



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월21일

(11) 등록번호 10-1546493

(24) 등록일자 2015년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7010098

(22) 출원일자(국제) 2007년11월06일

심사청구일자 2012년11월05일

(85) 번역문제출일자 2009년05월18일

(65) 공개번호 10-2009-0086219

(43) 공개일자 2009년08월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/083773

(87) 국제공개번호 WO 2008/058126

국제공개일자 2008년05월15일

(30) 우선권주장

60/864,566 2006년11월06일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02004058769 A1

(73) 특허권자

톨레로 파마수티컬스, 인크.

미국 유타 84070 솔트 레이크 시티 수트 #200 사
우스 300 웨스트 9980

(72) 발명자

베어스 데이비드 제이.

미국 84062 유타 씨더 힐즈 아이론우드 드라이브
4001

리우 샤오-휘

미국 84092 유타 샌디 애슬리 메사 레인 2028

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 이기철

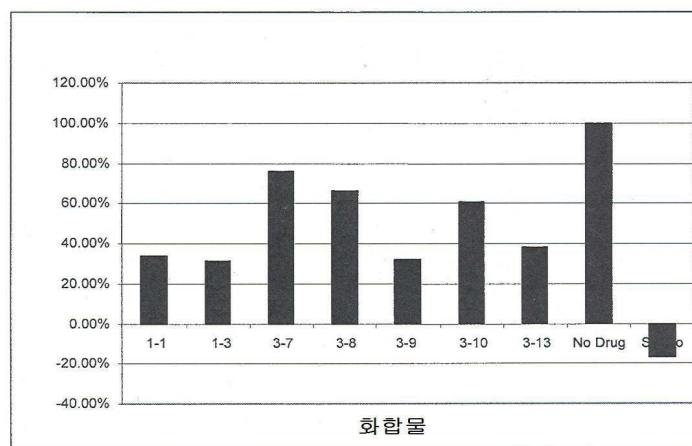
(54) 발명의 명칭 이미다조[1,2-B]피리다진 및 피라졸로[1,5-A]피리미딘 유도체 및 단백질 키나제 억제제로서
의 이용 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I 및 화학식 II의 이미다조[1,2-b]피리다진 및 피라졸로-1,5-a]피리미딘 화합물들, 이의 입체

(뒷면에 계속)

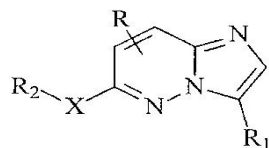
대표도 - 도1



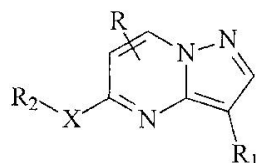
예시적 화합물의 형성 퍼센트

이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 단백질 키나제 억제제에 관한 것이다.

[화학식 I]



[화학식 II]



상기 화학식 I 및 II에서, R, R₁, R₂ 및 X는 본원에서 정의한 바와 같다.

또한, 본 발명은 암 및 기타 Pim 키나제-관련 질환 치료를 위한 상기 단백질 키나제 억제제를 포함하는 조성물과, 상기한 질환의 치료에 상기 단백질을 사용하는 방법을 개시한다.

(72) 발명자

반카알라파티 하리프라사드

미국 84020 유타 드래퍼 사우스 슈가 베리 로드
11558

취 용

미국 84047 유타 미드베일 샌디 우즈 레인 7557

(30) 우선권주장

60/892,523 2007년03월01일 미국(US)

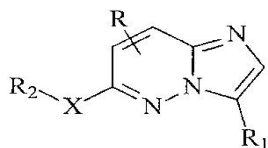
60/957,988 2007년08월24일 미국(US)

특허청구의 범위

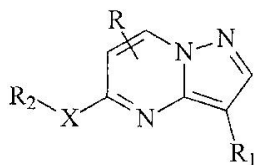
청구항 1

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



[화학식 II]



상기 식에서,

X가 NH이고;

R이 H, -OH, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

R₁이 페닐이거나, 할로, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NO₂, -OH, -COCH₃, 및 -NHSO₂CH₃로 이루어진 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이고;

R₂가 -(CH₂)_n-피페리드-4-일; 알킬 -C(=O)O알킬 또는 -C(=O)시클로알킬로 치환된 -(CH₂)_n-피페리드-4-일; -(CH₂)_n-피페라진-1-일; 또는 알킬로 치환된 -(CH₂)_n-피페라진-1-일이고, 여기서, n은 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 3

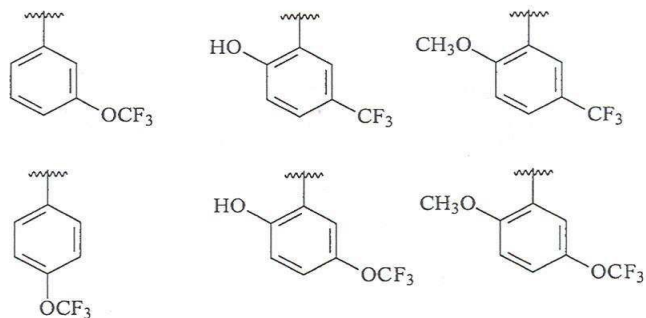
제1항에 있어서, R이 메틸인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁이, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃ 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₁이,



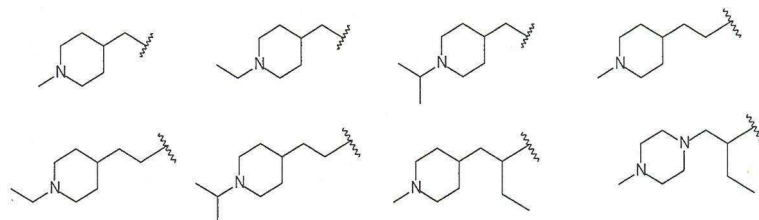
로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R_2 가, 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 갖는, 치환된 $-(CH_2)_n$ -피페리드-4-일 또는 치환된 $-(CH_2)_n$ -피페라진-1-일인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R_2 가,



로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 화합물이,

N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-29);

N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)부틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조 [1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-31);

7-메틸-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-37); 또는

N-((1-에틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-39)인, 화합물.

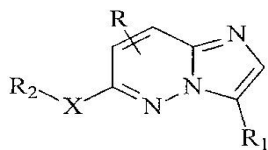
청구항 9

제1항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 부형제를 배합하여 포함하는 결장암, 유방암, 위암, 전립선암, 췌장암 또는 난소 조직 암 치료용 약제학적 조성물.

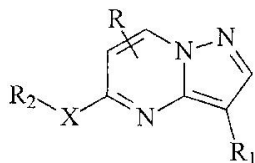
청구항 10

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



[화학식 II]



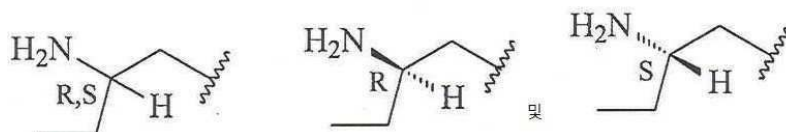
상기 화학식에서,

X가 O이고;

R이 H 또는 알킬이고;

R1이 할로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이고;

R2가 $-(CH_2)_n$ -피페리딜이거나(여기서 n은 1이고, 상기 $-(CH_2)_n$ -피페리딜은 하나 이상의 알킬 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다),



로부터 선택된 구조이다.

청구항 11

제10항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 12

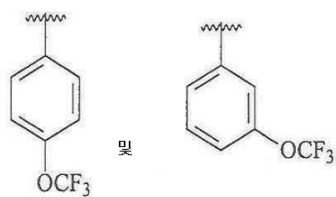
제10항에 있어서, R이 메틸인, 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, R1이, $-OCF_3$ 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 14

제10항에 있어서, R1이,



로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

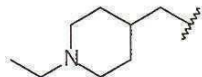
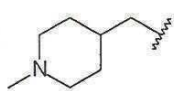
청구항 15

제10항에 있어서, R2가, 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기를 갖는, 치환된 $-(CH_2)$ -피페리드-4-일인, 화합

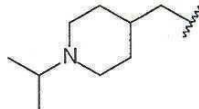
물.

청구항 16

제15항에 있어서, R_2 가,



또는

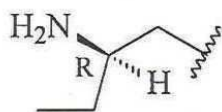
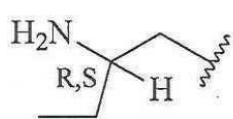


로 이루어진 그룹으로부터 선택되는,

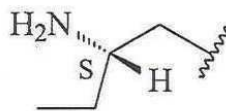
화합물.

청구항 17

제10항에 있어서, R_2 가,



및



로 이루어진 그룹으로부터 선택된,

화합물.

청구항 18

제10항에 있어서, 화합물이,

(R)-1-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일옥시)부탄-2-아민 (화합물 7-18);

(S)-1-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일옥시)부탄-2-아민 (화합물 7-19);

6-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (화합물 7-33); 또는

7-메틸-6-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (화합물 7-34)인, 화합물.

청구항 19

제10항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 부형제를 배합하여 포함하는, 결장암, 유방암, 위암, 전립선암, 췌장암 또는 난소 조직 암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

제1항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 부형제를 배합하여 포함하는, 폐암, NSCLC(비소세포폐암), 연맥 세포암, 골암, 피부암, 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안구 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장-직장암, 항문 주위 암, 자궁 육종, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 흡킨스 질환, 간세포암, 식도암, 소장암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연질 조직 육종, 요도암, 페니스암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형암, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 육종, 신우 육종, 소아 종양, 원발성 CNS 림프종, 척추 종양, 수모세포종, 뇌간 교종, 뇌하수체선종, 바렛 식도, 신생 피부 질환, 건선, 균상 식육종, 양성 전립선 비대증, 당뇨병성 망막증, 망막 허혈, 망막 신생혈관증, 간경변증, 혈관신생증, 족상동맥 경화증, 또는 자가 면역 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 36

제10항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 부형제를 배합하여 포함하는, 폐암, NSCLC(비소세포폐암), 연맥 세포암, 골암, 피부암, 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안구 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장-직장암, 항문 주위 암, 자궁 육종, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 흡킨스 질환, 간세포암, 식도암, 소장암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연질 조직 육종, 요도암, 페니스암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형암, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 육종, 신우 육종, 소아 종양, 원발성 CNS 림프종, 척추 종양, 수모세포종, 뇌간 교종, 뇌하수체선종, 바렛 식도, 신생 피부 질환, 건선, 균상 식육종, 양성 전립선 비대증, 당뇨병성 망막증, 망막 허혈, 망막 신생혈관증, 간경변증, 혈관신생증, 족상동맥

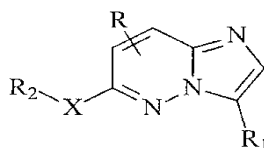
경화증, 또는 자가 면역 질환 치료용 억제학적 조성물.

명세서

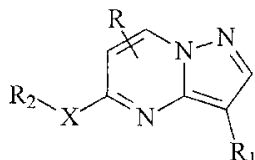
- [0001] 관련 출원의 교차-참조
- [0002] 본 출원은 2006년 11월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 제60/864,566호, 2007년 3월 1일에 출원된 미국 특허 가출원 제60/892,523호, 및 2007년 8월 24일에 출원된 미국 특허 가출원 제60/957,988호와 관련이 있으며, 이들 특허 출원 각각은 참조에 의해 이의 전체가 본원에 혼입된다.
- [0003] 발명의 배경 기술
- [0004] 기술 분야
- [0005] 일반적으로, 본 발명은 단백질 키나제 활성을 억제하는 화합물, 및 이와 관련된 조성물 및 방법에 관한 것이다.
- [0006] 관련 기술의 설명
- [0007] 암(및 기타 과증식성 질환)은 조절되지 않는 세포 증식이 특징이다. 세포 증식의 정상적 조절 능력 상실은 빈번히 세포 주기에서 분화를 조절하는 세포 경로의 유전적 손상의 결과로서 나타나는 것으로 보인다. 세포 주기는 DNA 합성(S기), 세포 분열 또는 유사 분열(M기), 및 gap 1(G1) 및 gap 2(G2)라 불리는 비-합성기로 이루어진다. 상기 M기는 유사 분열 및 세포질 분열(2개의 세포로 분리)로 구성된다. 세포 주기에서 모든 단계는 순차적인 단계적 단백질 인산화 반응에 의해 조절되며, 특정 종류의 단백질 키나제가 이러한 인산화 단계의 수행과 관련이 있다. 추가로, 많은 단백질 키나제의 활성이 정상 조직에 비해 사람의 종양에서 증가하며, 이러한 증가된 활성은 다수의 인자, 예를 들어 키나제 수준 증가 또는 공-활성화제 또는 억제성 단백질의 발현 변화가 원인일 수 있다.
- [0008] 세포는 세포 주기의 한 단계에서 다른 단계로의 이행을 지배하는 단백질을 함유한다. 예를 들어, 사이클린은 이의 농도가 세포 주기 중 증가하고 감소하는 단백질의 한 종류이다. 사이클린은, 적당한 때에, 세포 주기에서 분화에 필수적인 기질을 인산화시키는, 상이한 사이클린-의존성 단백질 키나제(CDKs)를 작동시킨다. 특정한 시간에 특정 CDKs의 활성은 세포 주기의 개시 및 통합된 분화(progress) 모두에 필요하다. 예를 들어, CDK1은 M기 활성을 조절하는 가장 중요한 세포 주기 조절기이다. 그러나, M기에 관여하는 다수의 기타 유사분열 단백질 키나제가 동정되었으며, 이러한 단백질 키나제로는, 폴로(polo), 오로라(aurora) 및 NIMA(Never-In-Mitosis-A) 종류에 속한 구성요소, 및 유사분열 체크포인트, 유사분열 종결 및 세포질 분열에 관여하는 키나제를 포함한다.
- [0009] Pim 키나제(예: Pim-1 키나제, Pim-2 키나제, Pim-3 키나제)는 발암성 세린/쓰레오닌 키나제의 한 종류이다. Pim-1 키나제는 다운스트림 작동제로서 다수의 시토킨 시그널링 경로에 관여하는 것으로 공지되어 있다. 일단 활성화되면, Pim-1 키나제는 세포 주기의 분화, 어팍토시스의 억제 및 자신을 포함한 기타 시그널 전달 경로의 조절을 유발한다. Pim-1 키나제는 또한, NFAT, p100, c-Myb 및 Pap-1과 같은 전사 인자의 활성화 및 HP1과 같은 기타 인자의 억제에 영향을 미치는 것으로 공지되어 있다. 정상적인 Pim-1 키나제의 발현은 태아의 간, 흉선, 비장 및 골수와 같은 조혈 기관의 세포에서 관찰된다. 추가적으로, 발현은 전립선 및 경구 상피 세포에서 관찰된다. Pim-1 키나제는, 악성 종양에 이르는 악성 변형의 개시혹은 진행에 관여하는 것으로 여겨지며, 상기 악성 종양에는 버킷 림프종, 전립선암, 경구암 및 미만성 대형 세포 림프종 등을 포함한다.
- [0010] Pim 키나제가 다수의 사람 악성종양에 관련되어 있음에 기초하여, Pim 키나제 단백질에 의해 매개되고/매개되거나 관련이 있는 암 및 기타 질환의 치료를 위해, 특이적이고 선택적인 억제제를 합리적으로 계획해 볼 필요가 있다. 본 발명은 이러한 필요를 충족하는 것으로 기타 관련된 이점을 제공한다.
- [0011] 간단한 요약
- [0012] 본 발명은 일반적으로, 입체이성질체, 프로드럭 및 억제학적으로 허용되는 염을 포함하는 하기 화학식 I 및 II

의 화합물, 및 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 I



화학식 II



상기 식에서, R, R₁, R₂ 및 X는 본원에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 상기 화합물은 넓은 범위의 치료적 적응증에 사용될 수 있으며 단백질 키나제 활성화에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 암과 같은 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, 본원에 기술된 화합물은 당해 화합물을 필요한 대상체에 투여하기 위해 약제학적으로 허용되는 조성물로 제형화된다.

다른 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제-매개된 질환(예: 암)을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 당해 방법은 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량 내지 상기 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을, 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 양태에서, 상기 단백질 키나제-매개된 질환은 Pim 키나제-매개된 질환, 예를 들어 Pim-1 키나제-발현 암이다.

본 발명의 다른 측면은 생물학적 샘플에서 단백질 키나제 활성을 억제하는 것에 관한 것으로, 당해 방법은 생물학적 샘플을 본원에 기술된 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 단백질 키나제는 Pim 키나제이다.

본 발명의 다른 측면은 환자에서 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로, 당해 방법은 본원에 기술된 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 상기 단백질 키나제는 Pim 키나제이다.

본 발명의 상기 또는 기타 측면은 아래 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조할 때 더욱 명확해질 것이다. 이러한 목적을 위해, 특정 특허 및 기타 문헌이 본원 발명의 다양한 측면을 더욱 상세히 나타내기 위해 본원에서 인용된다. 상기 문헌 각각은 참조에 의해 이의 전체가 본원에 혼입된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 예시적 화합물의 Pim-1 키나제 억제 활성을 나타낸다.

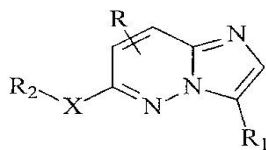
도 2는 방사정량법에서 세린/쓰레오닌 및 티로신 키나제 패널에 대해 스크리닝 화합물 7-29(표 VII)의 선택성 결과를 나타낸다.

도 3 내지 5는 화합물 7-19, 7-29 및 7-31로 각각 처리한 MV-4-11 세포에서 포스포-Bad(phospho-Bad) 염색 결과를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

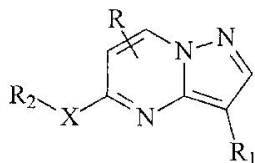
본 발명의 일반적 측면에 따르면, 단백질 키나제 억제제로서 유용한 화합물 및 이와 관련된 조성물 및 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물은, 입체이성질체, 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 하기 화학식 I 또는 II의 구조를 나타낸다.

[0027] [화학식 I]



[0028]

[0029] [화학식 II]



[0030]

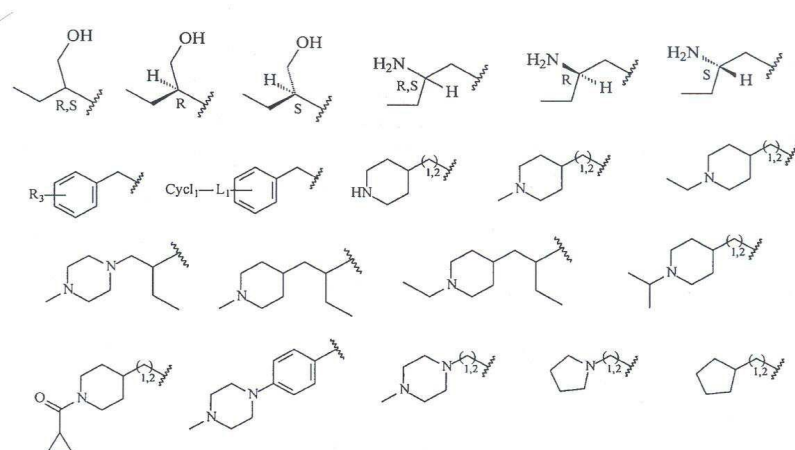
[0031] 상기 식에서, X가 NH, S, O, SO 또는 SO₂이고;

[0032] R이 H, -OH, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0033] R₁이 카보사이클, 치환된 카보사이클, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이거나; R₁'은 하나 이상의 할로, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NO₂, -OH, -COCH₃, -NHSO₂CH₃ 또는 -N(CH₃)₂로 p, o 또는 m 치환을 나타낸다)로부터 선택된 구조이고;



[0034] R₂가 -(CH₂)_n-사이클로프로필, -(CH₂)_n-사이클로펜틸, -(CH₂)_n-사이클로헥실, -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_n-피페로닐, -(CH₂)_n-피페리딜, -(CH₂)_n-피페라지닐, -(CH₂)_n-푸릴, -(CH₂)_n-티오펜, -(CH₂)_n-피리딜, -(CH₂)_n-피리미딜, -(CH₂)_nOCH₃, -(CH₂)_nOH, 또는 -(CH₂)_nN(CH₃)₂이고, 여기서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 상기 잔기 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나,



[0035] (여기서, L₁은 임의적이고, 존재하는 경우 NH, S, O, SO 또는 SO₂이고; R₃이 하나 이상의 임의 치환기이고; Cyc1₁이 카보사이클, 치환된 카보사이클, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이다)로부터 선택된 구조이다.

[0036] 본원 명세서 및 특허청구범위에 사용된 하기 용어들은 다른 언급이 없으면 다음에서 설명되는 의미를 갖는다.

[0037] "알킬"은 탄소수가 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4인 포화 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 나타내며, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실 등이고, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 또는 2-프로필이다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하며, 반면 포화 측쇄 알킬은 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대

표적인 포화 사이클릭 알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, $-CH_2$ -사이클로헥실 등을 포함하며, 반면 비포화 사이클릭 알킬은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, $-CH_2$ -사이클로헥세닐 등을 포함한다. 사이클릭 알킬은 또한 본원에서 "사이클로알킬"이라고도 칭한다. 불포화 알킬은 인접한 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유한다(각각 "알케닐" 또는 "알키닐"이라 칭한다). 대표적인 직쇄 및 측쇄 알케닐은 에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함하며, 반면, 대표적 직쇄 및 측쇄 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐 등을 포함한다.

[0038] "알킬렌"은 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 이가 탄화수소 라디칼이나 탄소수 3 내지 6의 측쇄 포화 이가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 2,2-디메틸에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등이고, 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이다.

[0039] "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 6의 포화 사이클릭 탄화수소 라디칼을 나타내며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0040] "알콕시"는 라디칼 $-OR_a$ 를 나타내며, 여기서 R_a 는 상기 정의된 바와 같은 알킬이고, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등이다.

[0041] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미하며, 바람직하게는 플루오로 및 클로로이다.

