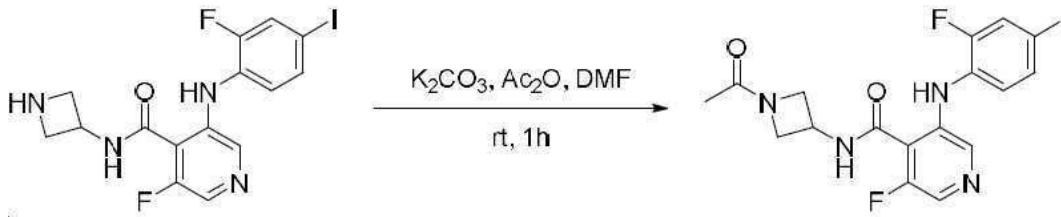
[0323] [0211] 단계 1: 메틸 4-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부타노에이트의 합성

[0324] [0212] DMF(5 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (100 mg, 0.24 mmol), 메틸 4-브로모부타노에이트(43 mg, 0.24 mmol) 및 K₂CO₃ (67 mg, 0.49 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하고, 잔여물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0325] [0213] 단계 2: 4-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부탄산의 합성

[0326] [0214] MeOH(5 mL) 중 메틸 4-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부타노에이트(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 NaOH(2N, 5 mL) 수용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용 HPLC(0.1%TFA/MeCN/H₂O)로 정제하여 4-(3-(3-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미도)아제티딘-1-일)부탄산 (100 mg, 86% 수율, TFA 염)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ +D₂O): δ 8.50(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.52(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.25(t, J = 8.4Hz, 1H), 4.77-4.72(m, 1H), 4.50-4.45(m, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 4.07-4.03(m, 1H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.34(t, J = 7.2Hz, 2H), 1.72-1.69(m, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 499.2.

[0327] 실시예 20: N-(1-(3-(3-(2-(4-플루오로-5-(2-(4-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드(화합물 20)의 제조



[0328]

[0329]

[0330]

[0215] N-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드의 합성

[0216] DMF (1 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (60 mg, 0.14 mmol) 및 무수 아세트산 (21 mg, 0.21 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (39 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 Prep-HPLC(0.1% NH₃-H₂O)로 정제하여 N-(1-아세틸아제티딘-3-일)-3-플루오로-5-((2-플루오로-4-요오도페닐)아미노)이소니코틴아미드 (34 mg, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37(s, 1H), 8.21-8.13 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 10.8, 2.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.4Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.4Hz, 1H), 4.07 (t, J = 8.4Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 1.76(s, 3H). LC MS (M+H⁺) m/z: 473.0.

[0331]

[0217] 본원에 기재된 화합물, 용도 및 방법에 대한 전술한 설명은 당업자로 하여금 본원에 기재된 화합물, 용도 및 방법을 만들고 사용할 수 있게 하지만, 당업자는 본원의 특정 구현예, 방법 및 실시예의 변형, 조합 및 등가물이 존재한다는 것을 이해하고 인식할 것이다. 따라서 본원에서 제공되는 화합물, 용도 및 방법은 전술한 구현예, 방법 또는 실시예에 의해 국한되어서는 아니되며, 오히려 본원에서 제공되는 화합물, 용도 및 방법의 범위 및 사상에 포함된 모든 구현예 및 방법을 포함한다.

[0332]

[0218] 본원에 개시된 모든 참고문헌은 그 전체가 참고문헌으로 포함된다.

[0333]

[0219] 화학식 (I)의 화합물의 시험관내 및 생체내 활성을 하기 절차를 사용 하여 결정 하였다.

[0334]

생물학적 실시예 B1

[0335]

MEK1/2 억제 분석

[0336]

[0220] 시험 화합물을 100% DMSO에 용해시켜 10 mM 스톡 용액을 제조하였다. 시험 화합물의 경우, 4배 연속 희석 및 총 7가지 농도의 100x 용액을 제조하였다. 스타우로스포린(Staurosporine)을 양성 대조군 화합물로서 사용하여 3배 연속 희석 및 총 10가지 농도의 100x 용액을 사용하였다. 시험 화합물 및 스타우로스포린의 최종 출발 농도는 각각 2 μM 및 0.1 μM 이었다. 자동화된 액체 처리기로 250 nL 화합물을 플레이트 맵에 따라 384웰 플레이트로 옮겼다. 그리고 MEK1(Carna, 07-141)을 2.5 x 최종 농도(0.015nM)로 40nM의 비활성 ERK2(Carna, 04-143-10)를 포함하는 1 x 키나아제 버퍼로 희석하였다. 첨가 10 uL 효소 믹스를 384 웰 플레이트의 각 웰에 첨가 하였다. 10 uL 1 x 키나아제 완충액을 음성 대조군으로서 사용하였다. 효소 믹스 및 화합물을 실온에서 10분 동안 사전 인큐베이션하였다. ATP(100 μM)와 키나아제 기질 8(GL BioChem, 112396)을 포함하는 15 μL의 기질 믹스를 384웰 플레이트에 첨가하고 실온에서 30분 동안 반응시켰다. 30 μL 정지 완충액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. Caliper EZ Reader로 전환율을 읽는다.

