(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0149232
(43) 공개일자 2021년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/48 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 239/48 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7039060(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7028751
원출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 2019년03월12일
(85) 번역문제출일자 2021년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/026595
(87) 국제공개번호 WO 2014/151871
국제공개일자 2014년09월25일
(30) 우선권주장
61/785,460 2013년03월14일 미국(US)

(71) 출원인
스미토모 다이니폰 파마 온콜로지, 인크.
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메모리얼 드라이브 640
(72) 발명자
모랄드, 알렉시스
미국, 유타 84105, 솔트 레이크 시티, 875 이. 에머슨 애비뉴
워너, 스티븐, 엘.
미국, 유타 84094, 샌디, 1237 홀리리지 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 13 항

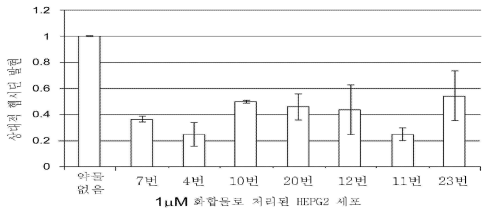
(54) 발명의 명칭 **ＪＡＫ2 및 ＡＬＫ2 억제제 및 이들의 사용 방법**

(57) 요 약

ALK2 키나제 및/또는 JAK2 키나제의 억제제로서 활성을 갖는 화합물이 기재된다. 이의 입체이성체, 토오토머,

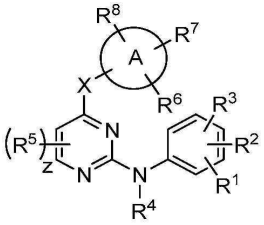
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭을 포함하여 당해 화합물은 다음 화학식 I을 갖는다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, z 및 A는 본원에서 정의된 바와 같다.

이러한 화합물의 제조 및 사용과 관련된 방법 뿐만 아니라 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물도 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)

(72) 발명자
플린, 게리, 에이.
미국, 애리조나 85704, 오로 밸리, 9750 엔. 클리프 뷰 플레이스
반카야라파티, 하리프라사드
미국, 유타 84020, 드레이퍼, 11558 사우스 슈가 베리 로드
베알스, 데이비드, 제이.
미국, 유타 84004, 알파인, 1287 이. 채프먼 코트

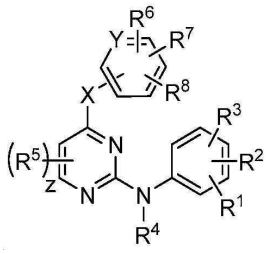
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물:

화학식 II



여기서,

X는 -NH-이고;

Y는 N이고;

R^1은 H 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^2는 할로 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^3은 C_1-C_6 알콕시 또는 $-(CH_2)_nR^aR^b$이고;

R^4는 H이고;

R^5는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^6은 H이고;

R^7은 H이고;

R^8은 헤테로아릴이고;

R^a 및 R^b는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

z는 0 또는 1이며,

상기 부형제는 카복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 트라가칸트 검, 전분, 락토스, 덱스트린, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 프리모겔(Primogel), 마그네슘 스테아레이트, 스테로텍스(Sterotex), 또는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

청구항 2

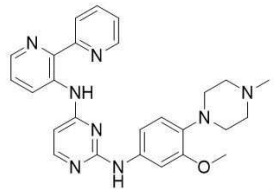
제1항에 있어서, 상기 헤테로사이클릭 환이, 치환되거나 또는 치환되지 않은피페라지닐 환이고, 여기서 치환기는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 히드록실알킬인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^8이 피리디닐인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물이 하기 구조를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제학적 조성물:



.

청구항 5

제4항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 염산염인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 부형제가 미세결정성 셀룰로스인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 부형제가 마그네슘 스테아레이트인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 빈혈, 또는 빈혈 관련 상태의 치료가 필요한 포유동물에서 암, 빈혈, 또는 빈혈 관련 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 암이 골수증식성 장애 또는 혈액암인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 골수증식성 장애가 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 또는 본태성 혈소판증가증인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 혈액암이 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 빈혈이 만성 질환의 빈혈, 만성 염증의 빈혈, 암 또는 진행성 골화성 섬유이형성증과 연관된 빈혈인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 빈혈 관련 상태가 암과 연관된 피로인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 전문이 본원에 참조로 인용된, 2013년 3월 14일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/785,460호의 35 U.S.C. § 119(e)하에 이점을 주장한다.