[0042] "할로알킬"은 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 동일하거나 상이한 할로 원자로 치환된 알킬을 나타내며, 예를 들어, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ 등이다.

[0043] "할로알콕시"는 라디칼 $-OR_b$ (여기서, R_b 는 위에서 정의한 바와 같은 할로알킬이다)를 나타내며, 예를 들어 트리플루오로메톡시, 트리클로로에톡시, 2,2-디클로로프로폭시 등이다.

[0044] "아실"은 라디칼 $-C(O)R_c$ (여기서, R_c 는 수소이거나 본원에서 정의한 바와 같은 알킬 또는 할로알킬이다)를 나타내며, 예를 들어 포밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 부탄오일 등이다.

[0045] "아릴"은 전부 공액된(conjugated) pi-전자계를 갖고 탄소수가 6 내지 12인, 모두 탄소인 단일환 또는 융합된 환 폴리사이클릭(즉, 탄소 원자의 인접한 쌍을 공유하는 환) 그룹을 나타낸다. 아릴 그룹의 예는 페닐, 나프틸 및 안트라세닐이며, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 아릴 그룹은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 경우, 상기 아릴 그룹은 아래에 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 치환되고, 더욱 바람직하게는, 알킬(여기서, 알킬은 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다), 할로알킬, 할로, 하이드록시, 알콕시, 머캅토, 알킬티오, 시아노, 아실, 니트로, 페녹시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클(여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 더욱 특히 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0046] "헤테로아릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 환 헤테로원자를 함유하고 나머지 환 원자가 C이며, 또한 완전히 공액된 pi-전자계를 갖는, 환 원자수가 5 내지 12인 단일환 또는 융합된 환(즉, 원자의 인접한 쌍을 공유하는 환) 그룹을 나타낸다. 비치환된 헤테로아릴 그룹의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸린, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 및 카바졸이며, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 헤테로아릴 그룹은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 경우, 상기 헤테로아릴 그룹은 아래에 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 치환되고, 더욱 바람직하게는, 알킬(여기서, 알킬은 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다), 할로알킬, 할로, 하이드록시, 알콕시, 머캅토, 알킬티오, 시아노, 아실, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클(여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되거나, 더욱 특히 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0047] "카보사이클"은 환 탄소 원자수가 3 내지 14인, 포화, 불포화 또는 방향족 환 시스템을 나타낸다. 용어 "카보사이클"은 포화되거나 부분적으로 불포화된 임의 치환된 환을 나타낸다. 용어 "카보사이클"은 아릴을 포함한다. 용어 "카보사이클"은 또한 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 환에 융합된 지방족 환을 포함하며, 예로 당해 라디칼 또는 부착 지점이 지방족 환 상에 위치하는 데카하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸을

들수 있다. 상기 카보사이클 그룹은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 경우, 상기 카보사이클 그룹은 아래에 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 치환되고, 더욱 바람직하게는, 알킬(여기서, 상기 알킬은 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다), 할로알킬, 할로, 하이드록시, 알콕시, 머캅토, 알킬티오, 시아노, 아실, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클(여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 더욱 특히 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0048]

"헤테로사이클"은 1개, 2개 또는 3개의 환 원자가 N, O 또는 S(O)_m(여기서, m은 0 내지 2의 정수이다)으로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지 환 원자가 C이며, 여기서 1개 또는 2개의 C 원자가 카보닐 그룹으로 임의로 대체될 수 있는, 환 원자수가 3 내지 14인, 포화, 불포화 또는 방향족 사이클릭 환 시스템을 나타낸다. 용어 "헤테로사이클"은 헤테로아릴을 포함한다. 상기 헤테로사이클릭 환은 아래에 정의된 바와 같이 독립적으로 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 바람직하게는, 알킬(여기서, 알킬은 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다), 할로알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노알킬, 사이클로알킬알킬아미노알킬, 시아노알킬, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시알킬, 카복시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클(여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다), 아르알킬, 헤테로아르알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클로아미노, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클로아미노알킬 및 -COR_d(여기서 R_d는 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 더욱 특히 용어 헤테로사이클릭은 테트라하이드로피라닐, 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란, 피페리딘, N-메틸피페리딘-3-일, 피페라지노, N-메틸피롤리딘-3-일, 피롤리디노, 모폴리노, 4-사이클로프로필메틸피페라지노, 티오모폴리노, 티오모폴리노-1-옥사이드, 티오모폴리노-1,1-디옥사이드, 4-에틸옥시카보닐피페라지노, 3-옥소피페라지노, 2-이미다졸리돈, 2-피롤리디논, 2-옥소호모피페라지노, 테트라하이드로피리미딘-2-온 및 이의 유도체를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 상기 헤테로사이클 그룹은, 할로, 알킬, 카복시 치환된 알킬, 에스테르, 하이드록시, 알킬아미노, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클로아미노, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클로아미노알킬 및 디알킬아미노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0049]

"임의" 또는 "임의로"는 후속해서 기술되는 사건 또는 상황이 필요하지만 일어나지 않을 수 있음을 나타내며, 당해 용어는 당해 사건이나 상황이 일어나거나 일어나지 않는 경우 모두를 포함한다. 예를 들어, "알킬 그룹으로 임의 치환된 헤테로사이클릭 그룹"은 상기 알킬기가 필요하지만 존재하지 않을 수 있음을 의미하고, 상기 표현은 헤테로사이클 그룹이 알킬 그룹으로 치환된 상태와 상기 헤테로사이클 그룹이 알킬 그룹으로 치환되지 않은 상태 모두를 포함한다.

[0050]

마지막으로, 본원에서 용어 "치환된"은 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 대체된 상기한 임의의 그룹(예: 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클 등)을 의미한다. 옥소 치환기("=O")의 경우, 2개의 수소 원자가 대체된다. 본 발명의 내용 범위 내에서 "치환기"는 할로겐, 하이드록시, 옥소, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬, 알콕시, 티오알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, -NR_eR_f, -NR_eC(=O)R_f, -NR_eC(=O)NR_eR_f, -NR_eC(=O)OR_f, -NR_eSO₂R_f, -OR_e, -C(=O)R_e, -C(=O)OR_e, -C(=O)NR_eR_f, -OC(=O)NR_eR_f, -SH, -SR_e, -SOR_e, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂R_e, -OS(=O)₂R_e, -S(=O)₂OR_e를 포함하며, 여기서 R_e 및 R_f는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클알킬 또는 치환된 헤테로사이클알킬이다.

[0051]

본원에 기술된 용도를 위한 특정 예시적 화학식 I 및 II의 화합물이 아래에 기술된다.

[0052]

상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R₁은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 또는 6 원의 포화, 부분적으로 불포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 환이다.

[0053] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_1 은, 하나 이상의 -F, -Cl, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -CH₃, NO₂, -N(CH₃)₂, -NH₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -COCH₃, -COOH, -CH₂NH₂, -OH, -SO₂NH₂, -SCH₃, 피페라진 또는 모폴린으로 p, o 또는 m 치환된 페닐이다.

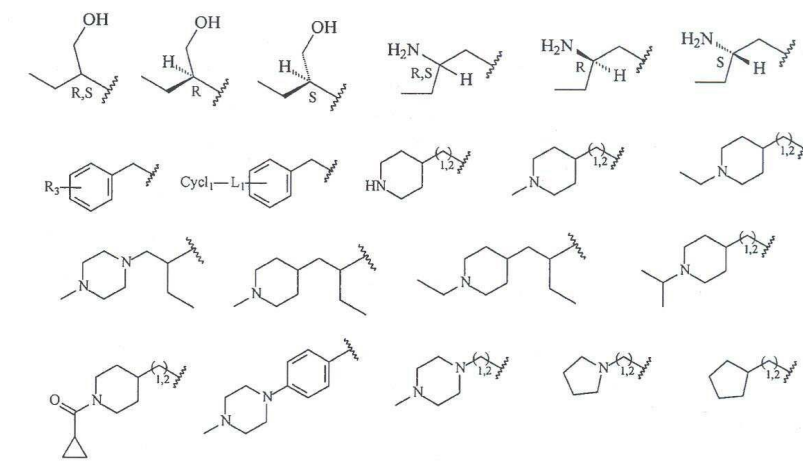
[0054] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_1 은 임의로 치환된 피라졸릴, 푸릴, 티오펜, 피리딜, 피리미딜 또는 인돌릴 그룹이다.

[0055] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_1 은  (여기서, R_1' 는 하나 이상의 임의 치환기를 나타내거나, 더욱 특정 양태에서, 하나 이상의 할로, -OCF₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, NH₂, NO₂, OH, -COCH₃, -NHSO₂CH₃ 또는 -N(CH₃)₂로의 p, o 또는 m 치환이다)을 나타낸다.

[0056] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_2 는 2-부탄-1-올, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, 또는 -CH₂CH₂N(CH₃)₂이다.

[0057] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_2 는 임의 치환된 -(CH₂)_n-사이클로프로필, -(CH₂)_n-사이클로펜틸, -(CH₂)_n-사이클로헥실, -(CH₂)_n-피페로닐, -(CH₂)_n-피페리딜, -(CH₂)_n-피페라지닐, -(CH₂)_n-푸릴, -(CH₂)_n-티오펜, -(CH₂)_n-피리딜 또는 -(CH₂)_n-피리미딜이다.

[0058] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_2 는 하기 화학식으로부터 선택된다:



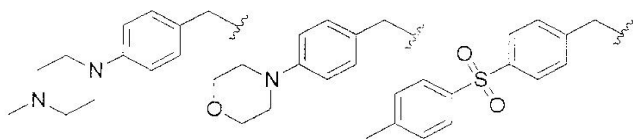
[0059] 상기 식에서, L_1 은 임의 성분으로, 존재하는 경우 NH, S, O, SO 또는 SO₂이고; R_3 이 하나 이상의 임의 치환기이고; Cyc1₁이 카보사이클, 치환된 카보사이클, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이다.

[0061] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R_2 는 하기 화학식을 갖는다:



[0063] 상기 식에서, L_1 은 임의 성분으로, 존재하는 경우 NH, S, O, SO 또는 SO₂이고; Cyc1₁이 카보사이클, 치환된 카보사이클, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고, 더욱 특정 양태에서, Cyc1₁은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5원 또는 6원의 포화, 부분적으로 불포화 또는 전부 불포화된 모노사이클릭 환이다.

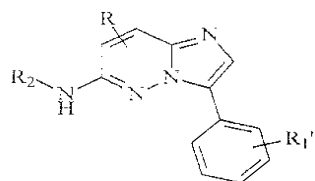
[0064] 상기 화학식 I 및 II의 더욱 구체적 측면에서, R₂는 다음으로부터 선택된 화학식을 갖는다:



[0065]

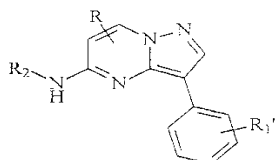
[0066] 화학식 I 및 II의 추가의 특정 양태에서, X는 NH이고 R₁은 치환되거나 치환되지 않은 페닐(여기서, R은 위에서 정의한 바와 같고, R₁'은 없음이거나 하나 이상의 치환기를 나타낸다)이며, 당해 화합물은 각각 화학식 Ia 및 IIa의 화합물, 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Ia



[0067]

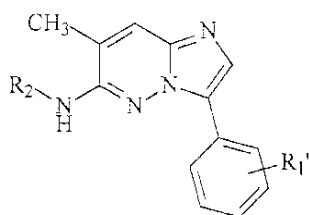
화학식 IIa



[0068]

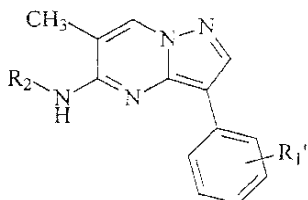
[0069] 화학식 Ia 및 IIa의 더욱 특정 양태에서, R은 메틸과 같은 알킬이며, 당해 화합물은 화학식 Iaa 및 화학식 IIaa의 화합물, 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Iaa



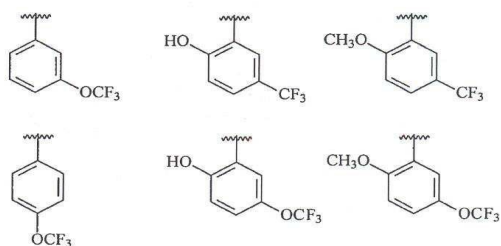
[0070]

화학식 IIaa



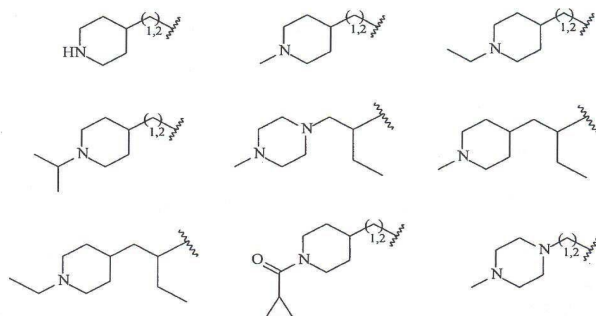
[0071]

[0072] 화학식 Ia, IIa, Iaa 및 IIaa의 더욱 특정 양태에서, R₁은, 할로, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NO₂, -OH, -COCH₃, -NHSO₂CH₃ 및 -N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐이고, 더욱 특정 양태에서, R₁는, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃ 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐이고, 더욱 특정 양태에서, R₁은,

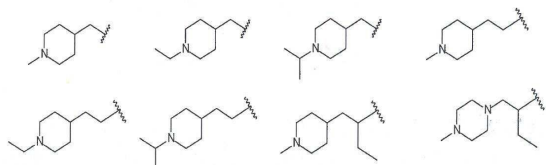


[0073] 에서 선택된다.

[0074] 화학식 Ia, IIa, Iaa 및 IIaa의 더욱 특정 양태에서, R₂는, 아래에서 선택된 잔기와 같이, -(CH₂)_{1,2}-피페리드-4-일, 치환된-(CH₂)_{1,2}-피페리드-4-일, -(CH₂)_{1,2}-피페라진-1-일 또는 치환된 -(CH₂)_{1,2}-피페라진-1-일이다:



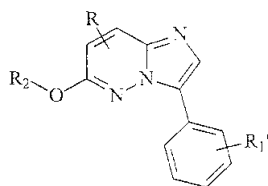
[0075]



[0076] 더욱 특히 R₂는, 로부터 선택된다.

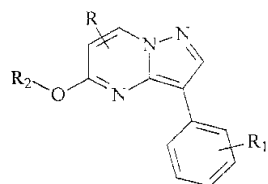
[0077] 화학식 I 및 II의 더욱 추가적인 특정 양태에서, X는 O이고, R₁은 치환되거나 치환되지 않은 페닐(여기서 R은 위에서 정의한 바와 같고, R₁'는 없음이거나 하나 이상의 치환기를 나타낸다)이며, 당해 화합물은 각각 화학식 Ib 및 IIb의 화합물, 이의 입체 이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Ib



[0078]

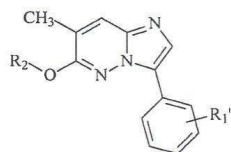
화학식 IIb



[0079]

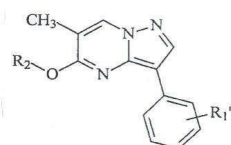
[0080] 화학식 Ib 및 IIb의 더욱 특정 양태에서, R이 메틸과 같은 알킬이며, 당해 화합물은 화학식 Ibb 및 IIbb의 화합물, 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Ibb



[0081]

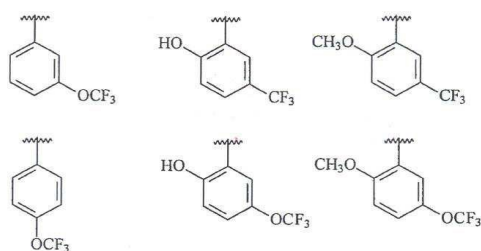
화학식 IIbb



[0082]

[0083]

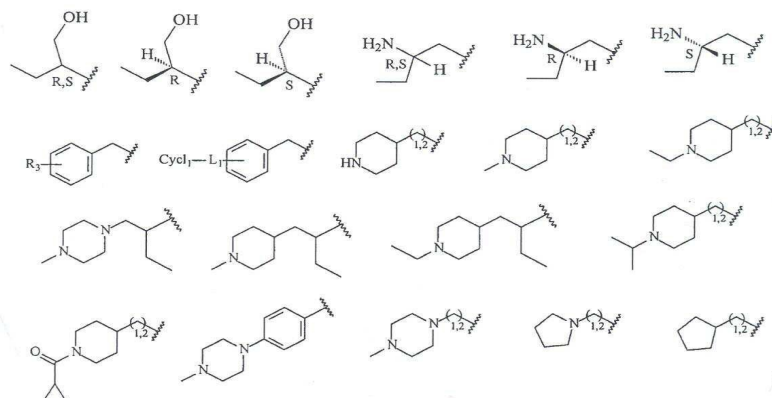
화학식 Ib, IIb, Ibb 및 IIbb의 더욱 특정 양태에서, R_1 이, 할로, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐이며, 더욱 특정 양태에서, R_1 은 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OH}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐이며, 더욱 특정 양태에서 R_1 은



에서 선택된다.

[0084]

화학식 Ib, IIb, Ibb 및 IIbb의 더욱 특정 양태에서, R_2 는, $-(\text{CH}_2)_n$ -사이클로프로필, $-(\text{CH}_2)_n$ -사이클로펜틸, $-(\text{CH}_2)_n$ -사이클로헥실, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n$ -피페로닐, $-(\text{CH}_2)_n$ -피페리딜, $-(\text{CH}_2)_n$ -피페라지닐, $-(\text{CH}_2)_n$ -푸릴, $-(\text{CH}_2)_n$ -티오펜, $-(\text{CH}_2)_n$ -피리딜, $-(\text{CH}_2)_n$ -피리미딜, $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, 또는 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 이거나, 여기서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 상기 각각의 잔기는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

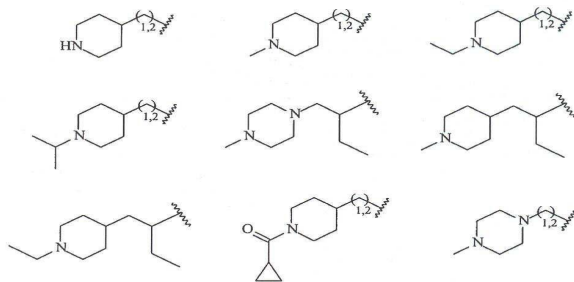


[0085]

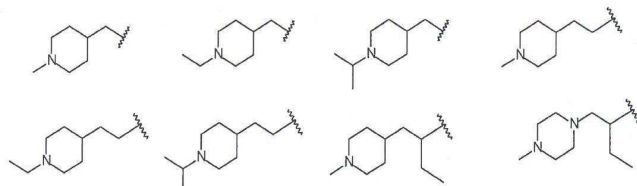
로 이루어진 그룹으로서 선택된 화학식이다.

[0086]

화학식 Ib, IIb, Ibb 및 IIbb의 더욱 특정 양태에서, R_2 는 아래에서 선택된 잔기와 같은, $-(\text{CH}_2)_{1,2}$ -피페리드-4-일, 치환된 $-(\text{CH}_2)_{1,2}$ -피페리드-4-일, $-(\text{CH}_2)_{1,2}$ -피페라진-1-일 또는 치환된 $-(\text{CH}_2)_{1,2}$ -피페라진-1-일이다:



[0087]



[0088]

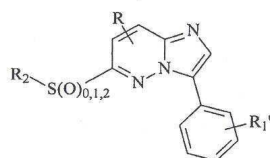
더욱 특히 R_2 는,

로부터 선택된다.

[0089]

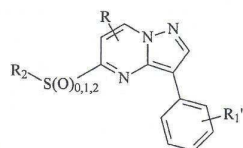
화학식 I 및 II의 더욱 추가적인 특정 양태에서, X는 S, SO 또는 SO_2 이고, R_1 은 치환되거나 치환되지 않은 페닐 (여기서 아래 R_1' 는 없음이거나 하나 이상의 치환기를 나타낸다)이며, 당해 화합물은 각각 화학식 Ic 및 IIc의 화합물, 이의 입체 이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Ic



[0090]

화학식 IIc

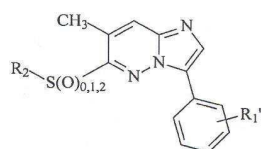


[0091]

[0092]

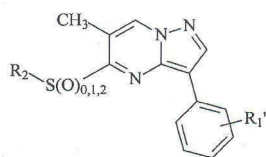
화학식 Ic 및 IIc의 더욱 특정 양태에서, R이 메틸과 같은 알킬이며, 당해 화합물은 화학식 Icc 및 IIcc의 화합물, 이의 입체 이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Icc



[0093]

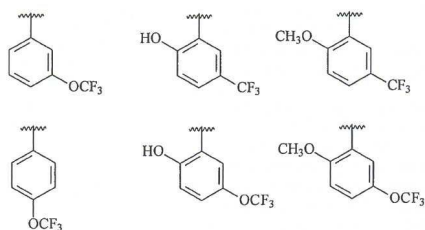
화학식 IIcc



[0094]

[0095]

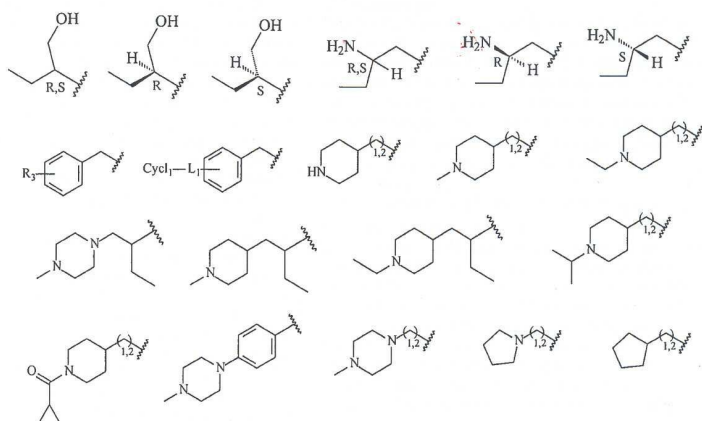
화학식 Ic, IIc, Icc 및 IIcc의 더욱 특정 양태에서, R₁이 할로, -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NO₂, -OH, -COCH₃, -NHSO₂CH₃ 및 -N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐이며, 더욱 특정 양태에서, R₁은 -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -OCH₃ 및 -OH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 p, o 또는 m 치환기를 갖는 치환된 페닐이며, 더욱 특정 양태에서 R₁은



에서 선택된다.