[0337]

[0221] 화합물 억제율은 다음과 같이 계산된다.

[0338]

% 억제 = (전환%_{max}-전환%_{샘플})/(전환%_{max}-전환%_{min}) X 100

[0339]

전환%_{샘플}: 샘플의 전환율 값

[0340]

전환%_{min}: 음성 대조군의 평균 전환 %값

[0341]

전환%_{max}: 양성 대조군의 평균 전환 %값.

[0342]

[0222] 용량-반응 곡선을 GraphPad Prism 5 및 log(억제제) 대 반응-가변 기울기 프로그램에 의해 계산된 IC₅₀을 다음 공식으로 맞추었다.

[0343]

Y=하단 + (상단-하단)/(1+10^{-(LogIC₅₀-X)*HillSlope})

- [0344] **항증식 분석**
- [0345] [0223] CellTiter Glo에 의한 A375 세포주의 시험 화합물의 시험관내 항증식 연구. 세포들을 공기 중 5% CO₂, 37°C에서 상응하는 배양 배지에서 단층 배양으로 일상적으로 유지시켰다.
- [0346] [0224] 지수 성장 세포를 트립신-EDTA 분해에 의해 수확하였다. 세포 펠릿을 신선한 배양 배지에 재현탁하고 필요에 따라 농도를 조정하였다(웰당 세포 밀도는 다음 형식으로 나열됨). 세포 생존율은 트리판 블루 염색에 의해 98% 이상이었다. 플레이트 맵(90 μL/웰)에 따라 세포를 96웰 플레이트에 접종하였다. 플레이트를 5% CO₂, 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날 플레이트 맵에 따라 10 x 화합물 함유 배지를 준비하였다. 10 x 화합물 함유 배지 10 μL를 분석 플레이트의 각 웰로 옮겼다(최종 DMSO 농도는 0.5%였다). 배지를 부드럽게 혼합하고 5% CO₂, 37°C에서 추가 72시간 또는 144시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0347] [0225] 제조업체의 지시에 따라 시약을 준비하였다. 50 μL CellTiter-Glo 시약을 각 웰에 첨가하였다. 세포 용해를 유도하기 위해 오비탈 셰이커에서 2분 동안 내용물을 혼합하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화시켰다. 100 μL의 반응 내용물을 각 웰의 투명 플레이트에서 흰색 벽/흰색 불투명 96-웰 플레이트로 옮겼다. 발광도를 Envision에 기록하였다.
- [0348] [0226] 발광 측정[시간 0(T0), 대조군 성장(C) 및 6가지 농도 수준(Ti)에서 약물의 존재 하에서의 시험 성장]을 사용하여 각 약물 농도 수준에서 백분율 성장을 계산하였다.
- [0349] [0227] 백분율 성장 억제(GI)는 다음과 같이 구하였다: $Ti \geq T0$ 인 농도의 경우 $GI(\%) = [(Ti - T0) / (C - T0)] \times 100$, 그리고 $Ti < T0$ 인 농도의 경우 $GI(\%) = [(T0 - Ti) / T0] \times 100$. XLFit(Excel) 도구를 사용하여 데이터를 분석했으며, 농도 반응 곡선을 생성하기 위해 4-파라미터 방정식에 맞췄다. 대조군 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물의 농도(GI50)는, $y = \text{DMSO}$ 처리된 대조군 웰의 순 성장의 50%일 때 다음 방정식으로 비선형 회귀를 사용하여 역보간되었다: $f(x) = 205 [fit = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))]$, 여기서 A는 최소 응답(Ymin), B는 최대 응답(Ymax), C는 곡선의 변곡점(Re GI50)이고 D는 Hill 계수이다. 50%의 성장 억제(GI50)는 곡선의 50% 성장 억제에서 계산되었다. 지수 값은 각각의 시험된 화합물 농도에서 억제율(IR)의 합이다.
- [0350] [0228] 표 A는 A375 흑색종 세포 및 HT-29 결장암 세포에서의 합성 화합물의 항증식 효과를 나타낸다.