[0004] 발명의 배경

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 일반적으로 ALK2 및/또는 JAK2 키나제의 억제제로서의 활성을 갖는 신규 화합물 및 각종 암을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0008] 연관 기술의 설명

[0009] 야누스(Janus) 키나제(JAK)는 인터류킨, 인터페론 뿐만 아니라 다수의 호르몬을 포함하는 세포외 사이토킨으로부터의 신호전달에서 일체화되어 있는 포유동물에서 4개(JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2)가 존재하는 키나제의 패밀리이다[참조: Aringer, M., et al, Life Sci, 1999. 64(24): p. 2173-86; Briscoe, J., et al, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996. 351(1336): p. 167-71; Ihle, J. N., Semin Immunol, 1995. 7(4): p. 247-54; Ihle, J. N., Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996. 351(1336): p. 159-66; Firmbach-Kraft, I., et al, Oncogene, 1990. 5(9): p. 1329-36; Harpur, A. G., et al, Oncogene, 1992. 7(7): p. 1347-53; Rane, S. G. and E. P. Reddy, Oncogene, 1994. 9(8): p. 2415-23; Wilks, A. F., Methods Enzymol, 1991. 200: p. 533-46]. 이러한 비-수용체 티로신 키나제는 다양한 사이토킨 수용체와 연관되고, STAT(신호 변환기 및 전사 활성화제) 분자를 인산화시켜 세포질에서 세포외 리간드-수용체 결합으로부터 신호를 변환시키는 작용을 하고, 이는 이어서 성장 및 증식에 관여하는 다양한 표적 유전자의 핵 및 직접 전사를 시작한다[참조: Briscoe, J., et al; Ihle, J. N. (1995); Ihle, J. N. (1996); Rawlings, J. S., K. M. Rosier and D. A. Harrison, J Cell Sci, 2004. 117(Pt 8): p.1281-3.]. 4개의 JAK 아이소폼은 특정의 사이토킨 수용체에 특이적으로 연관시키고, 하류 유전자의 서브세트를 활성화시켜 상이한 신호를 변환시킨다. 예를 들면, JAK2는 인터류킨-3[참조: Silvennoinen, O., et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(18): p. 8429-33], 에리트로포이에틴[참조: Witthuhn, B. A., et al, Cell, 1993. 74(2): p. 227-36], 과립구 콜로니 자극 인자[참조: Nicholson, S. E., et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. 91(8): p. 2985-8], 및 성장 호르몬[참조: Argetsinger, L. S., et al, Cell, 1993. 74(2): p. 237-44]에 특이적인 사이토킨 수용체에 연관시킨다.

[0010] 효소의 JAK 패밀리는 각종 혈액학적 및 면역학적 장애를 위한 일련의 표적이 되고 있다. JAK2는 증식에 관여하는 하류 효과기 유전자의 이의 활성화에 기인하여 현재 종양성 질환, 특히 백혈병 및 림프종[참조: Benekli, M., et al, Blood, 2003. 101(8): p. 2940-54; Peeters, P., et al, Blood, 1997. 90(7): p. 2535-40; Reiter, A., et al, Cancer Res, 2005. 65(7): p. 2662-7; Takemoto, S., et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(25): p. 13897-902] 뿐만 아니라 고형 종양[참조: Walz, C, et al, J Biol Chem, 2006. 281(26): p. 18177-83], 및 다른 골수증식성 장애, 예를 들면, 진성 적혈구증가증[참조: Baxter, E. J., et al, Lancet, 2005. 365(9464): p. 1054-61; James, C, et al, Nature, 2005. 434(7037): p. 1144-8; Levine, R. L., et al, Cancer Cell, 2005. 7(4): p. 387-97; Shannon, K. and R. A. Van Etten, Cancer Cell, 2005. 7(4): p. 291-3]을 위한 실행가능한 표적으로서 연구 중이다. 종양성 및 골수증식성 장애에의 이의 연관성, 및 이중 규제완화 때문에, 인간 악성 종양의 치료를 위한 소분자 JSK2 억제제는 상당한 관심사이다.

[0011] 골 형성 단백질(BMP)은 체내의 각종 기관을 통해 조직 구조를 조정하는데 중용한 역할을 하는 다면적인 성장 인자이다. BMP 리간드는 세린/트레오닌 키나제 수용체의 형질전환 성장 인자 베타(TGF-b) 수퍼패밀리에 속하는 골 형성 단백질 수용체(BMPR)와 상호작용한다[참조: Ikushima, H. and K. Miyazono, Biology of Transforming Growth Factor-beta Signalin. Curr Pharm Biotechnol, 2011]. 리간드는 이후 이종 복합체를 형성하는 I형 수용체를 채용하는 II형 수용체에 결합한다. 복합체로서, II형 수용체는 I형 수용체를 인산화하고, 이는 I형 수용체가 활성이 되는 것을 가능하게 하고, 하류 신호 전달 분자를 인산화한다. 이러한 수용체를 활성화하는 하류 효과는 주로 단백질의 SMAD 패밀리에 의해 수행한다. SMAD는 인산화되고, 세포막으로부터 신호를 이들이 조절된 유전자 발현에 대한 전사 인자로서 기능하는 핵으로 전달한다[참조: Massague, J., J. Seoane, and D. Wotton, Smad transcription factors. Genes Dev, 2005. 19(23): p. 2783-810].