[0096]

화학식 Ic, IIc, Icc 및 IIcc의 더욱 특정 양태에서, R₂는, -(CH₂)_n-사이클로프로필, -(CH₂)_n-사이클로펜틸, -(CH₂)_n-사이클로헥실, -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_n-피페리딜, -(CH₂)_n-피페리딘, -(CH₂)_n-피페라지닐, -(CH₂)_n-푸릴, -(CH₂)_n-티오펜, -(CH₂)_n-피리딜, -(CH₂)_n-피리미딜, -(CH₂)_nOCH₃, -(CH₂)_nOH, 또는 -(CH₂)_nN(CH₃)₂이거나, 여기서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 상기 각각의 잔기는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

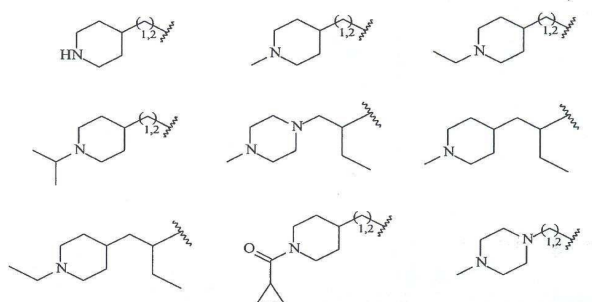


[0097]

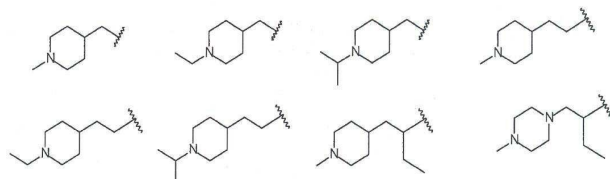
로 이루어진 그룹으로서 선택된 화학식이다.

[0098]

화학식 Ic, IIc, Icc 및 IIcc의 더욱 특정 양태에서, R₂는 아래에서 선택된 잔기와 같이, -(CH₂)_{1,2}-피페리드-4-일, 치환된 -(CH₂)_{1,2}-피페리드-4-일, -(CH₂)_{1,2}-피페라진-1-일 또는 치환된-(CH₂)_{1,2}-피페라진-1-일이다:



[0099]



[0100]

더욱 특히 R_2 는,

로부터 선택된다.

[0101]

상기 화학식 I의 더욱 특정 측면에서, 화합물은 표 2에 표시된 화학식(화합물 2-1 내지 2-22)을 갖는다.

[0102]

상기 화학식 II의 더욱 특정 측면에서, 화합물은 표 3에 표시된 화학식(화합물 3-1 내지 3-13)을 갖는다.

[0103]

상기 화학식 II의 더욱 특정 측면에서, 화합물은 표 4에 표시된 화학식(화합물 4-1 내지 4-22)을 갖는다.

[0104]

상기 화학식 I의 더욱 특정 측면에서, 화합물은 표 7에 표시된 화학식(화합물 7-1 내지 7-51)을 갖는다.

[0105]

동일한 분자식을 갖지만 이의 원자 결합의 종류 또는 순서, 또는 원자의 공간 배열이 상이한 화합물을 "이성질체"라 부른다. 공간에서의 원자 배열이 상이한 이성질체를 "입체이성질체"라 한다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체"라 하며, 서로 포개어지지 않는 거울상 이성질체를 "에난티오머"라 한다. 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 예를 들어, 4개의 상이한 그룹에 결합되면 한 쌍의 에난티오머가 가능하다. 에난티오머는 이의 비대칭 중심의 절대 배열에 의해 구별될 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R- 및 S-시퀀스 룰에 따라 정의되거나[참조: Cahn, R., Ingold, C, 및 Prelog, V. Angew. Chem. 78:413-47, 1966; Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 5:385-415, 511, 1966], 편광 면에서 회전하는 분자의 방식에 따라 우선성 또는 좌선성(즉, 각각, (+) 또는 (-)-이성질체)으로 정의된다. 키랄 화합물은 각각의 에난티오머로 존재하거나 이의 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 동일한 비율의 에난티오머를 함유하는 혼합물을 "라세믹 혼합물"이라 한다.

[0106]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 따라서 당해 화합물은 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성질체 또는 이의 혼합물로 제조될 수 있다. 다른 언급이 없다면, 본원 명세서 및 특허청구범위의 특정 화합물에 대한 정의 및 명칭은 개별 에난티오머 및 이의 라세믹 혼합물 모두를 포함하는 의미이다. 입체화학의 동정 방법 및 입체이성질체의 분리 방법은 당업자에게 공지되어 있다[참조: "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY"의 4장 참조, 4th edition, March, J., John Wiley 및 Sons, New York City, 1992].

[0107]

본 발명의 화합물은 토토머 현상 및 구조 이성질 현상이 나타날 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 2-인돌린은 잔기를 피롤 잔기에 연결하는 이중 결합에 대해 E 또는 Z 배열을 형성하거나, E 및 Z의 혼합물일 수 있다. 본 발명은 오로라(aurora)-2 키나제 활성을 조절하는 능력을 가진, 임의의 토토머 또는 구조 이성질 형태 및 이의 혼합물을 포함하며, 어떤 하나의 토토머 또는 구조 이성질 형태에 제한되는 것은 아니다.

[0108]

본 발명의 화합물은 사람과 같은 유기체의 체내 효소에 의해 대사되어 단백질 키나제 활성을 조절할 수 있는 대사체를 생성시킬 수 있음이 고려된다. 상기 대사체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0109]

본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 이 자체로 사람 환자에게 투여되거나 상기 화합물을 적당한 담체 또는 부형제와 혼합한 약제학적 조성물 형태로 투여될 수 있다. 약물을 제형화하고 투여하는 기술은 예를 들어 문헌[REMINGTON'S PHARMACOLOGICAL SCIENCES, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition]에 기술되어 있다.

[0110]

"약제학적 조성물"은 본원에 기술된 하나 이상의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭과, 약제학적으로 허용되는 부형제와 같은 기타 화학 성분의 혼합물을 나타낸다. 약제학적 조성물의

목적은 유기체에 화합물의 투여를 용이하게 하기 위한 것이다.

- [0111] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 화합물의 투여를 더욱 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 성분을 말한다. 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 백당 및 전분류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0112] "약제학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 모 화합물의 염을 나타낸다. 상기 염은 (1) 모 화합물의 유리 염기와, 무기산(예: 염산, 브롬산, 질산, 인산, 황산 및 과염소산 등) 또는 유기산(예: 아세트산, 옥살산, (D)- 또는 (L)-말산, 말레산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 타타르산, 구연산, 숙신산, 말론산 등)(바람직하게는 염산 또는 (L)-말산)과의 반응에 의해 수득된 산 첨가염; 또는 (2) 모 화합물 내 존재하는 산성 양자를 금속 이온(예: 알칼리금속 이온, 알칼리토금속 이온 또는 알루미늄 이온)으로 대체할 때 생성되는 염; 또는 유기 염기(예: 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등)와의 배위 결합물을 포함한다.
- [0113] 본 발명의 화합물은 프로드럭으로서 작용하거나 프로드럭으로 작용하도록 고안될 수 있다. "프로드럭"은 생체 내에서 모 약물로 전환되는 물질을 나타낸다. 프로드럭은 특정 경우에서 모 약물보다 투여가 용이하기 때문에 자주 유용하다. 예를 들어, 모 약물은 경구 투여에 의한 생체이용이 가능하지 않지만 프로드럭은 유용할 수 있다. 상기 프로드럭은 또한 모 약물에 비해 약제학적 조성물 내 용해도를 증가시킬 수 있다. 예를 들어 프로드럭은 에스테르("프로드럭"), 인산염, 아마이드, 카바메이트 또는 우레아로 투여되는 본 발명의 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0114] "치료적 유효량"은 치료되어야 할 장애의 하나 이상의 증상이 어느 정도 경감되도록 투여되는 화합물의 양을 나타낸다. 암의 치료와 관련하여, 치료적 유효량은 (1) 종양의 크기를 감소시키는 효과, (2) 종양 전이를 억제하는 효과, (3) 종양 성장을 억제하는 효과, 및/또는 (4) 암과 관련된 하나 이상의 증상을 경감시키는 효과를 갖는 양을 나타낸다.
- [0115] 본원에서 사용된 용어 "단백질 키나제-매개된 병" 또는 "질환"은 단백질 키나제가 역할을 하는 것으로 알려진 모든 질환 혹은 기타 해로운 병을 의미한다. 용어 "단백질 키나제-매개된 병" 또는 "질환"은 또한 단백질 키나제 억제제로 치료하여 경감되는 질환 혹은 병을 의미한다. 상기 병은 Pim 키나제, 특히 Pim-1 키나제를 발현하는 암 및 Pim 키나제와 관련된 기타 과증식성 장애를 포함한다. 특정 양태에서, 암은 결장암, 유방암, 위암, 전립선암, 췌장암 또는 난소 조직 암이다.
- [0116] 본원에서 사용된 용어 "Pim 키나제-매개된 병" 또는 "질환"은 Pim 1 키나제, Pim 2 키나제 및/또는 Pim 3 키나제가 발현되거나/발현되고 역할을 하는 것으로 공지된 모든 질환 또는 기타 해로운 병을 의미한다. 용어 "Pim 키나제-매개된 병" 또는 "질환"은 또한 Pim 키나제 억제제로 치료하여 경감되는 질환 혹은 병을 의미한다.
- [0117] 본원에서 사용된 "투여한다" 또는 "투여"는 단백질 키나제와 관련된 장애의 예방 또는 치료의 목적으로 유기체에 본 발명의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 본 발명의 화합물이나 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적 조성물을 전달하는 것을 나타낸다.
- [0118] 적합한 투여 경로는 경구, 직장, 경점막 또는 장내 투여 또는 근육 내, 피하, 골수 내, 척수강 내, 직접 심실 내, 정맥 내, 유리체 내, 복강 내, 비강 내 또는 안내 주사를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 바람직한 투여 경로는 경구 및 정맥 투여이다.
- [0119] 또는, 화합물은 전신적인 방식이 아닌 국소적 투여 방식으로 투여될 수 있으며, 예를 들어 디포(depot)나 서방형 제형으로 화합물을 고형 종양에 직접 주사하는 방법이 있다.
- [0120] 더욱이, 약물은 표적화된 약물 전달 시스템에 의해 투여될 수 있으며, 예를 들어 종양-특이적 항체로 피복된 리포솜에 의해 투여될 수 있다. 이러한 방식에서 상기 리포솜은 종양을 표적화하고 종양에 선택적으로 흡수될 수 있다.
- [0121] 본 발명의 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 보통의 혼합, 용해, 과립화, 드라제(dragee)-제조, 침강, 에멀전화, 캡슐화, 트랩핑 및/또는 동결건조 과정에 의해 제조될 수 있다.
- [0122] 본 발명에 따른 용도에 사용되는 약제학적 조성물은, 유효 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있도록 제제화시키는 공정을 돕는 부형제 및 보조제를 포함하는, 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하는 임의의 통상의 방법으로 제형화될 수 있다. 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

- [0123] 주사용으로 본 발명의 화합물은 수성 용액, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충액(예: 한크스 용액, 링거 용액)이나 생리적 염수 완충액 중 제형화될 수 있다. 경피 투여용으로 투여 장벽을 투과시키기에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 상기 침투제는 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다.
- [0124] 경구 투여용으로는 본 화합물은 유효 화합물을 당업자에게 익히 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 제형화될 수 있다. 상기 담체는 환자의 경구 섭취를 위해 본 발명의 화합물을 정제, 환제, 라진즈(lozenge), 드라제, 캡슐, 액제, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁제 등으로 제형화시킬 수 있다. 경구용 약제학적 제제는 고체 부형제를 사용하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고 필요한 경우 기타 적합한 보조제를 추가한 후 과립 혼합물을 제조하여 정제 또는 드라제 핵을 수득함으로써 제조될 수 있다. 유용한 부형제는 특히 충전제(예: 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소비톨을 포함한 백당), 셀룰로스 제제(예: 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분) 및 기타 재료(예: 젤라틴, 트래거컨트 겜, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나트륨 및/또는 폴리비닐-피롤리돈(PVP))이다. 바람직한 경우, 붕괴제(예: 교차 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 찬천 또는 알긴산)가 첨가될 수 있다. 알긴산나트륨과 같은 염이 또한 사용될 수 있다.
- [0125] 드라제 핵에 적합한 코팅제가 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 백당 용액이 사용될 수 있으며, 상기 백당 용액은 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 라커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다. 사용된 유효 화합물의 상이한 배합을 확인하거나 구별하기 위해 정제나 드라제 코팅제에 색소 또는 안료가 첨가될 수 있다.
- [0126] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 조성물은, 젤라틴으로 된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐과, 젤라틴과 가소제(예: 글리세롤 또는 소비톨)로 이루어진 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 유효 화합물을 충전제(예: 락토스), 결합제(예: 전분) 및/또는 윤활제(예: 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트) 및 임의 성분인 안정제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 유효 화합물은 적합한 액제(예: 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜) 중 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 안정화제를 또한 상기 제형에 첨가할 수 있다. 사용될 수 있는 약제학적 조성물은 경질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 캡슐 또는 환을 갈색 유리 또는 플라스틱 병 내에 보관하여 유효 성분을 빛으로부터 보호할 수 있다. 유효 화합물 캡슐 제형을 함유하는 용기는 바람직하게 조절된 실온(15 내지 30℃)에서 저장된다.
- [0127] 흡입 투여용으로, 본 발명에서 사용되는 화합물은 가압된 팩 또는 네블라이저, 및 적합한 추진제(예: 디클로로 디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라-플루오로에탄 또는 이산화탄소)를 사용하여, 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 조절될 수 있다. 흡입기 또는 취입기 내 사용되는 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물과 적합한 분말 기재(예: 락토스 또는 전분)의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.
- [0128] 본 화합물은 또한 비경구 투여(예: 1회 주사 또는 지속 주입)용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 첨가된 보존제와 함께 단위 용량 형태, 예를 들어 앰플 내 또는 다용량 용기 내 존재할 수 있다. 조성물은 오일 또는 수성 비히클 중 현탁제, 용제 또는 에멀전 형태일 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 성분을 함유할 수 있다.
- [0129] 비경구 투여용 약제학적 조성물은 이에 제한됨 없이 유효 성분의 염과 같은 수용성 형태의 수성 용액을 포함한다. 추가적으로, 유효 화합물의 현탁제는 친지질성 비히클 중에서 제조될 수 있다. 적합한 친지질성 비히클은 지방 오일(예: 참기름, 합성 지방산 에스테르(예: 에틸 올레이트 및 트리글리세리드) 또는 물질(예: 리포솜)을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 성분(예: 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 소비톨 또는 텍스트린)을 함유할 수 있다. 임의적으로, 상기 현탁액은 적합한 안정화제, 및/또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축된 용액의 제조가 가능하게 하는 제제를 또한 함유할 수 있다.
- [0130] 또는, 상기 유효 성분은 적합한 비히클, 예를 들어 무균의 병원균 비함유수와 사용 전 구성되는 분말 형태일 수 있다.
- [0131] 본 화합물은 또한 예를 들어 일반적인 좌제 베이스(예: 코코아 버터 또는 기타 글리세리드)를 사용하여, 좌제 또는 정제 판장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0132] 앞서 언급한 제형 외에, 본 화합물은 또한 데포(depot) 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용하는 제형은 이식(예: 피하 또는 근육내)이나 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예: 약리학적으로 허용되는 오일의 에멀전 형태), 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체(예: 제한됨 없이 난용성 염)의 투여 경로로 제형화될 수 있다.

- [0133] 본 발명의 소수성 화합물에 대한 약제학적 담체의 비제한적 예는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수-혼화성 유기 중합체 및 수상(예: VPD 공용매계)을 포함하는 공용매계이다. VPD는 무수 에탄올 중에서 용적을 조정한, 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이다. 상기 VPD 공용매계(VPD:D5W)는 수용액 중 5% 텍스트로스로 1:1 희석된 VPD로 이루어진다. 상기 공용매계는 소수성 화합물을 양호하게 용해시킬 뿐 아니라 전신 투여시 독성이 낮다. 물론, 상기 공용매계의 비율은 당해 공용매계의 용해도 및 독성 특성을 훼손하지 않으면서 상당히 달라질 수 있다. 더욱이, 상기 공용매 성분의 동일성도 달라질 수 있는데, 예를 들어 폴리소르베이트 80 대신에 기타 저-독성 비극성 계면활성제가 사용될 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기도 달라질 수 있으며, 기타 생적합성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈으로 대체될 수 있고, 기타 백당 또는 다당류가 텍스트로스를 대신할 수 있다.
- [0134] 또는, 소수성 약제학적 화합물에 대한 기타 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 소수성 약물에 대한 잘 알려진 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 추가로, 비록 빈번하게 더 큰 독성을 감수해야 하지만, 특정 유기 용매(예: 디메틸설폭시드)가 또한 사용될 수 있다.
- [0135] 추가적으로, 본 화합물은 서방형제(예: 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스)를 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 서방형 부재가 확립되어 있으며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 서방형 캡슐은 이의 화학적 특성에 따라 화합물을 몇주 내지 100일 이상까지 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라 단백질의 안정화를 위한 추가적 전략이 사용될 수 있다.
- [0136] 본 약제학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 상기 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 백당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체(예: 폴리에틸렌 글리콜)를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0137] 본 발명의 다수의 단백질 키나제-조절 화합물은 생리학적으로 허용되는 염으로 제공될 수 있으며, 여기서 청구된 화합물은 음전하로 하전되거나 양전하로 하전된 중을 형성할 수 있다. 본 화합물이 양전하 하전된 잔기를 형성하는 염의 예는, 4급 암모늄(본원 어디에선가 기술된), 염(염산염, 황산염, 탄산염, 젖산염, 주석산염, 말산염, 말레산염, 숙신산염)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 4급 암모늄 그룹의 질소 원자는, 적합한 산과 반응한, 본 발명의 선택된 화합물의 질소이다. 본 발명의 화합물이 음전하로 하전된 중을 형성하는 경우 염은, 화합물의 카복실산 그룹을 적합한 염기(예: 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH), 수산화칼슘(Ca(OH)₂ 등)와 반응시켜 형성된 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 마그네슘염을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0138] 본 발명의 용도에 적합한 약제학적 조성물은 유효 성분이 의도한 목적, 예를 들어 단백질 키나제 활성 조절 및/또는 단백질 키나제-관련 장애의 치료 또는 예방을 달성하기에 충분한 양으로 함유된 조성물을 포함한다.
- [0139] 더욱 구체적으로, 치료적 유효량은 질환의 증상을 예방, 경감 또는 호전시키거나, 치료 대상체의 수명을 연장시키기에 유효한 화합물의 양을 의미한다.
- [0140] 치료적 유효량은 당업자의 역량 안에서 결정될 수 있으며, 특히 본원에 기술된 상세한 설명을 참조하여 결정될 수 있다.
- [0141] 본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효량 또는 용량은 세포 배양 검사에 의해 초기에 측정될 수 있다. 다음으로, 상기 용량은 동물 모델에서 사용되기 위해 제형화되어, 세포 배양에서 측정된 IC₅₀ (즉, 단백질 키나제 활성을 절반-최대 억제하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 순환하는 농도 범위를 얻을 수 있다. 이러한 정보는 다음으로 사람에서 유용한 용량을 더욱 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0142] 본원에 기술된 화합물의 독성 및 치료적 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해, 예를 들어 대상 화합물에 대해 IC₅₀ 및 LD₅₀(이들 모두가 본원에서 언급된다)을 측정함으로써 결정될 수 있다. 상기 세포 배양 검사 및 동물 연구에서 수득된 데이터는 사람에서 상용량의 범위를 정하는 데 사용될 수 있다. 상기 용량은 사용된 용량 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태에 맞추어 의사 개인에 의해 선택될 수 있다[참조예: GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 3, 9th ed., Ed. by Hardman, J., 및 Limbard, L., McGraw-Hill, New York City, 1996, p.46].
- [0143] 용량 및 투여 간격은 키나제 조절 작용을 유지하기에 충분한 유효 성분 중의 혈장 수준을 제공하도록 개인마다 조정될 수 있다. 상기 혈장 수준을 최소 유효 농도(MEC)라 한다. 상기 MEC는 각각의 화합물마다 다를 수 있다.

나 in vitro 데이터로부터 측정될 수 있으며, 예를 들어 키나제의 50 내지 90% 억제를 달성하기에 필요한 농도가 본원에 기술된 검사를 이용하여 확인될 수 있다. MEC를 달성하기에 필요한 용량은 개인의 특성 및 투여 경로에 따라 다르다. HPLC 검사 또는 생검이 혈장 농도를 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0144] 투여 간격 역시 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 화합물은 혈장 수준이 10 내지 90%의 시간 동안, 바람직하게는 30 내지 90%의 시간 동안, 더욱 바람직하게는 50 내지 90%의 시간 동안 MEC를 초과하도록 하는 복용법을 사용하여 투여되어야 한다.

[0145] 현재, 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 일일 대략 2.5 mg/m^2 내지 1500 mg/m^2 의 범위일 수 있다. 추가적인 예시 용량은 0.2 내지 1000mg/qid, 2 내지 500mg/qid, 및 20 내지 250mg/qid의 범위이다.