[0351] 표 A

화합물 No.	A375 GI50	HT-29 GI50
1	++	+
2	++	N.D.
3	+	N.D.
4	++	+
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	N.D.
8	N.D.	N.D.
9	N.D.	+++
10	N.D.	+++
11	+++	+++
12	++	++
13	+++	N.D.
14	++	+
15	N.D.	+++
16	N.D.	N.D.
17	N.D.	N.D.
18	+	N.D.
19	++	N.D.
20	+	N.D.

[0352]

+++ : <100 nM; ++ : 100-1,000 nM; + : >1,000 nM; N.D. : 결정되지 않음

[0353]

생물학적 구현예 B2

[0354]

MDCK-MDR1 투과성 분석

[0355]

[0356]

[0229] MDCK-MDR1 세포는 유출 단백질인 P-당단백질을 암호화하는 유전자인 *MDR1* 유전자로 Madin Darby 개 신장 (MDCK: Madin Darby canine kidney) 세포의 형질감염에서 유래하였다. 이 세포주는 억제제 유무에 관계없이 P-gp의 기질을 식별하는 데 이상적이다. 실험 4일 전에 세포를 Multiscreen™ 플레이트에 접종하여 컨플루언트 단일층을 형성하였다. 4일째에 시험 화합물(1-30 μM 농도)을 맵브레인의 정점 측에 추가하고 단일층을 가로지르는 화합물의 수송을 120분 동안 모니터링하였다. 약물 유출을 연구하기 위해 기저외측 구획에서 정점 구획으로의 화합물의 수송을 조사하고 유출 비율을 계산하는 것도 필요하였다.

[0357]

[0230] 투과성 계수(P_{app})는 다음 방정식으로 구하였다:

[0358]

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0 \times A]$$

[0359]

여기서 dQ/dt 는 세포를 가로지르는 약물의 투과 속도이고, C_0 는 시간 제로에서의 공여자의 구획 농도이고 A 는 세포 단일층의 면적이다.

[0360]

[0231] 평균 정점측 대 기저외측 (A-B) P_{app} 데이터와 기저외측 대 정점측(B-A) P_{app} 데이터로부터 유출 비율을 계

산하였다.

[0361] 유출 비율 = $P_{app}(BA)/P_{app}(AB)$

[0362] [0232] 표 B는 MDCK-MDR1 분석에서 화합물 1의 투과성을 요약한 것이다.

표 B.

화합물 No.	P_{app} (a to b)	P_{app} (b to a)	유출 비율
5	10.54	36.01	3.42
6	34.10	18.00	0.53
7	32.46	18.98	0.58
11	14.59	59.50	4.08
13	4.30	50.80	11.81

[0363]

생물학적 구현예 B3

[0364]

Caco-2 투과성 분석

[0365]

[0233] Caco-2 세포는 약물 화합물의 투과성을 측정하기 위한 시험관내 분석에서 널리 사용된다. Caco-2 세포주는 인간 결장직장 암종에서 파생되며, 배양되면 세포가 자발적으로 분극화된 장세포의 단층으로 분화된다. Caco-2 세포는 P-당단백질 및 유방암 내성 단백질을 발현하며, 이는 약물 화합물의 세포 및 혈액 뇌 장벽에 대한 투과성에 영향을 미치는 가장 관련성이 높은 세포막 활성 수송체 중 두 가지이다.

[0366]

[0234] 세포를 Millipore Millicell 플레이트에 접종하고 실험 전 20일 동안 컨플루언트 단일층을 형성하였다. 20일째에 시험 화합물(1-30 μ M 농도)을 멤브레인의 정단면에 추가하고 단일층을 가로지르는 화합물의 수송을 120분 동안 모니터링하였다. 약물 유출을 연구하기 위해 기저외측 구획에서 정점 구획으로 화합물의 수송을 조사하는 것도 필요하였다.

[0367]

[0235] 투과성 계수(P_{app})는 다음 방정식으로 계산되었다.

[0368]

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0 \times A]$$

[0369]

여기서 dQ/dt 는 세포를 가로지르는 약물의 투과 속도이고, C_0 는 시간 제로에서의 공여자 구획 농도이고 A 는 세포 단일층의 면적이다. C_0 는 시작 실험에서 투여 용액의 분석으로부터 얻어진다.

[0370]

[0236] Caco-2 분석에서 선택된 화합물의 투과성을 표 C에 요약하였다.