[0012] 암 및 염증과 같은 만성 질환을 갖는 개체에서, BMP 신호 전달은 구조적으로 활성화되어 빈혈을 유도한다. 이 상태는 일반적으로 만성 질환의 빈혈(ACD)이라 지칭되고, 암 환자와 연관되는 쇠약성 증상이다[참조: Cullis, J.O., Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol, 2011. 154(3): p. 289-300]. 암 환자의 만성 빈혈은 극도의 약함 및 피로를 유도하고, 이는 이러한 개체에게 불량한 생활의 품질을 유도한다. 이러한 환자에서, 두 개의 BMP I형 수용체, ALK2(또한 ACVR1로서 공지됨) 및 ALK3을 통한 BMP 신호전달은 헵시딘이라 명칭되는 펩티드 호르몬의 간 발현을 유도한다[참조: Steinbicker, A.U., et al, Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice. Blood, 2011. 118(15): p. 4224-30]. 헵시딘은 철 엑스포터, 페로포르틴의 열화를 촉진시켜 마크로파지 및 다른 세포 유형에서 떨어져 저장된 철의 증가를 유도하고, 철이 헤모글로빈 및 적혈구(RBC) 기능에 이용할 수 없도록 함으로써 혈청 철 수준을 감소시킨다. 환자의 철 섭취량을 보충하면, 소화된 철은 활성화된 BMP 경로 및 고혈청 헵시딘 수준에 기인하여 떨어져 저장되기 때문에 ACD를 반전시키지 않는다. 현재, 암에서 ACD는 환자의 신체 활동을 제한함으로써 관리되고, 수혈이 가장 심한 경우에 사용된다. 이러한 환자들에서 BMP 신호전달의 억제는 이들의 생활의 질에서 실질적인 차이를 제공하는 가능성을 갖고, 최종적으로 이들이 요법, 방사선 또는 수술에 어떻게 반응하는지에 양성적으로 영향을 미칠 수 있다[참조: Steinbicker, A.U., et al., Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. Blood, 2011. 117(18): p. 4915-23; Coyne, D.W., Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. Kidney Int, 2011. 80(3): p. 240-4; Theurl, I., et al., Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. Blood, 2011].

[0013] ACD에서의 이의 기능 이외에, BMP 신호전달은, 특히 유방암, 전립선암, 및 골로 자주 전이되는 다른 암에서 종양 세포의 성장 및 전이에 중추적인 역할을 한다[참조: Ye, L., M.D. Mason, and W.G. Jiang, Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. Front Biosci, 2011. 16: p. 865-97]. BMP 및 BMPR은 덜 전이성 유방암 세포와 비교하여 전이성 유방암 세포에서 및 골경화 골 전이를 생성하는 전립선암 세포에서 더욱 고도로 발현된다[참조: Bobinac, D., et al., Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. Croat Med J, 2005. 46(3): p. 389-96]. 암 세포의 침입성 및 전이에 영향을 미치는 것 이외에, BMP 경로는 골 미세환경에 영향을 미치는 것으로 또한 나타났다. BMP 신호전달 경로를 통한 암 세포와 골 미세환경 사이의 상호 통신은 암 세포의 골로의 전이를 촉진시킨다. 연구는 BMP 신호전달의 억제가 전립선암 골 전이의 전임상 모델에서 골 종양 부담 및 골용해성 질환을 상당히 감소시킨다는 것을 나타낸다. 이러한 결과는, BMP 억제제가 만성 질환에 의해 야기된 빈혈에 대한 이의 활성 이외에, 골 전이를 예방하는데 있어서 적용을 가질 수 있음을 시사한다.

[0014] 또한, BMP 억제제는 암 이외의 다수의 질환 징후를 치료하기 위한 가능성을 갖는다. ACD는 류마티스 관절염, 전신성 루프스, 만성 신장 질환 및 다수의 다른 염증성 질환을 포함하는 다른 질환을 앓고 있는 개체에게 영향을 미칠 수 있는 파괴적인 상태이다. 추가로, 진행성 골화성 섬유이형성증(FOP)이라 명칭되는 희귀한 소아 유전성 질환은 alk2 유전자에서 돌연변이를 활성화시킴으로써 유발되는 것으로 밝혀졌다[참조: Kaplan, F.S., et al, Investigations of activated ACVR1/ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibrodysplasia ossificans progressiva. Methods Enzymol, 2010. 484: p. 357-73]. 이 질환에 있어서, ALK2 중의 돌연변이는 손상시 섬유상 조직(근육, 힘줄, 인대 등)이 골화되도록 한다. 즉, 이러한 상태를 갖는 환자가 근육 또는 관절 조직에 대한 손상을 경험할 때, 회복된 조직은 골로 전환되어 관절이 장소에서 영구적으로 동결되도록 한다. 10대까지, 이러한 아이들은 이들의 관절의 기능의 대부분을 잃었다. FOP의 동물 모델에서 수행된 연구는, ALK2를 억제하는 것이 FOP와 연관되는 "재발(flare-up)"을 감소시키고 모델에서 회복된 조직의 골화를 예방한다는 것을 시사한다. BMP 억제제(즉, ALK2)의 의학적 및 상업적 이익은 매우 광범위하고, 암 이외의 다수의 징후로 확장한다.