[0146] 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 본 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수 있으며, 당업자에게 공지된 기타 방법에 의해 정확한 투여량과 투여 간격을 정할 수 있다.

[0147] 투여되는 조성물의 양은 물론 치료 대상체, 병의 중증도, 투여 방식, 처방하는 의사의 판단 등에 따라 달라질 것이다.

[0148] 본 조성물은 필요하다면 팩이나 디스펜서(dispenser) 장치(예: FDA 승인된 키트) 내 존재할 수 있으며, 당해 장치는 유효 성분을 함유하는 하나 이상의 단일 용량 형태를 함유할 수 있다. 상기 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일(예: 블리스터 팩)을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서가 첨부될 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 관청에 의해 규정된 형태의, 용기에 결합된 문구를 수반할 수 있으며, 상기 문구는 조성물의 형태 또는 사람이나 동물 투여가 해당 관청의 승인을 받은 것임을 나타낸다. 상기 문구는, 예를 들어 미국 FDA에 의해 승인된 라벨링이거나 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 또한, 적합한 약제학적 담체 내 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제조하고, 적합한 용기 내 위치시키고 적응증의 치료를 위해 라벨링될 수 있다. 라벨에 표시되는 적합한 적응증은 종양 치료, 혈관신생 억제, 섬유증, 당뇨병 치료 등을 포함할 수 있다.

[0149] 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물 및 조성물은 오로라-2 키나제에 의해 매개되는 질환 및 병을 포함하여, 단백질 키나제에 의해 매개되는 넓은 범위의 질환 및 병에 활용될 수 있을 것이다. 상기 질환은, 예를 들어, 폐암, NSCLC(비소세포폐암), 연맥 세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안구 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장-직장암, 항문 주위 암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양(예: 자궁 육종, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암 또는 외음부암), 림프관 질환, 간세포암, 식도암, 소장암, 내분비계암(예: 갑상선암, 췌장암, 부갑상선암 또는 부신암), 연질 조직 육종, 요도암, 폐니스암, 전립선암(예: 특히 호르몬-난치성), 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형암, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암(예: 신장 세포 육종, 신우 육종), 소아 종양, 중추신경계 종양(예: 원발성 CNS 림프종, 척추 종양, 수모세포종, 뇌간 교종, 뇌하수체선종)과 같은 암, 바렛 식도(전-암성 증후군), 신생 피부 질환, 건선, 균상식육종 및 양성 전립선 비대증, 당뇨 관련 질환(예: 당뇨병성 망막증, 망막 허혈 및 망막 신생혈관증), 간경변증, 혈관신생증, 심혈관 질환(예: 죽상동맥경화증), 면역 질환(예: 자가 면역 질환) 및 신장 질환을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0150] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 화학요법제와 배합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 용량은 임의의 약물-약물 상호작용으로 조정될 수 있다. 한 양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제(예: CAMPTOSAR(irinotecan)), 생물학적 반응 개질제, 항호르몬제, 항혈관신생제(예: MMP-2, MMP-9 및 COX-2 억제제), 항안드로겐제, 백금 배위 착체(시스플라틴 등), 치환된 우레아(예: 하이드록시우레아), 메틸하이드라진 유도체(예: 프로카바진), 부신피질 억제제(예: 미토탄, 아미노글루테티미드), 호르몬 및 호르몬 길항제(예: 부신피질 스테로이드(예: 프레드리손), 프로게스테론(예: 하이드록시프로게스테론 카프로에이트), 에스트로겐(예: 디에틸stil베스테롤), 항에스트로겐제(예: 타목시펜), 안드로겐제(예: 테스토스테론 프로피오네이트), 및 아로마타제 억제제(예: 아나스트로졸) 및 AROMASIN(엑세메스탄)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0151] 상기 방법에서 함께 배합되어 사용될 수 있는 알킬화제의 예는, 플루오로우라실(5-FU) 단독 또는 류코보린과 추가 배합; 기타 피리미딘 유사체(예: UFT, 카페시타빈, 겐시타빈 및 시타라빈), 알킬 설포네이트(예: 부설판(만성 골다공증 백혈병 치료제로 사용됨), 임프로설판 및 피로설판); 아지리딘(예: 벤조데파, 카보쿠온, 메투레데파 및 우레데파); 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예: 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸멜라민); 및 질소 머스타드(예: 클로람부실(만성 림프구성 백혈병, 원발

성 마크로글로불린혈증 및 비-흡킨스 림프종 치료제), 사이클로포스파미드(흡킨스 질환, 다발성 골수종, 신경모세포종, 유방암, 난소암, 폐암, 윌름스 종양 및 횡문근육종의 치료에 사용됨), 에스트라무스틴, 이포스파미드, 노벤브리친, 프레드니무스틴 및 우라실 머스타드(원발성 혈소판증가증, 비-흡킨스 림프종, 흡킨스 질환 및 난소암 치료에 사용됨); 및 트리아진(예: 다카바진(연질 조직 육종 치료에 사용됨))을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0152] 상기 방법에서 배합되어 사용될 수 있는 항대사제 화학요법제의 예는, 엽산 유사체(예: 메토평렉세이트(급성 림프구성 백혈병, 융모막암종, 근상식육종, 유방암, 두경부암 및 골육종의 치료에 사용됨) 및 프테로프테린); 및 퓨린 유사체(예: 급성 과립구증, 급성 림프구증 및 만성 과립구성 백혈병 치료에 사용되는, 머캅토피리딘 및 티오구아닌)를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0153] 상기 방법에서 배합되어 사용될 수 있는 천연 생성물계 화학요법제의 예는 빈카 알칼로이드(예: 빈블라스틴(유방암 및 고환암 치료에 사용됨), 빈크리스틴 및 빈테신); 에피도도필로톡신(예: 에토포시드 및 테니포시드, 두 약물 모두 고환암 및 카포시 육종 치료에 유용함); 항생제 화학요법제(예: 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신(위암, 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암 및 췌장암 치료에 사용), 닥티노마이신, 테모졸로미드, 플리카마이신, 블레오마이신(피부, 식도 및 비뇨생식기암 치료에 사용); 및 효소 화학요법제(예: L-아스파라기나제)을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0154] 유용한 COX-II 억제제의 예는 비옥스(Vioxx), 셀레브렉스(셀레콕시브), 발데콕시브, 파라콕시브, 로페콕시브 및 콕스(Cox) 189를 포함한다.

[0155] 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예가 WO 96/33172 (1996. 10. 24. 발행), WO 96/27583 (1996. 3. 7. 발행), 유럽 특허 출원 제97304971.1호 (1997. 7. 8. 출원), 유럽 특허 출원 제99308617.2호(1999. 10. 29. 출원), WO 98/07697 (1998. 2. 26. 발행), WO 98/03516 (1998. 1. 29. 발행), WO 98/34918 (1998. 8. 13. 발행), WO 98/34915 (1998. 8. 13. 발행), WO 98/33768 (1998. 8. 6. 발행), WO 98/30566 (1998. 7. 16. 발행), 유럽 특허 공보 제606,046호 (1994. 7. 13. 발행), 유럽 특허 공보 제931,788호(1999. 7. 28. 발행), WO 90/05719 (1990. 5. 31. 발행), WO 99/52910 (1999. 10. 21. 발행), WO 99/52889 (1999. 10. 21. 발행), WO 99/29667 (1999. 6. 17. 발행), PCT 국제 출원 제PCT/IB98/01113호 (1998. 7. 21. 출원), 유럽 특허 출원 제99302232.1 (1999. 5. 25. 출원), 영국 특허 출원 제9912961.1호(1999. 6. 3. 출원), 미국 특허 제5,863,949호(1999. 1. 26. 등록), 미국 특허 제5,861,510(1999. 1. 19. 등록), 및 유럽 특허 공보 제780,386호(1997. 6. 25. 발행)에 기재되어 있으며, 이들 문헌 모두는 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1 억제 활성이 거의 없거나 전혀 없는 것이다. 더욱 바람직하게는 다른 매트릭스-메탈로프로테이나제(즉, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 MMP-9를 선택적으로 억제하는 것이다.

[0156] 본 발명에서 유용한 특정 MMP 억제제의 구체적인 예는 AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 및 다음에서 선택된 화합물이다:

[0157] 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐]-(1-하이드록시카바모일-사이클로헥틸)-아미노]-프로피온산; 3-엑소-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산 하이드록시아미드; (2R,3R) 1-[4-(2-클로로-4-플루오로-벤질옥시)-벤젠설폰닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카복실산 하이드록시아미드; 4-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-피란-4-카복실산 하이드록시아미드; 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐]-(1-하이드록시카바모일-사이클로부틸)-아미노]-프로피온산; 4-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-피란-4-카복실산 하이드록시아미드; (R) 3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-피란-3-카복실산 하이드록시아미드; (2R,3R) 1-[4-(4-플루오로-2-메틸벤질옥시)-벤젠설폰닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카복실산 하이드록시아미드; 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐]-(1-하이드록시카바모일-1-메틸-에틸)-아미노]-프로피온산; 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐]-(4-하이드록시카바모일-테트라하이드로-피란-4-일)-아미노]-프로피온산; 3-엑소-3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산 하이드록시아미드; 3-엔도-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산 하이드록시아미드; 및 (R) 3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설폰닐아미노]-테트라하이드로-푸란-3-카복실산 하이드록시아미드; 및 이들 화합물의 억제학적으로 허용되는 염 및 용매화물.

[0158] 기타 항-혈관신생제, 기타 COX-II 억제제 및 기타 MMP 억제제가 또한 본 발명에 사용될 수 있다.

- [0159] 본 발명의 화합물은 또한 기타 시그널 전달 억제제(예: EGFR(상피 성장 인자 수용체) 반응을 억제하는 제제(예: EGFR 항체, EGF 항체 및 EGFR 억제제인 분자)); VEGF(혈관 내피 성장 인자) 억제제; 및 erbB2 수용체 억제제(예: erbB2 수용체 억제제에 결합하는 유기 분자 또는 항체(예: HERCEPTIN(제조원: 캘리포니아, 사우쓰 샌프란시스코, 제네테크, 인크.)))와 함께 사용될 수 있다. EGFR 억제제는 예를 들어 WO 95/19970(1995. 7. 27. 발행), WO 98/14451(1998. 4. 9. 발행), WO 98/02434 (1998. 1. 22. 발행) 및 미국 특허 제5,747,498 (1998. 5. 5. 등록)에 기술되어 있으며, 당해 성분들은 본원에 기술된 바와 같이 본 발명에 사용될 수 있다.
- [0160] EGFR-억제제는 단일클론 항체 C225 및 항-EGFR 22Mab(제조원: 뉴욕주, 뉴욕시 소재, 임클론 시스템스, 인크.), 화합물 ZD-1839(아스트라제네카), BIBX-1381(베링거 인겔하임), MDX-447(제조원: 뉴욕 앤덜달 소재, 메다렉스 인크.) 및 OLC-103(제조원: 뉴욕, 화이트하우스 스테이션, 머크 앤드 코.) 및 EGF 푸전 독신(제조원: 매사추세츠, 홉킨슨 소재, 세라젠 인크.)을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0161] 상기 및 기타 EGFR-억제제는 본 발명에서 사용될 수 있다. VEGF 억제제(예: SU-5416 및 SU-6668)(제조원: 캘리포니아, 사우쓰 샌프란시스코, 수젠 인크.)가 또한 본 발명의 화합물과 배합될 수 있다. VEGF 억제제는 예를 들어 WO 01/60814 A3 (2001. 8. 23. 발행), WO 99/24440 (1999. 5. 20. 발행), PCT 국제 출원 PCT/IB99/00797 (1999. 5. 3. 출원), WO 95/21613 (1995. 8. 17. 발행), WO 99/61422 (1999. 12. 2. 발행), 미국특허 제 5,834,504호(1998. 11. 10. 등록), WO 01/60814, WO 98/50356 (1998. 11. 12. 발행), 미국 특허 등록 제 5,883,113호 (1999. 3. 16. 등록), 미국 특허 등록 제5,886,020호(1999. 3. 23. 등록), 미국 특허 등록 제 5,792,783호(1998. 8. 11. 등록), WO 99/10349 (1999. 3. 4. 발행), WO 97/32856 (1997. 9. 12. 발행), WO 97/22596 (1997. 6. 26. 발행), WO 98/54093 (1998. 12. 3. 발행), WO 98/02438 (1998. 1. 22. 발행), WO 99/16755 (1999. 4. 8. 발행), 및 WO 98/02437 (1998. 1. 22. 발행)에 기재된 것으로, 상기 모든 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다. 본 발명에 유용한 몇몇의 구체적인 VEGF 억제제의 다른 예는 IM862 (제조원: 와싱턴 커크랜드 소재, 사이트랜 인크.); 항-VEGF 단일클론 항체(제조원: 제네테크, 인크.); 및 엔지오자임, 리보자임으로부터의 합성 리보자임(콜로라도, 보울더 소재) 및 키론(캘리포니아, 에머리빌 소재)이다. 상기한 및 기타 VEGF 억제제가 본원에 기술된 바와 같이 본 발명에 사용될 수 있다. pErbB2 수용체 억제제(예: GW-282974, 글락소 웰컴 인크., 텍사스 우드랜드 소재) 및 단일클론 항체 AR-209(제조원: 아로넥스 파마슈티칼즈 인크., 텍사스 우드랜드 소재) 및 2B-1(키론)이 본 발명의 화합물과 추가 배합될 수 있으며, 예를 들어 WO 98/02434 (1998. 1. 22. 발행), WO 99/35146 (1999. 7. 15. 발행), WO 99/35132 (1999. 7. 15. 발행), WO 98/02437 (1998. 1. 22. 발행), WO 97/13760 (1997. 4. 17. 발행), WO 95/19970 (1995. 7. 27. 발행), 미국 특허 제5,587,458호 (1996. 12. 24. 등록) 및 미국 특허 제5,877,305호 (1999. 3. 2. 등록)에 기술된 것으로, 이들 문헌 모두는 참조에 의해 본원에 전체가 혼입된다. 본 발명에서 유용한 ErbB2 수용체 억제제는 미국 특허 제6,284,764호 (2001. 9. 4. 등록)에 또한 기술되어 있으며, 당해 문헌은 참조에 의해 이의 전체가 본원에 혼입된다. 전술한 PCT 출원, 미국 특허 및 미국 가출원에 기술된 ErbB2 수용체 억제제 화합물 및 성분 뿐만 아니라, ErbB2 수용체를 억제하는 다른 화합물 및 성분도 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다.
- [0162] 본 발명의 화합물은 또한 암을 치료하는 데 유용한 기타 제제, 예를 들어 항종양 면역 반응을 개선시킬 수 있는 제제(예: CTLA4(시토크 림포사이트 안티젠 4) 항체 및 CTLA4를 차단할 수 있는 기타 제제) 및 항증식제(예: 기타 파네실 단백질 전이효소 억제제(예: 미국 특허 제6,258,824 B1의 '배경기술' 항목에서 인용된 참조 문헌에 기술된 파네실 단백질 전이효소 억제제))와 함께 사용될 수 있다.
- [0163] 상기 방법은 또한 방사선 요법과 병행하여 실시될 수 있으며, 여기서 방사선 요법과 병행되는 본 발명의 화합물의 양은 상기 질환을 치료하는 데 있어 유효한 양이다.
- [0164] 방사선 치료 기술은 당업자에게 공지되어 있으며, 이러한 기술이 본원에 기술된 병행 요법에 사용될 수 있다. 이러한 병행 요법에서 본 발명의 화합물의 투여는 본원에 기술된 바와 같이 결정될 수 있다.
- [0165] 본 발명은 아래 비제한적 실시예를 참고하여 더욱 이해될 것이다.

실시예

- [0166] 실시예 1
- [0167] 컴퓨터상 리드(lead) 화합물의 동정
- [0168] 가상 스크리닝 계산 (참조: Friesner et al. J. med. Chem. 47, 1739-1749, 2004; Schrodinger. L.L.C., New

York (<http://www.schrodinger.com>); Schrodinger LLC. FirstDiscovery Technical Notes; Schrodinger Press: Portland, 2003)은 주형으로서 AMP-PNP와 복합된 PIM-1 키나제의 결정구조에 기초하여 산출되었다 (참조: Qian et al., J. Biol.Chem. 280, 6130-6137, 2005; Jacobs et al., J. Biol. Chem. 280, 13728, 2005; Kumar et al., J. Mol. Biol. 348, 183, 2005; Bullock et al., J. Med. Chem. 48, 7604-7614, 2005; Ryan et al., PCT 공개공보 WO 2004/024895; Jeremy et al., PCT 공개공보 WO 2004/058769). Life Chemicals, Maybridge, TimTec, BioFocus ComGenex 및 Ambinter의 라이브러리로부터의 화합물과 같이 ~1.5 백만개의 집중되고/집중되거나 다양한 약물을 컴퓨터 스크리닝하여 BioFocus 라이브러리 (BioFocus, 미국, 매사추세츠 02140, 캠브리지, 매사추세츠 애비뉴 2464 소재, www.biofocus.com)로부터 독점적으로 63 개의 후보 화합물을 선택하였다. 9개 화합물은 낮은 마이크로몰 범위 (8-10 μ M)에서 활성인 것으로 밝혀졌고 그 중 2개는 직접 PIM-1 키나제 결합 측정법에서 <8 μ M의 활성을 보이는 것으로 밝혀졌다. 특정 Pim-1 키나제 활성에 중요한 분자 영역의 동정에서 가장 활성인 화합물은 이미다조[1,2-b]피리다진 (참조: Beswick et al., PCT 공개공보 WO1996/9631509; Raboisson et al., Tetrahedron 59, 5869-5878, 2003) 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘 (참조: Williamson et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 15, 863-867, 2005) 양 분류에 속한다. 아래 기술하는 바와 같이, 가상 스크리닝으로부터 선택된 화합물을 결합 모드, QikProp (Schrodinger, L. L. C, New York (<http://www.schrodinger.com>); Schrodinger LLC. QikProp Technical Notes; Schrodinger Press: Portland, 2003.) (용해도, 투과도) 리핀스키-유사 기준 (CA Lipinski, Adv. Drug Del. Rev. 23, 3, 1997) 및 바람직한 파마코포어(pharmacophore) 그룹의 존재에 기초하여 여과시켰다. 이러한 분류의 화합물은 리드의 최적화, 합성 및 PIM-1 키나제 스크리닝에 주형 구조로서 제공되었다.

[0169]

1. 3차원 리간드 데이터베이스의 전처리

[0170]

Life Chemicals (16173), Maybridge (Hitfinder 및 screening collection; 16000, 58855) TimTec (Actimol Collection; 82000), BioFocus (45842), ComGenex (4573) 및 Ambinter (5534)로부터의 sdf 포맷 파일 형태의 외부 출처 데이터베이스 및 mae 포맷에서 그들의 3차원 좌표는, 슈뢰딩거 소프트웨어 패키지 내의 LigPrep 모듈을 사용한 각각의 sdf 파일용으로 생성되었다. 최종 좌표는 멀티 mae 파일 내 저장되었다. LigPrep은 생리적 7.4의 pH에서 이온화된다고 여겨지는 선택된 모든 리간드의 이온화할 수 있는 그룹(예: 아민, 아미딘, 카르복실산)의 양자화 상태를 각별히 주의한다. QikProp 및 Glide 가상 스크린에 적합한 별도의 멀티 mae 포맷 파일이 생성되었다. 1,54122 분자의 최종 라이브러리와 함께 각각의 데이터베이스는 가상 스크리닝에 적합하였다.

[0171]

2. 단백질 좌표의 제조 및 활성 부위의 정의

[0172]

Glide 가상 스크리닝에 사용된 참조 단백질 좌표가 AMP-PNP (pdb entry: 1XR2)에 복합된 PIM-1 키나제의 X-레이 구조로부터 수득되었다. 이후, 물 분자를 제거하고 실증 결합차수 및 기하학을 교정하였다. 수소 원자를 첨가하고 결합된 착체 구조가 단백질 제조 계산을 위해 제출되었다. 바운드 AMP-PNP 분자를 가진 충분히 정제된 구조가, 활성 부위를 바운드 리간드에 중심을 두는 12 Å 반경 구면 내 혼입된 아미노산 집단으로 정의하는 그리드(Grid) 계산용으로 추가로 제시되었다.

[0173]

3. Glide를 사용하는 QikProp 여과된 라이브러리의 가상 스크리닝

[0174]

전형적으로 각 멀티 mae 파일 분자가 QikProp 계산용으로 제시되었다. 데이터베이스 내의 유사한 화합물을 선택하기 위한 기준으로서 타니모토 계수(Tanimoto coefficient)를 이행하고 이를 근거로 가상 스크리닝용 각 데이터베이스로부터 9267, 26593, 16394, 29394, 13258 및 3964의 최종 분자를 선택하였다.

[0175]

4. 후처리 및 화합물 선택 기준

[0176]

바람직한 Glide 스코어, 수소 결합 형성 및 소수성 상호결합을 갖는 화합물의 추가 분석을 위해 원자사이의 거리를 측정하였다. 각 후보의 안정성 또한 복합된 배좌와 자유롭게 최소화한 배좌 사이의 힘의 장(force field) 에너지 차에 의하여 측정하였고, 이 카테고리에서 높은 점수를 받은 후보가 추가 분석에 선택되었다. 3개의 카테고리 각각의 화합물을 육안으로 관찰하여, 이상적인 수소 결합 구조, 소수성 분자 표면 또는 비틀림 각도가 없는 후보를 제거하였다. 생성된 236 구조들을 QikPro를 사용하여 추가 분석하여 로그 S, 침투력, MW 및 리핀스

키 유사 기준을 계산하였다. 이로써 화합물의 수를 69로 더욱 감소시켰다. 이 후보들을 풀링(pooling)시키고, 동일한 화학 구조를 갖는 여분의 엔트리를 단일 엔트리로 나타냈다. 6개의 이미다조[1,2-b]피리다진 유도체 및 13개의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체를 선택하고 in vitro 검사에서 PIM-1 키나제 활성을 억제하는 능력을 평가하였다.