[0371]

표 C.

화합물 No.	P_{app} (a to b)	P_{app} (b to a)	유출 비율
6	89.32	42.28	0.47
11	8.79	20.47	2.33

[0372]

생물학적 구현예 B4

[0373]

마우스 약동학 연구

[0374]

[0237] 표준 프로토콜을 사용하여 정맥내 및 경구 투여를 통해 CD-1 마우스에서 화합물 5 및 6의 약동학적 특성을 연구하였다. 시험 물품은 20% 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린에서 투명한 용액 또는 미세한 현탁액으로 제형화되었다. 표 D는 마우스에서 화합물 5 및 6의 정맥내 주사에 의한 약동학적 특징을 보여준다.

[0375]

표 D.

화합물 No.	IV 용량 (mg/kg)	t _{1/2} (h)	Cl _p (ml/min.kg)	V _d (L/kg)
6	5	0.625 ± 0.043	77.8 ± 8.0	4.20 ± 0.33
11	5	9.03 ± 0.69	86.0 ± 12.0	67.7 ± 13.9

[0376]

[0377]

[0238] 표 E는 마우스에서 화합물 1의 경구 투여에 의한 혈장 노출을 보여준다.

표 E.

화합물 No.	PO 용량 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng/mL.h)	F (%)
6	25	1074 ± 328	0.50 ± 0.00	3157 ± 641	62.1 ± 11.4
11	25	1700 ± 95	0.67 ± 0.29	4546 ± 301	93.1 ± 6.0

[0378]

[0379]

생물학적 구현에 B5

[0380]

생체내 약력학적 연구

[0381]

[0239] 생체내에서 화학식 (I)의 화합물의 활성은 대조군에 비해 시험 화합물에 의한 종양 성장 억제에 의해 결정될 수 있다. 다양한 화합물의 종양 성장 억제 효과는 문헌 [Corbett T. H., et al., "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", *Cancer Res.*, 35, 2434-2439 (1975) and Corbett T. H., et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", *Cancer Chemother. Rep. (Part 2)*", 5, 169-186 (1975)]에 기재된 방법을 살짝 변형시켜 측정하였다. 0.1ml RPMI 1640 배지에 현탁된 1-5백만 대수기 배양 종양 세포(인간 A375 흑색종 또는 HT-29 결장직장 암 세포)를 왼쪽 옆구리에 피하 주사함으로써 종양을 유도한다. 종양이 만져질 수 있을 만큼(크기 100-150mm³ / 직경 5-6mm) 충분한 시간이 경과한 후, 시험 동물(BALB/c 누드 암컷 마우스)을 시험 화합물(20% 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린에 10~15 mg/ml의 농도로 제형화)을 1일 1회 또는 2회 경구 투여하여 치료한다. 항종양 효과를 결정하기 위해 종양을 2개의 직경에 걸쳐 버니어 캘리퍼스 0.1mm 단위로 측정하고 종양 크기(mm³)를 문헌 [Geran, R. I., et al. "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, *Cancer Chemother. Rep.*, 3, 1-104 (1972)]에 기재된 방법에 따라, 다음 공식을 이용하여 산출한다: 종양 크기(mm³) = (길이 x 폭²)/2. 결과는 하기 공식에 따라 억제율로 표현된다: 억제(%) = (TuW_{대조군} - TuW_{시험})/TuW_{대조군} x 100%. 종양 이식의 측면 부위는 다양한 화학요법에 대해 재현 가능한 용량/반응 효과를 제공하며 측정 방법(종양 직경)은 종양 성장 속도를 평가하는 신뢰할 수 있는 방법이다.

[0382]

[0240] 본 발명의 화합물(이하 "활성 화합물(들)")의 투여는 작용 부위에 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 방법에는 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여가 포함된다.

[0383]

[0241] 약학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 알약, 산제, 지속 방출 제제, 용액, 현탁액으로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합한 형태 또는 좌약으로서 직장 투여에 적합 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 또한, 기타 의약 또는 약제, 담체, 아주반트 등을 포함할 수 있다.

[0384]

[0242] 하기 제공된 실시예 및 제조법은 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 추가로 예시하고 예시한다. 본 발명의 범위는 하기 실시예 및 제조예의 범위에 의해 어떤 식으로든 국한되지 않음을 이해해야 한다. 다음 실시예에서 단일 키랄 중심을 가진 분자는 달리 명시되지 않는 한 라세미 혼합물로 존재한다. 두 개

이상의 키랄 중심을 가진 분자는 달리 명시되지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.