5. 결과

BioFocus 라이브러리의 이미다조[1,2-b]피리다진 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘은 표 1 및 표 3에 요약되었다. 도킹(docking) 예측으로부터의 이러한 지지체(scaffolds)의 결합 모드를 통해 이미다조[1,2-b]피리다진 잔기가 아데닌과 유사한 위치에 존재하며 힌지(hinge) 부위 잔류물 Glu121, Arg122 및 Pro123과 상호작용함을 밝혀냈다. 3차 위치에서 다양한 치환을 갖는 R₁ 위치에서의 방향족 그룹은 더 적합해 보이고 PIM-1 키나제 포켓에서 보다 안정된 배좌 (conformation)를 보인다. C-8 치환이 C-6 치환보다 더 적합하다. 이 두개의 지지체에 대한 컴퓨터 데이터는 R1 및 R2 치환이 피라졸로[1,5-a]피리미딘과 비교할 때 강한 결합 에너지를 보이는 것을 시사한다. 이 분석에 기초하여, 우리는 BioFocus 라이브러리에서 확인된 화합물을 최적화하였고 표 2 및 표 4에 기재된 신규 화합물을 개발하였다.

표 1

예시적 이미다조[1,2-b]피리다진 PIM-1 키나제 억제제

화합물 번호	화학식
1-1	
1-2	
1-3	
1-4	
1-5	
1-6	

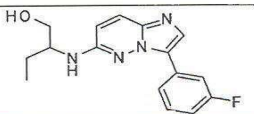
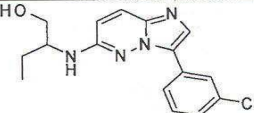
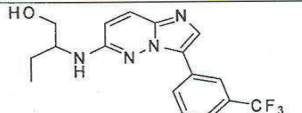
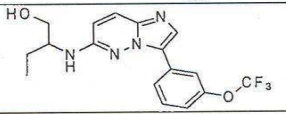
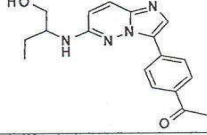
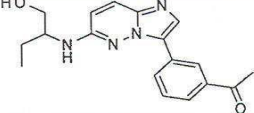
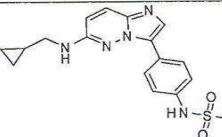
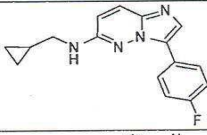
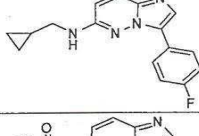
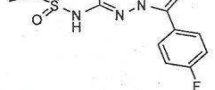
표 2a

예시적 이미다조[1,2-b]피리다진 PIM-1 키나제 억제제

화합물 번호	화학식
2-1	
2-2	
2-3	
2-4	
2-5	
2-6	
2-7	
2-8	
2-9	

[0180]

표 2b

화합물 번호	화학식
2-10	
2-11	
2-12	
2-13	
2-14	
2-15	
2-16	
2-17	
2-18	
2-19	

[0181]

표 2c

화합물 번호	화학식
2-20	
2-21	
2-22	

[0182]

표 3a

예시적 피라졸로[1,5-a]피리미딘 PIM-1 키나제 억제제

화합물 번호	화학식
3-1	
3-2	
3-3	
3-4	
3-5	
3-6	

[0183]

표 3b

화합물 번호	화학식
3-7	
3-8	
3-9	
3-10	
3-11	
3-12	
3-13	

[0184]

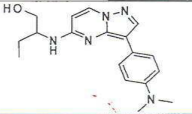
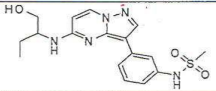
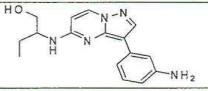
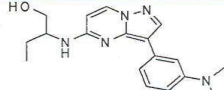
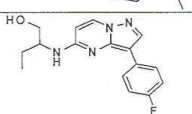
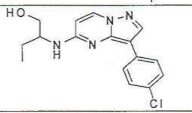
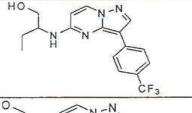
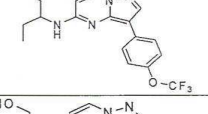
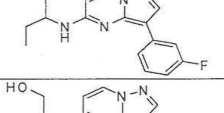
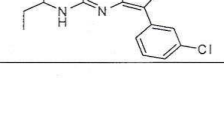
표 4a

예시적 피라졸로[1,5-a]피리미딘 PIM-1 키나제 억제제

화합물 번호	화학식
4-1	

[0185]

표 4b

화합물 번호	화학식
4-2	
4-3	
4-4	
4-5	
4-6	
4-7	
4-8	
4-9	
4-10	
4-11	

[0186]

표 4c

화합물 번호	화학식
4-12	
4-13	
4-14	
4-15	
4-16	
4-17	
4-18	
4-19	
4-20	

[0187]

표 4d

화합물 번호	화학식
4-21	
4-22	

[0188]

[0189]

실시예 2

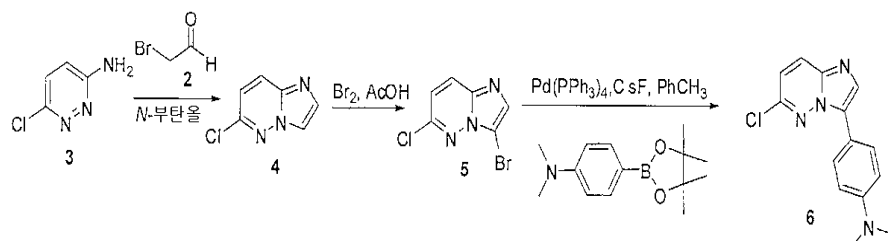
[0190]

이미다조[1,2-B]피리다진 화합물의 합성

[0191]

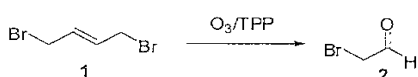
본 발명의 특정 예시적 화합물은 하기 반응식 및 구체적 합성 예에 제시된 바와 같이 제조되었다.

반응식 1



[0192]

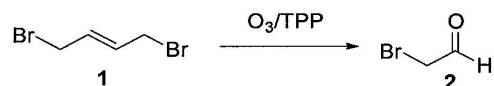
반응식 2



[0193]

[0194]

1. 브로모 아세트알데하이드 (2)의 제조



[0195]

[0196]

1,4-디브로모-트랜스-2-부텐 (1) (10g, 0.046 mol)을 무수 CH_2Cl_2 (100 ml)에 용해시키고 -78°C 로 냉각하고 오존 가스로 파란색이 지속(~30분)될 때까지 버블링시켰다. 질소 스트림을 파란 색이 사라질 때까지 용액에 통과시켜, 무색의 용액을 수득하였다. 트리페닐 포스핀 (12.9g, 0.046 mol)을 1시간 동안 일정 비율로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 냉장고에서 15시간 동안 보관하였다. 용매 (CH_2Cl_2)를 반응 혼합물 (진공하지 않고)로부터 제거하고 두꺼운 잔류물을 40°C 에서 리시빙 플라스크의 온도를 -78°C 로 유지하면서 진공(1mm Hg)하 증류시켰다(증류 중에는, 냉수 순환 (-0°C 내지 -5°C)을 유지하도록 특별한 주의를 기울였다). 브로모 아세트알데하이드 (2) (2.8g, 수율 = 50%)를 높은 최루성(lachrymatory)의 연노란 액체로서 수득하였다.

[0197]

2. 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (4)

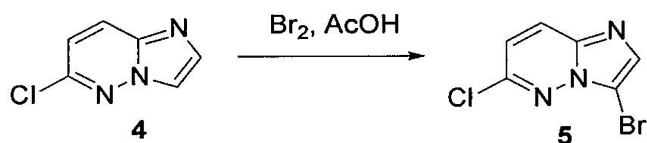


[0198]

[0199]

3-아미노-6-클로로 피리다진 (1.5g, 0.0116 mol)을 n-부탄올 (12 ml)에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켜 브로모아세트알데하이드 (2.8g, 0.023 mol)를 첨가하였다. 반응물을 20시간 동안 환류시키고 n-부탄올을 감압하에서 제거하였다. 반응 혼합물에, 물을 첨가하고 EtOAc (5 x 20 ml)로 추출하였다. 결합된 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (4) (690mg, 수율 = 40%)을 수득하였다.

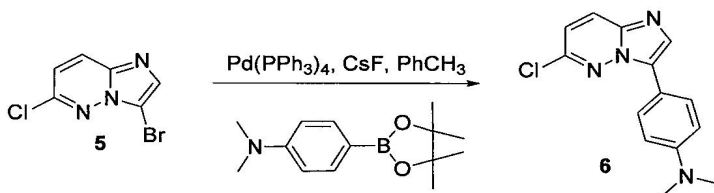
[0200] 3. 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (5)



[0201]

[0202] 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (4) (500 mg, 0.0032 mol)을 빙초산 (5 ml)에 넣고 브롬 (0.4 ml)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 20분 후에, 고체가 침전되고 여과되었다. 고체를 에테르 (3 x 15 ml)로 수세시키고 공기중에서 건조시켜 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (5) (400mg, 수율 = 60%)을 수득하였다.

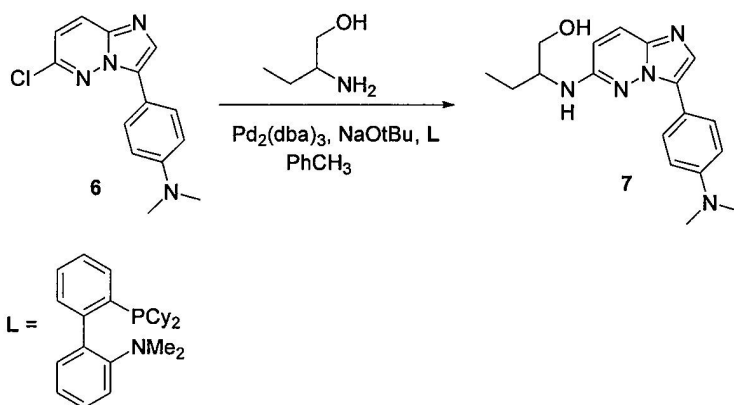
[0203] 4. 4-(6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-페닐]-디메틸아민 (6)



[0204]

[0205] 2구 둥근 바닥 플라스크 안에, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.07g, 0.068 mmol) 및 CsF (0.31g, 0.0020 mol)를 무수 PhCH_3 (1.6 ml)에 넣었다. 아르곤을 반응 혼합물에 10분 동안 통과시켜 버블링시키고, 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (5) 및 보론산을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물은 20시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물로부터 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (20 ml)에 넣고, Celite를 통하여 여과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제시켜 4-(6-클로로-3-(4-(dimethylamino)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridin-3-yl)-N,N-dimethylaniline (50mg, 수율 = 30%)을 수득하였다.

[0206] 5. 2-[3-(4-디메틸아미노페닐)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-일(±)-2-아미노]부탄-1-올 (7)



[0207]

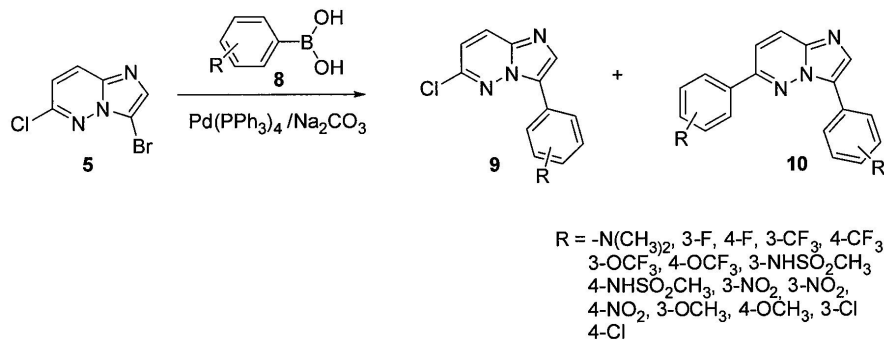
[0208] 2구 둥근 바닥 플라스크 안에, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.001g, 0.0009 mmol), 3급-부톡사이드 나트륨 (0.02g, 0.256 mmol) 및 리간드 (0.001 g, 0.0027 mmol)를 무수 PhCH_3 에 첨가하였다. 아르곤을 반응 혼합물에 10분 동안 통과시킨 후 4-(6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-페닐]-디메틸아민 (6) (0.05 g, 0.18mmol) 및 (±)-2-아미노-1-부탄올 (0.02 g, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 환류시켰다. 톨루엔을 감압하에서 반응 혼합물로부터 제거하고, 잔류물을 EtOAc (25 ml)에 넣고, Celite를 통하여 여과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여, 2-[3-(4-디메틸아미노페닐)-6-(4-(6-클로로-3-(4-(dimethylamino)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridin-3-yl)-N,N-dimethylanilino)imidazo[1,2-b]pyridin-2-yl]-N,N-dimethylaniline (7) (0.02g, 수율 = 10%)을 수득하였다.

b) 피리다진-6-일(±)-2-아미노]부탄-1-올 (7) (15mg, 수율 = 31%, HPLC 순도 = 97%)을 수득하였다.

[0209]

6. 일반적 반응식 및 화합물 9 및 10의 합성 공정

반응식 3



[0210]

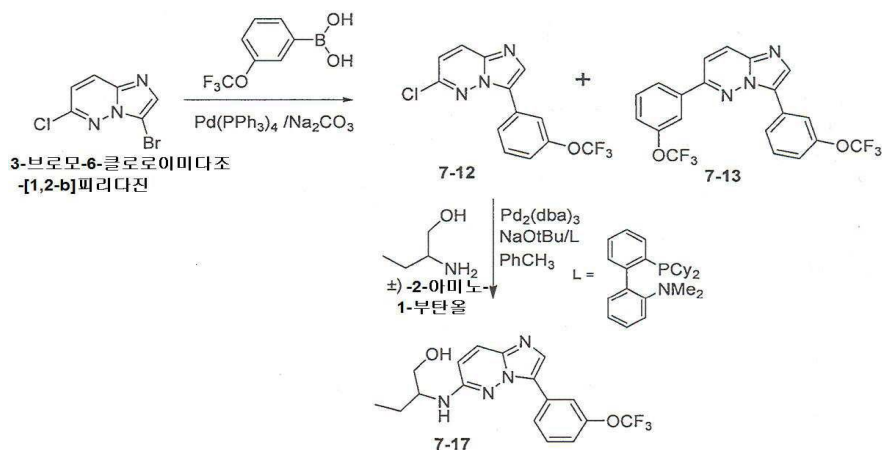
[0211]

2구 둥근 바닥 플라스크 안에, Pd(PPh₃)₄ (0.068 mmol) 및 CsF (0.0020 mol)를 무수 PhCH₃ (1.6 ml)에 넣었다. 아르곤을 반응 혼합물에 통과시켜 10분 동안 버블링시킨 후, 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (5)과, 3 또는 4-치환된 보론산을 첨가하였다. 반응 혼합물은 20시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물로부터 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (20 ml)에 넣고, Celite를 통하여 여과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여, 6:4 비율의 [3 또는 4-(치환된)-(6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-페닐]-디메틸아민 9 및 10을 수득하였다.

[0212]

7. 2-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일(±)-2-아미노)-부탄-1-올 (화합물 7-17)의 합성을 위한 반응식

반응식 4



[0213]

[0214]

a. 6-클로로-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (화합물 7-12, 7-13)의 합성

[0215]

가스가 제거된 MeOH/톨루엔 (1:4, 5 mL) 용매 및 아르곤 하 2M의 Na₂CO₃ (0.215 mL, 0.430 mmol)에 3-브로모-6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진 (100 mg, 0.430 mmol), 3-플루오로메톡시페닐 보론산 (98 mg, 0.430 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (8.95 mg, 7.74 μM, 0.018 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새(12 시간) 가열하여 환류시켰다. TLC (5%MeOH/DCM, R_f=0.2)로 출발 물질인 3-브로모-6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진 및 강한 형광을 갖는 추가적인 2개의 새로운 스팟의 존재를 확인하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조 생성물을 0 % 70 %

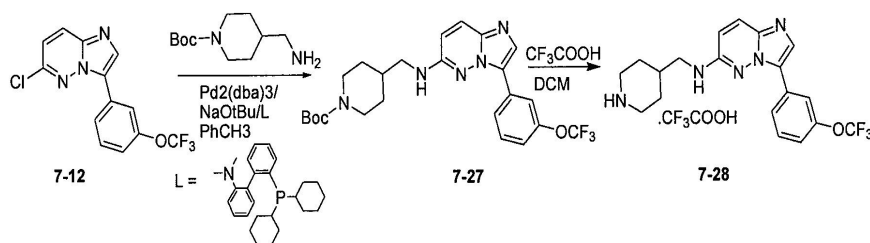
EtOAc/헥산 40 분을 사용한, 콤퍼플래쉬 컴패니언(Companion)(유속이 18 mL/분인 4 g 정상 RediSep Flash 칼럼)에 의해 정제하고, 용매 시스템을 2개의 생성물의 분리를 위해 제공함으로써, 화합물 7-12, 63 mg (46.7%) 및 화합물 7-13, 13 mg (6.88%)을 수득하였다.

b. 2-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)-부탄-1-올 (화합물 7-17)의 합성

톨루엔 용매에 7-12 (30 mg), 2-아미노-1-부탄올 (18.08 μ M, 2 당량), 리간드 (5.65 mg, 0.15 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.57, 0.05 당량) 및 NaOtBu (13.05 mg, 1.42 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 밤새(12 시간) 가열하여 환류시켰다. 조 생성물을 농축하고, 10% MeOH/DCM 용매 시스템으로 예비의 TLC를 실행하여 라세미체인 7-17 (28.5%), 10 mg을 수득하였다.

9. 화합물 7-27 및 7-28 합성을 위한 반응식

반응식 5



10. 3급-부틸 4-((3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 7-27)의 합성

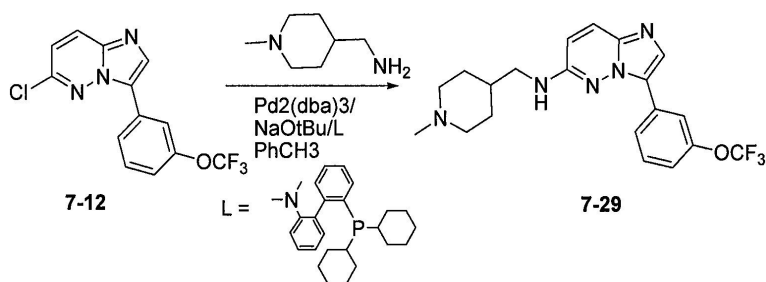
톨루엔 용매에 7-12 (100 mg, 0.319 mmol), 4-아미노메틸-1-Boc-피페리딘 (68.3 mg, 0.319 mmol), 리간드 (18.8 mg, 0.048 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 당량) 및 NaOtBu (1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물은 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 밤새(12 시간) 가열하여 환류시켰다. 조 생성물을 농축하고, 10% MeOH/DCM 용매 시스템으로 예비의 TLC를 실행하여 7-27 (53.6%), 84 mg을 수득하였다.

11. N-(피페리딘-4-일메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (화합물 7-28)의 합성

DCM 1 mL 및 TFA (0.098 mmol) 1 mL를 7-27 (48 mg, 0.0)에 순차적으로 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 완성시켰다(TLC (20% MeOH/DCM) R_f =0.1). 농축하여 TFA를 완전히 제거하여 조 7-28 TFA 염을 수득하였다. 예비의 TLC (20% MeOH/DCM)로 무색 고체 48 mg(97%)를 수득하였다.

12. 7-29 합성용 반응식

반응식 6



[0225]

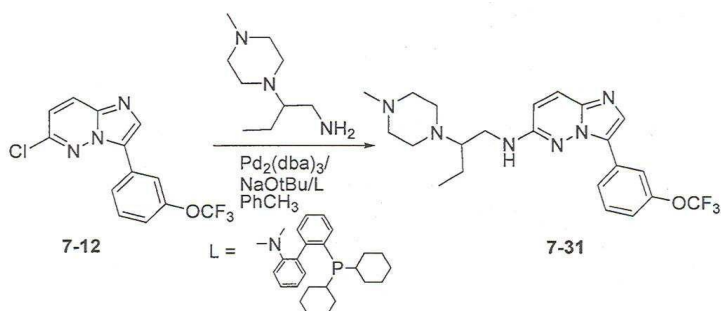
[0226] 13. N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-29)의 합성

[0227] 톨루엔 (5 mL) 용매에 7-12 (40 mg, 0.128 mmol), (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민(24.53 0.191 mmol), 리간드 (7.53 mg, 0.019 mmol), Pd₂(dba)₃ (8.76, 9.56 mmol) 및 NaOtBu (17.40 mg, 0.181 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후, 밤새(12 시간) 가열하여 환류시켰다. 조 생성물을 농축하고 예비의 TLC를 10% MeOH/DCM 용매 시스템으로 실행하여 7-23 (50%), 17.6 mg을 수득하였다.

[0228]

14. 화합물 7-31 합성용 반응식

반응식 7



[0229]

[0230] 15. ±N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)부틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-31)

[0231] 톨루엔 (5 mL) 용매에 7-12 (40 mg, 0.128 mmol), (±)2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-아민 (0.191 mmol), 리간드 (0.019 mmol), Pd₂(dba)₃ (9.56 mmol) 및 NaOtBu (0.181 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물은 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 밤새(12 시간) 가열하여 환류시켰다. 조 생성물을 농축하고 예비의 TLC를 10% MeOH/DCM 용매 시스템으로 실행하여 7-31, 22 mg을 수득하였다.

[0232]

실시예 3

[0233]

PIM-1 키나제 활성 검사

[0234]

A. Pim-1 키나제 억제 검사

[0235]

Pim-1 키나제 활성이 측정될 수 있는 하나의 예시적 방법은 in vitro Pim-1 키나제 반응 후에 용액에 남아있는 ATP양을 정량하는 것이다. 키나제-Glo 검사 키트(제조원: Promega, Inc., 미국 위스콘신주, 메디슨 소재)로 이

것을 할 수 있다. 키나제 반응 후에 용액에 남은 ATP 양은 하나의 광자를 더하여 루시페린을 옥시루시페린으로 촉매하는 작용을 하는 루시페라제의 기질로 작용한다. 따라서, Luminoskan Ascent Instrument (Thermo Electron Corp., Milford, MA)에 의해 관측되는 발광 신호가 키나제 반응 후에 남아있는 ATP 양과 상관성이 있고, 역으로 키나제 활성의 양과 관련된다. 이 검사는 Pim-1 키나제에 대한 키나제 억제제의 IC₅₀ 값을 결정하는데 효과적이다. 이 검사들은 한 쌍의, 백색의 평평한 바닥을 가진 96 웰 플레이트에서 50 μ l 부피로 실행된다. 마이크로물로부터 나노몰 농축액에 이르는 연속적 희석물인 억제제를, 1X 키나제 완충액, 10 μ M ATP, 100 μ M Pim-1-특이적 기질, 활성 Pim-1 효소 50ng 및 물의 용액에 첨가한다. 상기 용액을 섭씨 30도 360rpm에서 두 시간 동안 배양시킨다. 배양 후에, 키나제-Glo 시약 50 μ l를 모든 양성 대조군 및 음성 대조군 웰을 포함한 각 웰에 첨가하고 실온에서 15분 동안 배양시킨다. 그 후에 상기 플레이트를 Luminoskan Ascent Instrument로 관측하고 결과를 Ascent Software 2.6 버전으로 나타낸다. 그 후에 IC₅₀ 값이 시험된 각 억제제에 대해 계산될 수 있다.

[0236]

선택적으로, Pim-1 키나제 활성은 또 다른 in vitro 검사에서 공지된 Pim-1 기질의 인산화 반응을 정량함으로써 측정될 수 있다. Z-Lyte 단백질 키나제 검사 키트(Invitrogen, Madison WI.)로 FRET (Fluorescent Resonance Energy Transfer: 형광공명에너지전달) 절차를 이용하여 이것을 할 수 있다. 간략하게, 반대쪽 양단에 두개의 플루오로포어(fluorophores)(쿠마린 및 플루오레세인)를 갖는 공지된 Pim-1 기질(Invitrogen으로부터의 세린-트레오닌 기질 7)을 Pim-1 효소 및 잠재적 억제제와 함께 배양시킨다. 그 후에, 키나제 반응을 정지시키고, 전개 시약을 첨가하였다. 상기 시약, 프로테아제는 인산화되지 않은 기질만 절단시켜, 2개의 플루오로포어를 분리시키고 양자 사이에서 발생할 수 있는 FRET의 양을 감소시킨다. FRET은 그 후에 Gemini EM(분자 장치)같은 분광광도계를 사용하여 측정할 수 있다.

[0237]

B. 세포에 기초한 Pim-1 키나제 억제제 검사:

[0238]

세포 배양에 기초한 검사를 이용하여 본 발명의 화합물의 암 세포 성장 및/또는 생존과 같은 하나 이상의 세포 활동을 억제하는 능력을 평가할 수 있다. 다수의 암 세포주가 ATCC(American Type Culture Collection) 및 다른 출처로부터 수득될 수 있다. 간략하게, 세포를 100 μ l의 적당한 배지 내(ATCC가 정한)에서, 96-웰의 조직 배양 처리된 불투명한 백색 플레이트(제조원: Thermo Electron, 반타, 필란드)에 세포 증식 속도에 따라 웰당 5000개 내지 10000개의 세포로 씨앗한다. 이후, 세포를 적당한 농도의 약물 또는 동등량의 DMSO (약물 희석액)에 노출시키고, 이의 존재 하에서 96시간 배양시킨다. 이후, Cell-Titer-Glo 시약 (제조원: 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Promega, Inc.) 100 μ l를 각 웰에 첨가한다. 이후, 플레이트를 실온에서 2분 동안 진탕하여 세포를 용해시키고, 실온에서 10분 동안 배양하여 발광 시그널이 안정되도록 한다. Promega의 키나제-Glo 검사 시약과 유사하게, 상기 시약은 루시페라제 효소 및 이의 기질 루시페린을 모두 포함한다. 세포 용해물 중 ATP에 의해 활성화되는 루시페라제는 루시페린이 옥시루시페린으로 변환하는 반응을 촉매하며, 당해 반응에 의해 빛이 생성된다. 생산된 빛의 양은 세포 용해물 중 ATP양에 비례하고, 당해 ATP의 양은 세포 수에 비례하여 세포 증식의 지표를 제공한다.

[0239]

세포 배양에서 Pim-1 효소의 특이적 억제를 검출하기 위하여, 웨스턴 블롯 검사가 또한 실행될 것이다. 이것을 위하여, 잠재적 Pim-1 억제제로 처리된 세포를 단백질의 분리 및 보존에 특이적인 완충액(1% Nonidet P-40, 150mM NaCl, 50mM Tris pH 8.0, 5mM EDTA, 1:500 프로테아제 억제제 각테일 III [Calbiochem], 100mM NaF, 100mM 오쏘바나테이트 나트륨)으로 용해시킨다. 이런 용해물 중의 단백질 농도를 이후 BCA 단백질 검사 키트(Pierce)를 이용하여 정량한다. 공지된 단백질 양(예: 10 μ g)을 12% SDS-폴리아크릴아미드 겔에 적재시키고 SDS-PAGE로 환원, 변성시킨다. 전기영동된 단백질을 니트로셀룰로오스 막으로 이송하고, 이후 p-21 및 포스포(Thr 145) p-21에 대한 항체로 탐침한다. p-21 단백질의 트레오닌 145는 Pim-1의 기질이므로, 처리된 세포 내 해당 부위에서 인산화반응의 양을 측정하는 것은 본원의 Pim-1 억제제의 효능을 평가하는 수단을 제공한다.

[0240]

C. Pim-1 키나제 특이적 활성 데이터:

[0241]

상술한 필수적 과정을 이용하여, 예시적 화합물의 Pim-1 키나제 활성 억제를 테스트하였다. 도 1은 Z-LYTE 검사를 이용하여 10 μ M에서 스크리닝된 예시적 화합물의 결과를 나타낸다. 값은 비처리 대조군의 퍼센트로 제시된다. 도 1에서 보듯이, 화합물들은 상기 검사에 의해 Pim-1 키나제 활성을 억제하는 데 효과적이었다.

[0242]

또한, Promega 키나제-Glo 검사를 이용하여 Pim-1 키나제에 대한 예시적 화합물의 IC₅₀ 값을 측정하였으며, 그

결과를 아래 표 5에 요약하여 나타내었다. 나아가, Pim-1을 발현하는 세포 중 예시적 화합물의 세포계 활성을 평가하였다. 비처리된 군 중 50%의 세포 성장을 억제하는데 요구되는 농도를 나타내는 IC₅₀ 값은 아래 표 6에 μM 으로 제공된다. 따라서, 다수의 검사에서 당해 화합물들이 Pim-1 키나제 활성을 억제하고, 세포 성장을 억제할 수 있음을 보여준다.

표 5

신규 화합물들의 키나제 억제 활성

화합물 번호	IC ₅₀ μM
1-1	4.47
1-3	5.35
3-13	52.07
7-1	3.99
MP-392	ND

표 6

예시적 화합물들의 세포계 활성

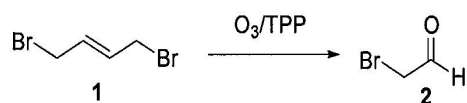
화합물 번호	K562 세포	PC-3 세포
1-1	>300	>300
1-3	80.2	39.0
3-9	20.6	12.0
3-13	29.3	12.78
7-1	67.1	29.22

실시예 4

이미다조[1,2-B]피리다진 화합물의 합성

표 7의 예시적 화합물을 포함한 본 발명의 다른 화합물을 다음 합성 예에 따라 제조하였다.

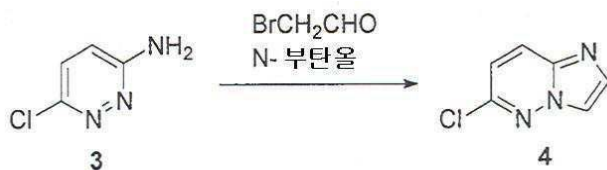
1. 브로모 아세트알데하이드 (2)의 제조



1,4-디브로모-트랜스-2-부텐 (1) (10g, 0.046 mol)을 무수 CH_2Cl_2 (100 ml)에 용해시키고 -78°C 로 냉각하고 오존 가스로 파란색이 지속(~ 30 분)될 때까지 버블링시켰다. 질소 스트림을 파란 색이 사라질 때까지 용액에 통과시켜, 무색의 용액을 수득하였다. 트리페닐 포스핀 (12.9g, 0.046 mol)을 1시간 동안 일정 비율로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 냉장고에서 15시간 동안 보관하였다. 용매 (CH_2Cl_2)를 반응 혼합물 (진공하지 않고)로부터 제거하고 두꺼운 잔류물을 40°C 에서 리시빙 플라스크의 온도를 -78°C 로 유지하면서 진공(1mm Hg)하 증류시켰다(증류 중에는, 냉수 순환 ($\sim 0^\circ\text{C}$ 내지 -5°C)을 유지하도록 특별한 주의를 기울였다). 브로모 아세트알데하이드 (2) (2.8g, 수율 = 50%)를 높은 최루성(lachrymatory)의 연노란 액체로서 수득하였다.

[0251]

2. 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (4)



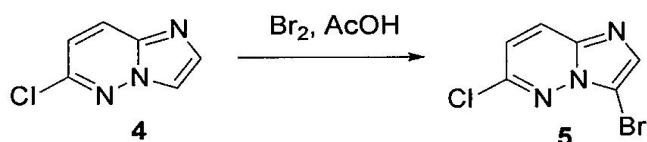
[0252]

[0253]

3-아미노-6-클로로 피리다진 (1.5g, 0.0116 mol)을 n-부탄올 (12 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켜 브로모아세트알데하이드 (2.8g, 0.023 mol)를 첨가하였다. 반응물을 20시간 동안 환류시키고 n-부탄올을 감압하에서 제거하였다. 반응 혼합물에, 물을 첨가하고 EtOAc (5 x 20 ml)로 추출하였다. 결합된 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여 6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (4) (690mg, 수율 = 40%)을 수득하였다.

[0254]

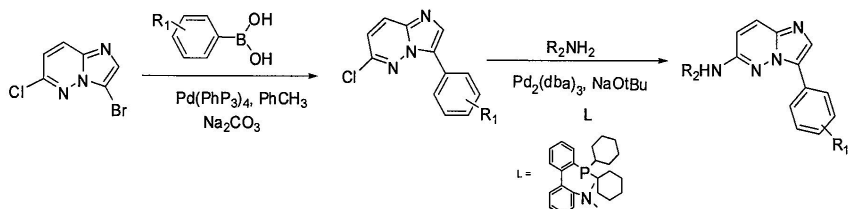
3. 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (5)



[0255]

[0256]

6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (4) (500 mg, 0.0032 mol)을 빙초산 (5 ml)에 넣고 브롬 (0.4 ml)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 20분 후에, 고체가 침전되고 여과되었다. 고체를 에테르 (3 x 15 ml)로 수세시키고 공기중에서 건조시켜 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (5) (400mg, 수율 = 60%)을 수득하였다.



[0257]

[0258]

4. 6-클로로-3-치환-이미다조[1,2-b]피리다진 제조의 일반 공정

[0259]

톨루엔-MeOH (4:1) (5 mL) 중의 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-b]피리다진 (0.43 mmol), 보론산 (0.43 mmol), $\text{Pd}(\text{PhP}_3)_4$ (7.74 μmol , 0.018 당량) 및 NaCO_3 (2M, 0.43 mmol)을 포함하는 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 가스를 제거하였다. 반응물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 MgSO_4 로 여과시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 (0% 내지 70 EtOAc/헥산)로 정제시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0260]

5. 3,6-이치환된-이미다조[1,2-b]피리다진 제조의 일반 공정

[0261]

톨루엔 5 mL 중의 6-클로로-3-치환된-이미다조[1,2-b]피리다진 (0.096 mmol), 아민 (0.191 mmol), 리간드 (0.014 mmol, 0.15 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.17 μmol , 0.075 당량) 및 NaOtBu (0.136 mmol, 1.4 당량)를 포함하는 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 가스를 제거하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 농축 및 예비의 TLC 정제로 목적하는 생성물을 수득하였다.

- [0262] 12-(3-(3-(디메틸아미노)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)부탄-1-올 (화합물 7-4)
- [0263] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) 7.92(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.94(d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 6.81(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.01(s, 6H), 1.04 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), MS m/z : 326.1, 255.2.
- [0264] 2-(3-(4-플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)부탄-1-올 (화합물 7-10)
- [0265] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.09(m, 2H), 7.92(m, 2H), 7.25(t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.45(m, 1H), 4.21(m, 1H), 3.17(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.06 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).
- [0266] 2-(3-(3-플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)부탄-1-올 (화합물 7-11)
- [0267] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 7.96(m, 3H), 7.88(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.50(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.00(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.50(m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.54(m, 1H), 1.06 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H).
- [0268] N-사이클로헥틸-3-(3-플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-15)
- [0269] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.17(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 7.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.4(m, 1H), 7.03(m, 1H), 6.72(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.16(m, 1H), 1.77(m, 4H), 1.66 (m, 4H).
- [0270] 2-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)부탄-1-올 (화합물 7-17)
- [0271] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.24(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.57(t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.02(dd, $J_1=1.4\text{Hz}$, $J_2=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.78(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.25(t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 1.64(m, 2H), 1.08(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H).
- [0272] (R)-1-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일옥시)부탄-2-아민 (화합물 7-18)
- [0273] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.24(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.98(t, $J=9.57\text{Hz}$, 2H), 7.58(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J=9.57\text{Hz}$, 1H), 7.02(d, $J=9.57\text{Hz}$, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25(m, 1H), 1.71~1.56(m, 2H), 1.08(m, 3H).
- [0274] (S)-1-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일옥시)부탄-2-아민 (화합물 7-19)
- [0275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.22(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.55(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.27(m, 1H), 7.00(dd, $J_1=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.42(m, 1H), 4.18(m, 1H), 1.67~1.51 (m, 2H), 1.06(m, 3H).
- [0276] N-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-20)
- [0277] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.43(s, 1H), 7.97(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 7.62(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.52(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.75(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.2 (m, 1H), 0.55(m, 2H), 0.28 (m, 2H).
- [0278] N-(3-(6-(1-하이드록시부탁-2-일아미노)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)페닐)메탄술폰아미드 (화합물 7-23)

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.29(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.92(m, 1H), 7.74(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.44(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.18(m, 1H), 6.96(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.36(m, 1H), 3.24(m, 1H), 3.00(s, 3H), 1.74(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.05(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

[0280] 2-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)부탄-1-올 (화합물 7-24)

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.64(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.94(m, 1H), 7.65(s, 2H), 7.00(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.45(m, 1H), 4.19(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.20(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.04(t, $J=8.5\text{Hz}$, 3H).

[0282] N-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-25)

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.82(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.60(m, 3H), 6.74(m, 1H), 3.20(m, 2H), 1.18(m, 1H), 0.55(m, 2H), 0.26(m, 2H).

[0284] 3급-부틸 4-((3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 화합물 (7-27)

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.39(s, 1H), 7.96(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 7.62(dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.49(m, 1H), 7.21(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=9.57\text{Hz}$, 1H), 4.07(m, 4H), 3.26(m, 4H), 1.82(d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 1.42(s, 9H), 1.57(m, 1H).

[0286] N-(피페리딘-4-일메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-28)

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.37(s, 1H), 7.99(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.88(s, 1H), 7.66(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.54(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=7.24\text{Hz}$, 1H), 6.75(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 4H), 2.04(m, 4H), 1.44(m, 1H).

[0288] N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-29)

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.38(s, 1H), 8.00(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.53(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.74(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.00(d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 2.30(s, 3H), 1.90(d, $J=12.6\text{Hz}$, 3H), 1.38(m, 2H), 2.20(t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H).

[0290] N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 화합물 (7-30)

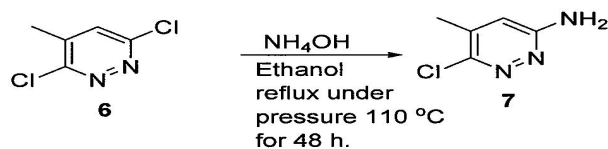
[0291] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): 8.29(s, 1H), 8.02(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84(s, 1H), 7.64(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.53(t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.74(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.56(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.81 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.63(s, 4H), 1.81(m, 4H).

[0292] 실시예 5

[0293] 이미다조[1,2-B]피리다진 화합물 및 7-메틸-이미다조[1,2-B]피리다진 화합물의 합성

[0294] 표 7의 예시적 화합물을 포함하는 본 발명의 추가 화합물은 다음의 합성예에 따라 제조되었다. 당해 실시예에서, 화합물 7-12가 상기 실시예 2에 개시된 바와 같이 제조되었고, 화합물 11은 다음과 같이 제조되었다:

[0295] 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민 7:

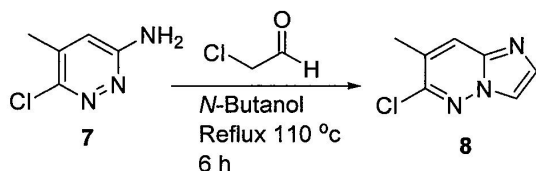


[0296]

[0297] 에탄올 5 mL에 3,6-디클로로-4-메틸피리다진 6 (1 g)을 용해시키고 수산화 암모늄 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 내압병에 밀봉하고 100°C 로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발시키고, 헥산/DCM 40:60 용매 시스템 (유속 18 mL/분에서 운행 시간 min을 갖는 4g 정상 RediSep Flash 칼럼)을 이용하는 콤비플래쉬 콤파니언으로 정제시켜, 노란 고체인 7을 0.640 g (72.7 %) 수득하였다.

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 7.08 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), ESI-MS m/z 143.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0299] 6-클로로-7-메틸이미다조[1,2-b]피리다진 8:

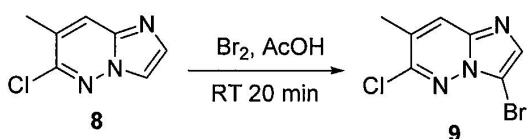


[0300]

[0301] 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민 3 (0.6g, 4.18 mmol)을 *n*-부탄올 (10 mL)에 용해시키고 클로로아세트알데히드 (0.328 g, 4.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 환류시키고 감압하에서 *n*-부탄올을 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM/헥산, 70:30)로 정제시켜, 화합물 8 (0.234 g, 수율 = 33.4%)을 수득하였다.

[0302] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 8.66(s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), ESI-MS m/z 167.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0303] 3-브로모-6-클로로-7-메틸이미다조[1,2-b]피리다진 9:

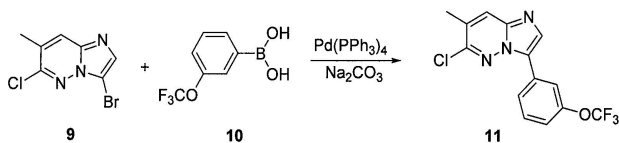


[0304]

[0305] 6-클로로-7-메틸이미다조[1,2-b]피리다진 8 (0.230 g, 1.372 mmol)를 빙초산 (10 mL)에 넣고 브롬(0.070 mL, 1.372 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 20분 후에, 용매를 증발시키고 수득된 갈색 고체를 에테르 (3 x 15 mL)로 수세시키고 공기중에서 건조시켜 화합물 9 (0.236 g, 수율 = 69.8%)를 수득하였다.

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 7.79(d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 2.64 (s, 3H), ESI-MS m/z 247.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0307] 6-클로로-7-메틸-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 11:

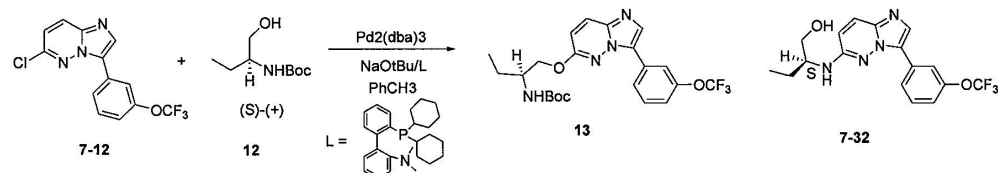


[0308]

[0309] 1,4-디옥산 (10 mL) 중에 3-브로모-6-클로로-7-메틸이미다조[1,2-b]피리다진 9 (100 mg, 0.406 mmol)을 용해시키고 3-플루오로메톡시 보론산 10 (84 mg, 0.406 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9.38 mg, 8.11 DM) 및 Na₂CO₃ (47.3 mg, 0.446 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파를 이용하여 150 °C에서 30분 동안 가열하였다. TLC (6% MeOH/DCM)로 반응의 종결을 확인하였다. 농축 및 예비의 TLC (6% MeOH/DCM)로 화합물 11을 수득하였다.

[0310] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 8.01 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.95(m, 2H), 7.51 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21(m, 1H), 6.96(m, 1H), 2.69(s, 3H). 1.54(s, 3H). ¹⁹F-NMR(300MHz, CDCl₃) -59.08.

[0311] (S)-2-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)부탄-1-올 (화합물 7-32):

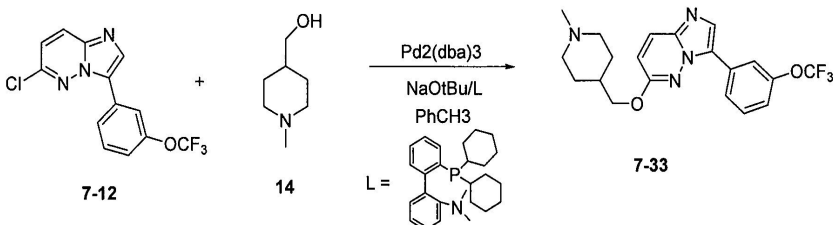


[0312]

[0313] 톨루엔 (10 mL) 용매에 화합물 7-12 (100 mg, 0.319 mmol), N-Boc-(S)-(+)-2-아미노-1-부탄올 12 (121 mg, 0.638mmol), 리간드 (18.82 mg, 0.048 mmol), NaOtBu (43.5 mg, 0.453 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (21.90, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물은 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 마이크로파로 1시간 동안 165 °C에서 가열하였다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 13 및 화합물 7-32를 수득하였다. NMR은 7-32가 Boc가 제거된 생산물임을 보여준다. 조 생성물을 농축시키고 예비의 TLC를 10% MeOH/DCM 용매 시스템으로 실행하여 노란 고체 (23.12%)인 7-32를 27 mg 수득하였다.

[0314] ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) 8.30(s, 1H), 8.02(d, J=7.8Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.53(t, J=8.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.78(d, J=9.6Hz, 1H), 3.93(t, J=5.8Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.65(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.03(t, J=7.5Hz, 3H). ESI-MS m/z 367.13 (M+H)⁺.

[0315] 6-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (화합물 7-33):

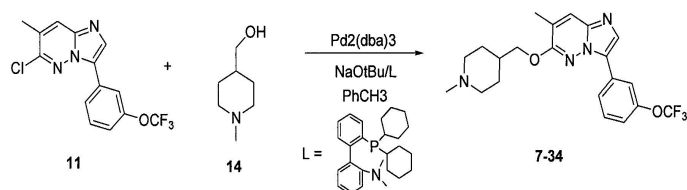


[0316]

[0317] 톨루엔 (5 mL) 용매에 화합물 7-12 (50mg, 0.159mmol), (1-메틸피페리딘-4-일)메탄올 14 (30.9 mg, 0.239mmol), 리간드 (9.41 mg, 0.024 mmol), NaOtBu (21.75 mg, 0.226 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (10.95, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 12시간 동안 가열하여 환류시켰다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 7-33을 17.6 mg 수득하였다.

[0318] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.30(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.97(m, 3H), 7.58(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.29(d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.94(d, $J=6.15\text{Hz}$, 1H), 3.07(t, $J=12.64\text{Hz}$, 4H), 2.33(t, $J=12.30\text{Hz}$, 4H), 2.02(s, 3H). ESI-MS m/z 407.18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0319] 7-메틸-6-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (화합물 7-34):

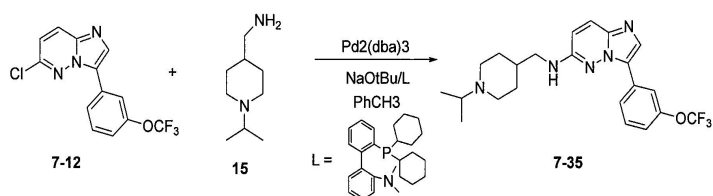


[0320]

[0321] 톨루엔 (5 mL) 용매에 화합물 11 (80mg, 0.224 mmol), (1-메틸피페리딘-4-일)메탄올 14 (47.3mg, 0.366 mmol), 리간드 (14.41 mg, 0.037 mmol), NaOtBu (33.3 mg, 0.347 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.77, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물은 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 마이크로파로 165 $^\circ\text{C}$ 에서 가열시켰다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 7-34를 111.5 mg (11.2%) 수득하였다.

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 8.27(s, 1H), 7.96(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.23(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.76(s, 1H), 4.18(s, 2H), 2.96(d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 2.56(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.11 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 1.88(d, $J=12.3\text{Hz}$, 4H), 1.44(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H). ESI-MS m/z 421.18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0323] N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2b]피리다진-6-아민 (화합물 7-35):

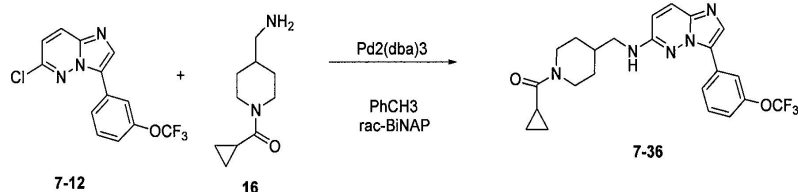


[0324]

[0325] 톨루엔 (10 mL) 용매에 화합물 7-12 (10mg, 0.319 mmol), (1-이소프로필피페리딘-4-일)메탄아민 15 (74.9 mg, 0.478 mmol), 리간드 (18.82 mg, 0.048 mmol), NaOH (43.5 mg, 0.453 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.90, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 12시간 동안 가열하여 환류시켰다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 7-35를 11 mg (7.96%) 수득하였다.

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 7.60(s, 1H), 7.18(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.07(s, 1H), 6.84(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.73(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.43(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1 H), 5.94(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 2.85(s, 1H), 2.14(m, 3H), 1.93(m, 2H), 1.42(m, 3H), 1.07(m, 4H), 0.286(2s, 2CH₃) ESI-MS m/z 434.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0327] 시클로프로필(4-((3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)메탄올 (화합물 7-36):



[0328]

[0329]

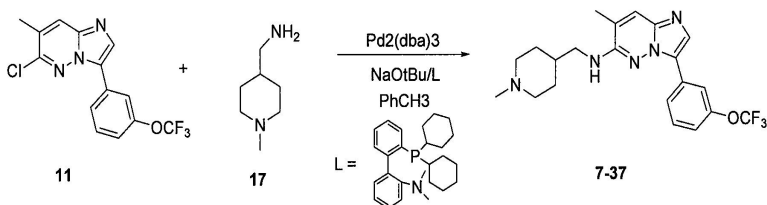
톨루엔 (10 mL) 용매에 화합물 7-12 (10mg, 0.319 mmol), (1-시클로프로필카르보닐피페리딘-4-일)메탄아민 16 (69.7 mg, 0.383 mmol), rac-BINAP (7.94 mg, 0.013 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.84, 6.38 μM)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 12시간 동안 가열하여 환류시켰다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 7-36를 29 mg (19.8%) 수득하였다.

[0330]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 7.59(s, 1H), 7.16(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.70(m, 1H), 6.40(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.90(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.54(m, 1H), 2.36(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.28(m, 1H), 1.12(m, 3H), 0.4(m, 2H), 0.027(m, 4H). ESI-MS m/z 460.20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0331]

7-메틸-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-이미다조 [1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-37):



[0332]

[0333]

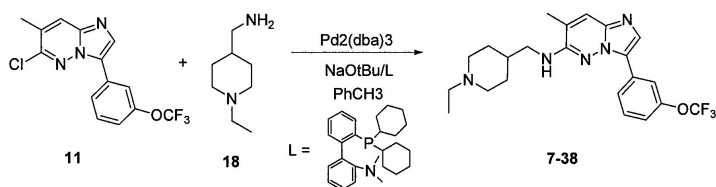
톨루엔 (5 mL) 용매에 화합물 11 (57 mg, 0.174mmol), (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민 17 (26.8 mg, 0.209 mmol), 리간드 (10.27 mg, 0.026 mmol), NaOtBu (23.40 mg, 0.244 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.95, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 마이크로파로 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 7-37를 5.3 mg (7.26%) 수득하였다.

[0334]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.51(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.21(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 3.65(m, 2H), 2.36(m, 3H), 2.98(d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 2.48(m, 2H), 2.26(d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.24(s, 3H), 1.91(m, 4H), 1.32(m, 1 H). $^{19}\text{F-NMR}$ (300Hz, CD_3OD) -56.456, FTMS+p MALDI: 420.20113 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 이론적 정확한 중량: 420.20112.

[0335]

N-((1-에틸피페리딘-4-일)메틸)-7-메틸-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-38).



[0336]

[0337]

톨루엔 (5 mL) 용매에 화합물 11 (50 mg, 0.153 mmol), (1-에틸피페리딘-4-일)메탄아민 18 (26 mg, 0.183mmol), 리간드 9.01 mg, 0.023 mmol), NaOtBu (20.53 mg, 0.214mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.48, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 탈가스화시킨 후 마이크로파로 150℃에서 1.5시

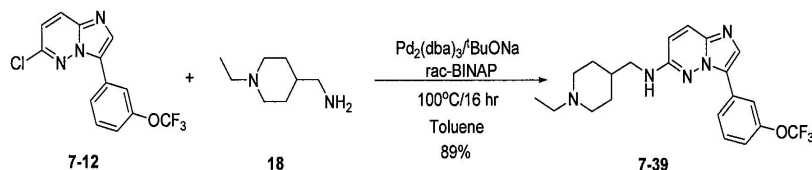
간 동안 가열하였다. 농축 및 예비의 TLC (10% MeOH/DCM)로 화합물 7-38를 11.9 mg (17.99%) 수득하였다.

[0338]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) 8.335 (s, 1H), 7.99(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.34(m, 2H), 3.00(d, $J=11.1\text{ Hz}$, 2H), 2.44(m, 4H), 2.26(s, 3H), 1.91(m, 4H), 1.32(m, 1 H), 1.08(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (300Hz, CD_3OD) -56.423, FTMS+p MALDI: 434.36365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 이론적 정확한 중량: 433.20895.

[0339]

N-((1-에틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-39):



[0340]

[0341]

톨루엔 (10 mL) 중의 화합물 7-12 (0.250 g, 0.797 mmol) 및 (1-에틸피페리딘-4-일)메탄아민 18 (0.113 g, 0.797 mmol) 용액에 3급 부톡사이드 나트륨 (0.138 g, 1.435 mmol), rac-BINAP (0.030 g, 0.048 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.022 g, 0.024 mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 100°C에서 가열하였다. 16시간 후에, 생성된 암갈색 용액을 냉각시키고 감압하에서 농축시켰다. 고체를, 에틸 아세테이트/헥산 (10-100) 중의 5% TEA로 용출시키는 콤비플래쉬 크로마토그래피(6 g 칼럼)를 이용하여 더욱 정제하고, 불순물을 제거하고, 에틸 아세테이트/ CH_3OH (90:10) 중 5% TEA로 용출시켜, 화합물 7-39 (89%)를 수득하였다.

[0342]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/300\text{ MHz}$): 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.22 (m, 1 H), 0.97 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 420.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0343]

화합물 7-40 내지 7-51은 다음의 일반적 방법에 따라서 제조되었다.:

[0344]

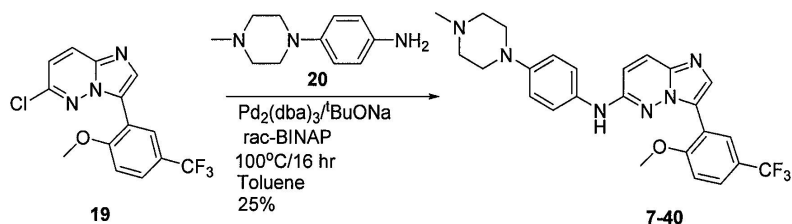
톨루엔 (5 mL) 중의 6-클로로-3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡실)-페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 또는 6-클로로-3-(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡실)-페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (0.149 g, 0.434 mmol) 및 아민 (0.434 mmol) 용액에 3급 부톡사이드 나트륨 (0.075 g, 0.780 mmol), rac-BINAP (0.012 g, 0.013 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.016 g, 0.026 mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 100°C에서 가열하였다. 16시간 후에, 생성된 암갈색 용액을 냉각시키고 감압하에서 농축시켰다. 고체를, 콤비플래쉬 크로마토그래피 (6 g 칼럼): 용출액: 에틸 아세테이트/헥산 (10-100) 중 5% TEA를 이용하여 더욱 정제시켜 불순물을 제거하고 에틸 아세테이트/ CH_3OH (90:10) 중 5% TEA를 이용하여 목적하는 메톡시 생성물을 용출시켰다.

[0345]

메톡시기는 상기 메톡시 화합물 (0.222 mmol)을 무수의 디클로로메탄 (DCM) (3 mL)에 용해시키고 -78°C에서 BBr_3 (DCM 중 1.0 M, 0.667 mL)을 첨가하고 밤새 실온에서 교반함으로써 제거되었다. 16시간 후에, 생성된 암갈색 용액을 NaHCO_3 로 동결(quench)시켰다. HPLC 분석은 변환이 완료되었음을 보여 주었다. DCM으로 추출하고 건조한 후에, 잔류물을 콤비플래쉬 크로마토그래피 (6 g 칼럼)를 사용하여 정제시켰다(용출: 메탄올/에틸 아세테이트 (5% TEA), 비율 5-50%. $R_f = 0.23$, 50% 에틸 아세테이트 (5% TEA)/ CH_3OH); 구조가 $^1\text{H-NMR}$ 및 질량분석법에 의해 확인된다.

[0346]

3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-40):



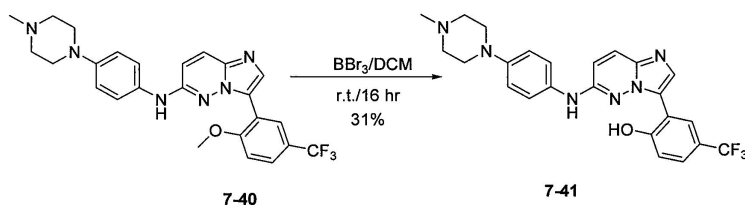
[0347]

[0348]

¹H-NMR (CD₃OD/400 MHz): 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 6.87 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (t, J = 18.3 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 18.3 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H). ESI-MS (ES⁺, m/z): 483.2 (M⁺ + 1, 100.0).

[0349]

3-(2-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-41):



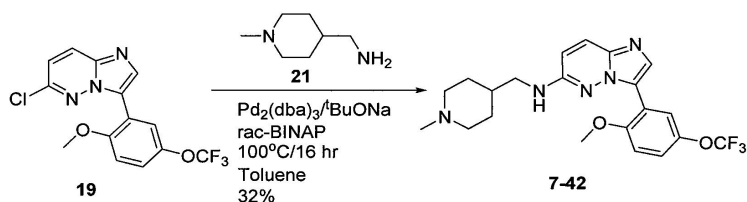
[0350]

[0351]

¹H-NMR (DMSO-d₆/400 MHz): 9.28 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 3.64 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.50 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H). ESI-MS (ES⁺, m/z): 469.3 (M⁺ + 1, 10.0).

[0352]

3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-42):



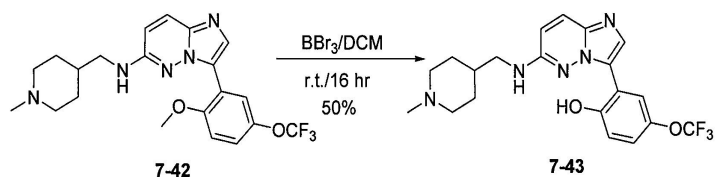
[0353]

[0354]

¹H-NMR (CD₃OD/400 MHz): 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (m, J = 18.3 Hz, 2H), 3.15 (m, J = 18.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (t, J = 18.3 Hz, 2H), 1.90 (m, J = 18.3 Hz, 3H), 1.29 (m, J = 18.3 Hz, 2H). ESI-MS (ES⁺, m/z): 436.2 (M⁺ + 1, 100.0).

[0355]

3-(2-하이드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-43):



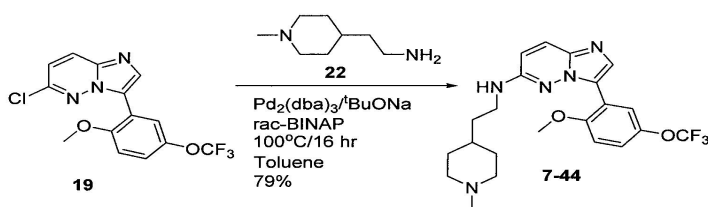
[0356]

[0357]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$): 8.60 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (m, $J = 9.2, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 4H), 2.75 (d, $J = 11.3\text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.81 (t, $J = 12.0\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 2H), 1.60 (m, $J = 18.3\text{ Hz}$, 1 H). ESI-MS (ES^+ , m/z): 422.2 ($\text{M}^+ + 1$, 100.0).

[0358]

3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-44):



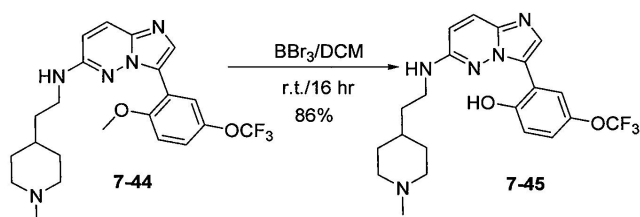
[0359]

[0360]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/300\text{ MHz}$): 8.53 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.7, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.89 (t, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H), 1.52 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 2H), 1.27 (m, 1 H), 1.17 (m, 2H), 0.84 (m, 4H). ESI-MS (ES^+ , m/z): 450.2 ($\text{M}^+ + 1$, 20.0).

[0361]

3-(2-하이드록실-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-45):



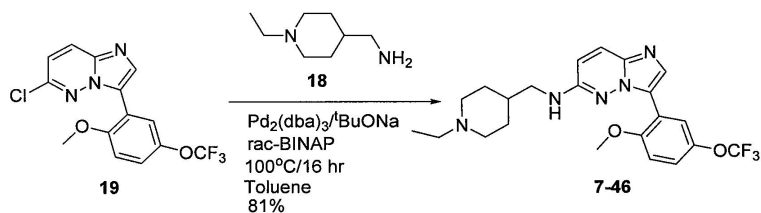
[0362]

[0363]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 8.01 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.9, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.37 (t, $J = 11.2\text{ Hz}$, 2H), 1.69 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 2H), 1.45 (m, 1 H), 1.28 (m, 2H), 0.93 (m, 4H). ESI-MS (ES^+ , m/z): 436.3 ($\text{M}^+ + 1$, 20.0).

[0364]

N-((1-에틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-46):



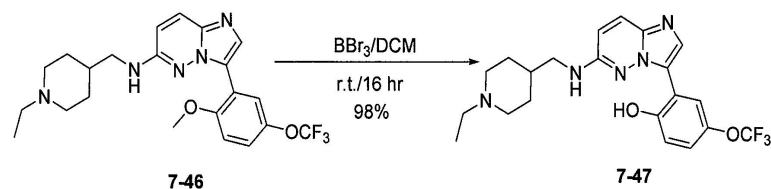
[0365]

[0366]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/400\text{ MHz}$): 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 4H), 2.88 (d, $J = 11.3\text{ Hz}$, 2H), 2.30 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.82 (t, $J = 10.9\text{ Hz}$, 2H), 1.75 (d, $J = 13.3\text{ Hz}$, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS (ES^+ , m/z): 450.2 ($\text{M}^+ + 1$, 20.0).

[0367]

N-((1-에틸피페리딘-4-일)메틸)-3-(2-하이드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-47):



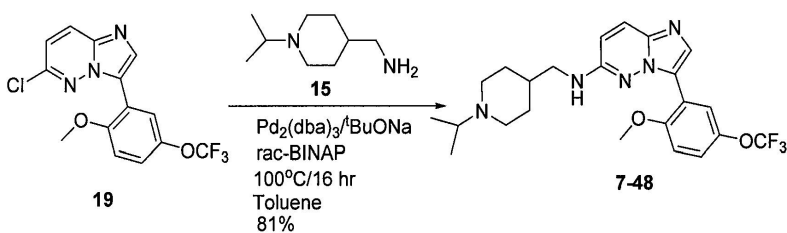
[0368]

[0369]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/300\text{ MHz}$): 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.9, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.30 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS (ES^+ , m/z): 436.2 ($\text{M}^+ + 1$, 100.0).

[0370]

N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-48):



[0371]

[0372]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/300\text{ MHz}$): 8.52 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 13.7\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 4H), 2.71 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 1.99 (t, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 1.68 (d, $J = 13.3\text{ Hz}$, 1H), 1.53 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 6H). ESI-MS (ES^+ , m/z): 464.2 ($\text{M}^+ + 1$, 50.0).

[0373]

N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3-(2-하이드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (화합물 7-49):



[0376]

[0377]



[0379]

[0380]



[0382]

[0383]

[0384]

- 52 -

표 7a

예시적 이미다조[1,2-b]피리다진 Pim-1 키나제 억제제

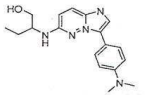
화합물	화학식
7-1	 화학식: $C_{18}H_{23}N_3O$ 분자량: 325.41

표 7b

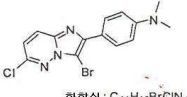
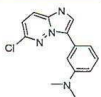
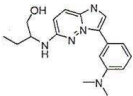
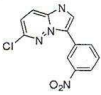
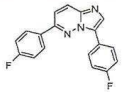
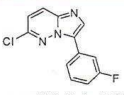
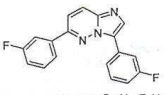
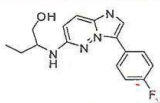
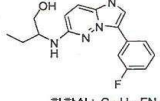
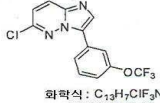
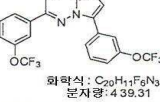
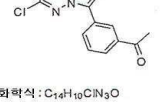
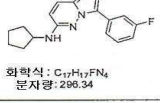
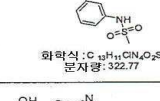
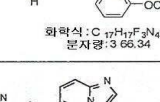
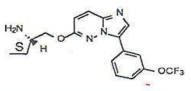
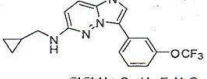
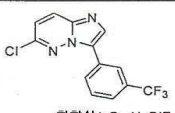
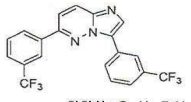
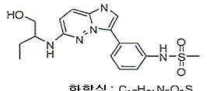
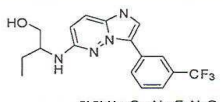
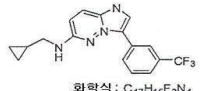
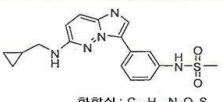
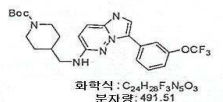
화합물	화학식
7-2	 화학식: $C_{14}H_{12}BrClN_4$ 분자량: 351.63
7-3	 화학식: $C_{14}H_{13}ClN_4$ 분자량: 272.73
7-4	 화학식: $C_{18}H_{23}N_3O$ 분자량: 325.41
7-5	 화학식: $C_{17}H_{17}ClN_4O_2$ 분자량: 274.66
7-6	 화학식: $C_{17}H_{17}ClFN_3$ 분자량: 247.66
7-7	 화학식: $C_{19}H_{17}F_2N_3$ 분자량: 307.30
7-8	 화학식: $C_{17}H_{17}ClFN_3$ 분자량: 247.66
7-9	 화학식: $C_{18}H_{17}F_2N_3$ 분자량: 307.30

표 7c

화합물	화학식
7-10	 화학식 : $C_{16}H_{17}FN_4O$ 분자량: 300.33
7-11	 화학식 : $C_{16}H_{17}FN_4O$ 분자량: 300.33
7-12	 화학식 : $C_{13}H_7ClF_3N_3O$ 분자량: 313.66
7-13	 화학식 : $C_{20}H_{11}F_6N_3O_2$ 분자량: 439.31
7-14	 화학식 : $C_{16}H_{10}ClN_3O$ 분자량: 271.70
7-15	 화학식 : $C_{17}H_{17}FN_4$ 분자량: 290.34
7-16	 화학식 : $C_{15}H_{11}ClN_3O_2S$ 분자량: 322.77
7-17	 화학식 : $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ 분자량: 366.34
7-18	

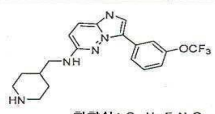
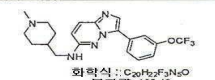
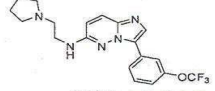
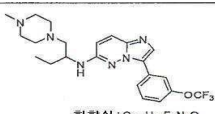
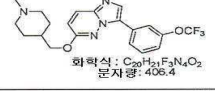
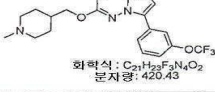
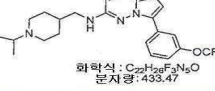
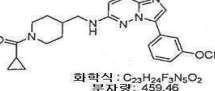
[0387]

표 7d

화합물	화학식
7-19	
7-20	 화학식: $C_{17}H_{19}F_3N_4O$ 분자량: 348.32
7-21	 화학식: $C_{13}H_7ClF_3N_3$ 분자량: 297.66
7-22	 화학식: $C_{20}H_{11}F_6N_3$ 분자량: 407.31
7-23	 화학식: $C_{17}H_{21}N_4O_2S$ 분자량: 376.45
7-24	 화학식: $C_{17}H_{17}F_3N_4O$ 분자량: 350.34
7-25	 화학식: $C_{17}H_{19}F_3N_4$ 분자량: 332.32
7-26	 화학식: $C_{17}H_{19}N_4O_2S$ 분자량: 357.43
7-27	 화학식: $C_{24}H_{28}F_3N_5O_3$ 분자량: 491.51

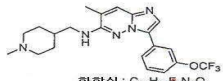
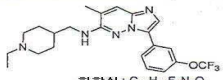
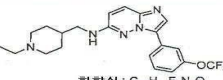
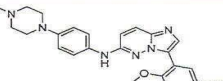
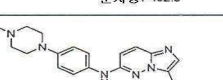
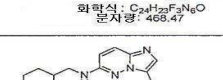
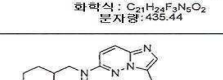
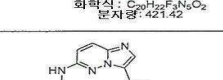
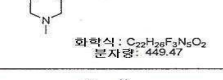
[0388]

표 7e

화합물	화학식
7-28	 화학식: $C_{18}H_{20}F_3N_4O$ 분자량: 391.39
7-29	 화학식: $C_{20}H_{22}F_3N_4O$ 분자량: 405.42
7-30	 화학식: $C_{18}H_{20}F_3N_4O$ 분자량: 391.39
7-31	 화학식: $C_{22}H_{27}F_3N_4O$ 분자량: 448.48
7-32	 화학식: $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ 분자량: 366.34
7-33	 화학식: $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$ 분자량: 405.4
7-34	 화학식: $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$ 분자량: 420.43
7-35	 화학식: $C_{22}H_{25}F_3N_4O$ 분자량: 433.47
7-36	 화학식: $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$ 분자량: 459.46

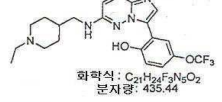
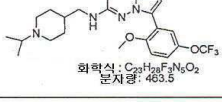
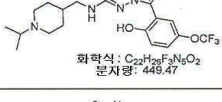
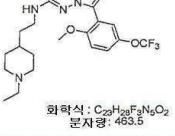
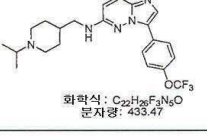
[0389]

표 7f

화합물	화학식
7-37	 화학식: $C_{21}H_{24}F_3N_5O$ 분자량: 419.44
7-38	 화학식: $C_{22}H_{26}F_3N_5O$ 분자량: 433.47
7-39	 화학식: $C_{21}H_{24}F_3N_5O$ 분자량: 419.44
7-40	 화학식: $C_{26}H_{28}F_3N_6O$ 분자량: 482.5
7-41	 화학식: $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ 분자량: 466.47
7-42	 화학식: $C_{21}H_{24}F_3N_5O_2$ 분자량: 435.44
7-43	 화학식: $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ 분자량: 421.42
7-44	 화학식: $C_{22}H_{26}F_3N_5O_2$ 분자량: 449.47
7-45	 화학식: $C_{21}H_{24}F_3N_5O_2$ 분자량: 435.44

[0390]

표 7g

화합물	화학식
7-46	 화학식: $C_{22}H_{26}F_3N_5O_2$ 분자량: 449.47
7-47	 화학식: $C_{21}H_{24}F_3N_5O_2$ 분자량: 435.44
7-48	 화학식: $C_{23}H_{28}F_3N_5O_2$ 분자량: 463.5
7-49	 화학식: $C_{22}H_{26}F_3N_5O_2$ 분자량: 449.47
7-50	 화학식: $C_{23}H_{28}F_3N_5O_2$ 분자량: 463.5
7-51	 화학식: $C_{22}H_{26}F_3N_5O$ 분자량: 435.47

실시예 7

PIM-7 키나제 활성 검사

Promega 키나제-Glo 검사를 이용하여 예시적 화합물(예: 표 7의 화합물)에 대해 IC_{50} 값을 측정하였으며, 그 결과는 아래 표 8에 요약되어 있다. 또한, Pim-1을 발현하는 세포에서 예시적 화합물의 세포에 기초한 활성을 평가하였다. 비처리군의 50%로 세포 성장을 억제하는데 요구되는 농도를 나타내는 IC_{50} 값은 아래 표 9에 μM 로 제시된다. 따라서, 다수의 검사에서 본원의 예시적 화합물은 Pim-1 키나제의 활성 억제제이며, 따라서 종양 세포 성장을 억제할 수 있다.

표 8a

대표적 화합물의 키나제 억제 활성

화합물	IC50(키나제)
7-1	3.99uM
7-4	1.81uM
7-7	9.76uM
7-9	86.60uM
7-10	3.96uM
7-11	3.05uM
7-15	5.35uM
7-17	418nM
7-18	481nM
7-19	293nM
7-20	2.68uM
7-23	8.23uM
7-24	519nM
7-25	798nM
7-27	7.49uM
7-28	127nM
7-29	7.4nM / 138.6nM
7-30	761nM

[0395]

표 8b

화합물	IC50(키나제)
7-31	267nM
7-32	1.55uM / 95 nM
7-33	405nM / 282 nM
7-34	272 nM
7-35	79 nM
7-36	73 nM
7-37	13 nM
7-39	111nM / 18 nM
7-43	1.10 uM
7-47	310 nM
7-49	310nM

[0396]

표 9a

대표적 화합물의 세포계 활성

화합물명	IC50 (K562)	IC50 (PC-3)
7-1	67.1uM	29.22uM
7-4	13.55uM	54.59uM
7-7	270.84uM	87.25uM
7-9	6.76uM	21.18uM
7-10	37.48uM / 25.76uM	69.56uM
7-11	7.31uM / 8.05uM	18.41uM
7-13	19.07uM	63.25uM
7-15	20.83uM	70.20uM
7-17	5.38uM	9.37uM
7-18	5.82uM	---

[0397]

표 9b

화합물명	IC50 (K562)	IC50 (PC-3)
7-19	5.84uM	---
7-20	7.79uM	20.75uM
7-23	23.19uM	24.55uM
7-24	4.26uM	7.27uM
7-25	4.64uM	8.15uM
7-26	NS	NS
7-27	10.30uM	---
7-28	1.95uM	---
7-29	2.29uM	4.83uM
7-30	9.14uM	9.26uM
7-32	25.32 / 19.99uM	29.0uM
7-33	5.99uM	14.37uM
7-34	1.73uM	7.21uM
7-35	2.92uM	12.77uM
7-36	6.91uM	33.32uM
7-37	3.89uM	8.95uM
7-38	1.41uM	5.68uM
7-39	1.66uM	5.82uM
7-42	9.6uM	8.96uM
7-43	4.9uM	N/A
7-44	5.7uM	17.7uM
7-45	14.9uM	52.0uM
7-46	5.3uM	10.6uM
7-47	11.3uM	57.4uM
7-48	5.7uM	17.7uM

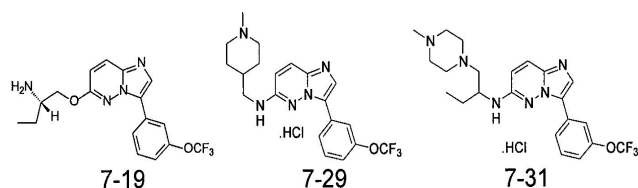
실시예 8

특정 단백질 키나제에 대한 화합물 7-29의 선택성

1 mM에서 방사정량법 검사(radiometric assay)을 실시하여 화합물 7-29 (표 7)의 Ser/Thr 및 티로신 키나제 패널에 대한 선택성을 평가하였다. 결과가 도 2에 요약되어 있다. 테스트된 Ser/Thr 키나제에 대하여, 화합물 7-29는 다른 테스트된 키나제보다 100배 높은 Pim1 키나제 선택성을 나타내었다. 그러나, 화합물 7-29는 Flt3, Mek1 및 TrkA에 대해서도 선택성을 나타내었다. 이 화합물은 오토라-A, CDK1, CDK2, Plk3 및 Nek2를 포함하는 다른 Ser/Thr 티로신 키나제의 패널, 및 Able, c-Kit, EGFR 및 Jak2를 포함하는 티로신 키나제에 대해서는 유의한 활성을 나타내지 않았다.

실시예 9

[0403] 본 실시예는 예시적 화합물 7-19, 7-29 및 7-31의 HCl염의 Pim-1 키나제 억제 활성을 보인다.



[0404]

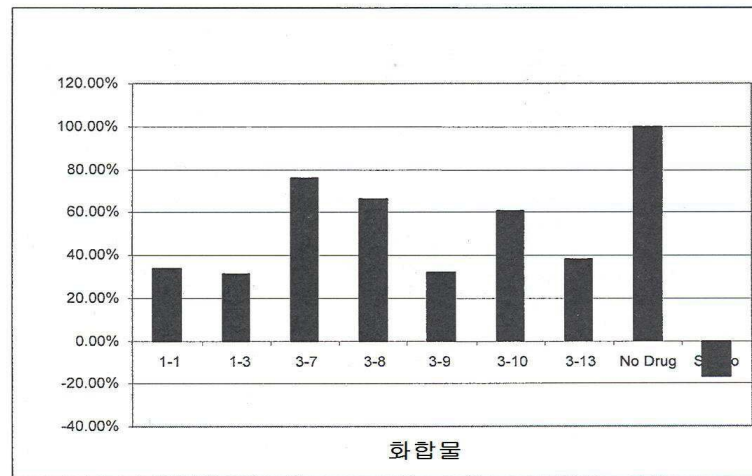
[0405] Pim-1 키나제의 활성에 대한 Pim-1 억제제의 효과를 측정하는 하나의 예시적 방법은 세린 잔류물 112 (S112) (phospho-Bad 또는 pBad)에서 단백질 Bad의 인산화반응 수준을 측정하는 것이다. Pim-1은, 단백질을 불활성화시키고 이의 항-어팍토시스 Bcl-2 패밀리의 멤버와의 결합을 억제하기 위해, S112에서 Bad의 인산화 반응을 유발시킴으로써, 상기 Bcl-2 패밀리의 멤버가 어팍토시스 시그널을 추가 억제하도록 하는 것으로 공지되어 있다.

[0406] 간략히, MV-4-11 (이중표현형 B 골수단구성 백혈병) 세포는 1.5×10^5 세포/ml 에서 무혈청 배지(SFM)의 T25 플라스크에 평판배양되어 24시간 동안 성장시켰다. 24시간 후에 Pim-1 억제제를 10, 5, 1, 0.5, 0.1 또는 0.01 μ M 농도로 각각의 플라스크에 첨가하였다. Pim-1 억제제로의 처리를 1시간 동안 계속하였다. 1시간의 처리 후에 세포들을 채집하고 각 샘플로부터 세포 용해물을 제조하였다. 상기 용해물로부터 동등량의 총 단백질을 SDS-PAGE 분석을 위하여 10% 트리스-글리신 겔(Invitrogen)에 적재하였다. 단백질을 SDS-PAGE로 분리시키고, 이후 웨스턴 블롯팅을 위해 니트로셀룰로오스 막(Invitrogen)으로 이송하였다. 포스포-Bad (phospho-Bad) (S112) (Cell Signaling Technologies)에 대한 1차 항체가 포스포-Bad(S112)의 수준을 탐침하는 데 사용되었다. Bad (S112)의 인산화 반응에 대한 억제제의 EC_{50} 을 계산하기 위하여, 총 Bad 단백질 수준을 측정하였다. 이를 수행하기 위해, 상기 원 웨스턴 블롯에서 항체를 제거하고, 단백질의 인산화반응 상태를 구별하지 않는, Bad 단백질 (Cell Signaling Technologies)을 인지하는 항체를 이용하여 재탐침하였다. 농도계가 웨스턴 블롯 상의 각 밴드의 수준을 정량하고 포스포-Bad 단백질 수준을 변화시키는 Pim-1 억제제의 EC_{50} 을 측정하는데 사용되었다.

[0407] 도 3 내지 5는 화합물 7-19, 7-29 및 7-31로 각각 처리된 MV-4-11 세포에 포스포-Bad 염색 결과를 보여준다. Pim-1 억제제로 1시간 처리 후에, pBad 수준은 용량 의존적 방식으로 감소하여 가장 높은 수준에서 pBad가 거의 완전히 보이지 않음을 보여주었다. 총 Bad 수준은 전체 처리군에서 유사하였다. 화합물 7-19, 7-29 및 7-31의 EC_{50} 값은 각각 635 nM, 7.9 nM 및 57.4 nM로 측정되었다.

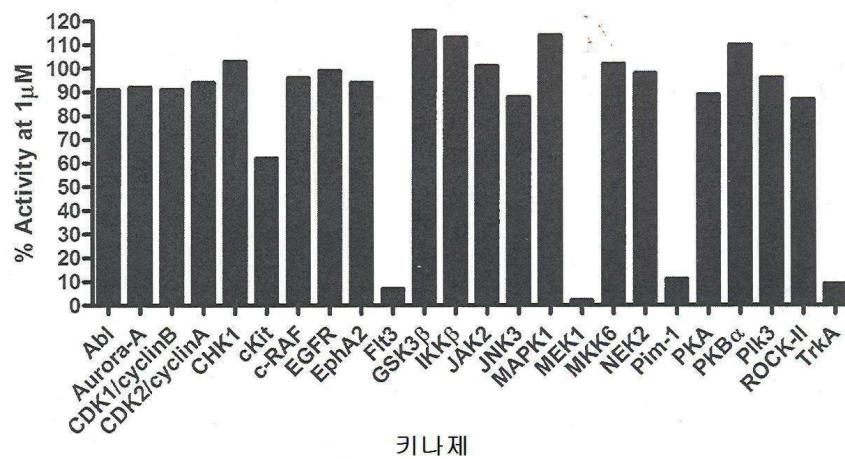
도면

도면1



예시적 화합물의 활성 퍼센트

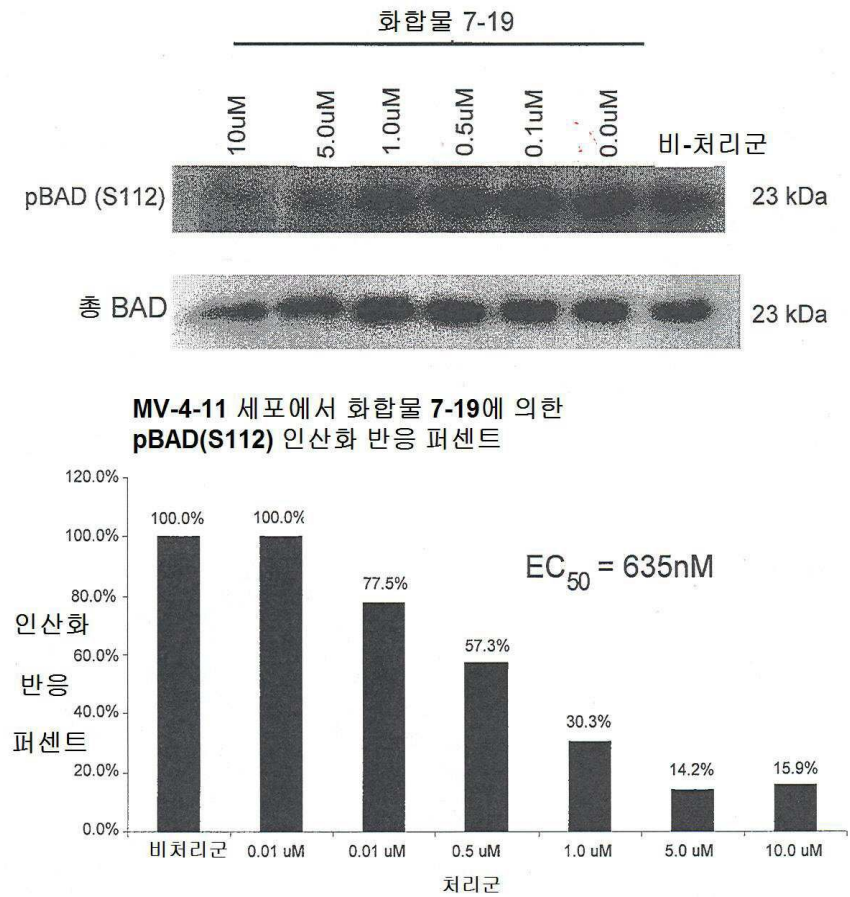
도면2



키나제

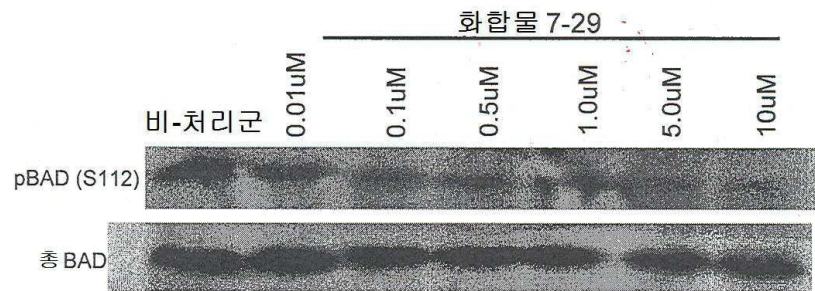
단백질 키나제 패널에 대한 **Pim1** 예시적 억제제 **7-29**의 선택성
(1 μ M에서 억제율(%))

도면3

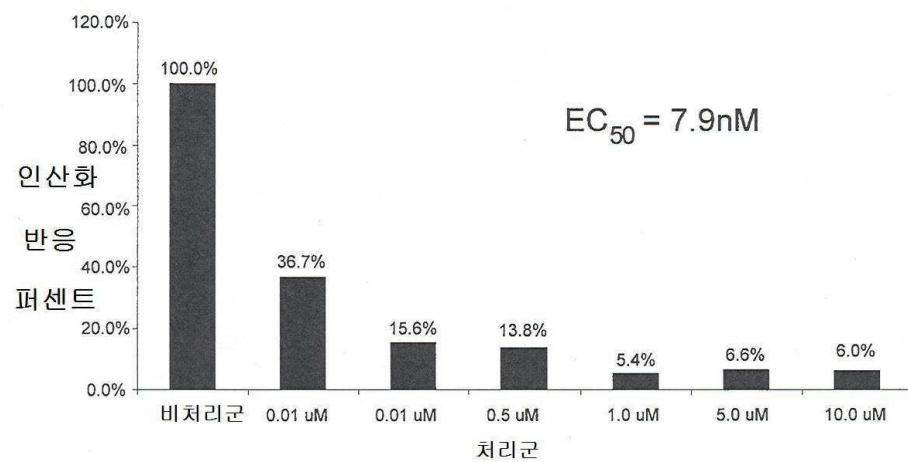


pBAD 및 Bad의 수준을 웨스턴 블롯의 농도계 분석에 의해 측정하고, MV-4-11 세포에 대한 화합물 7-19의 EC₅₀ 측정에 사용하였다.

도면4



MV-4-11 세포에서 화합물 7-29에 의한 pBAD(S112) 인산화 반응 퍼센트



pBAD 및 Bad의 수준을 웨스턴 블롯의 농도계 분석에 의해 측정하고, MV-4-11 세포에 대한 화합물 7-29의 EC₅₀ 측정에 사용하였다.

도면5