발명의 내용

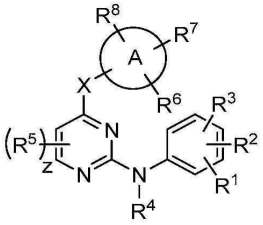
[0016] 이 분야에서 진보가 이루어졌지만, 암 및 ALK2 및/또는 JAK2(JAK2 V617F 포함) 단백질 키나제로 매개되고/되거나 이와 연관되는 다른 상태를 치료하기 위한 특이적이고 선택적인 억제제의 설계에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 이러한 필요성을 충족시키고, 다른 관련 이점을 제공한다.

[0017] 발명의 간단한 요약

[0018] 요약하면, 본 발명은 이의 입체이성체, 토오토머(tautomer), 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭(prodrug)을 포함하는, ALK2 및/또는 JAK2 키나제 억제제로서의 활성을 갖는 화합물, 및 각종 암을 치료하기 위한, 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0019] 하나의 실시형태에서, 다음 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 토오토머 또는 프로드럭이 제공된다:

[0020] [화학식 I]

[0021] 

[0022] 상기 화학식 I에서,

[0023] X, A, z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0024] 또 하나의 실시형태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 토오토머 또는 프로드럭, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 포유동물에서 ALK2 및/또는 JAK2 키나제를 억제하기 위한 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0025] 또 하나의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 포유동물에서 ALK2 및/또는 JAK2 키나제를 억제하는 방법이 제공되고, 당해 방법은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 토오토머 또는 프로드럭의 유효량을 포유동물에게 투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당해 방법은 암의 치료용이다. 다른 실시형태에서, 당해 방법은 빈혈 및/또는 빈혈 관련 상태의 치료용이다.

[0026] 암과 같은 ALK2 및/또는 JAK2 키나제-관련 상태를 치료하기 위한, 화학식 I의 화합물의 용도도 또한 제공된다. 다른 실시형태에서, 당해 용도는 빈혈 및/또는 빈혈 관련 상태의 치료용이다.

[0027] 본 발명의 이러한 양상 및 다른 양상은 다음 상세한 설명을 참조로 하여 자명해 질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도면에서, 동일한 참조 번호는 유사한 요소를 식별한다. 도면에서 요소의 크기 및 상대적 위치는 반드시 일정한 축척으로 도시되지는 않고, 이러한 요소 중의 일부는 임의로 확대되고 도면의 가독성(legibility)을 향상시키기 위해 배치된다. 추가로, 도시된 바와 같은 요소의 특별한 형상은 특별한 요소의 실제 형상에 관한 임의의 정보를 전달하고자 의도되지 않고, 단지 도면에서 인식의 용이함을 위해 선택되었다.

도 1은 헵시딘 발현 데이터를 나타낸다.

도 2는 화합물 번호 4(좌측 막대) 및 화합물 번호 12(우측 막대)의 농도의 함수로서 헵시틴 발현의 막대 그래프이다.

도 3은 BMP-2의 존재 및 부재하에 헵시딘 발현 데이터를 나타낸다.

도 4는 대표적인 화합물 및 비교용 화합물에 대한 마우스에서 헵시딘 발현을 나타내는 막대 그래프이다.

도 5는 LPS-유도 마우스 모델에서 생체내 헵시딘 발현을 나타낸다.

도 6은 대표적인 화합물에 대한 용량 반응 데이터를 나타낸다.

도 7a 및 7b는 각각 비교용 화합물 및 대표적인 화합물의 상이한 용량에서 생체내 IL-5 수준을 나타낸다.

도 8은 약물동태학적 데이터를 나타낸다.

도 9는 시간의 함수로서 예시적인 화합물의 혈장 농도 수준을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 발명의 상세한 설명

[0031] 다음 설명에서, 특정의 구체적인 상세함은 본 발명의 각종 실시형태의 완전한 이해를 제공하기 위해 기재되어 있다. 그러나, 당업자는 본 발명이 이러한 상세함 없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0032] 문맥이 다르게 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 특허청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 이의 변형, 예를 들면, "포함한다" 및 "포함하는"은 개방된 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만, 이에 제한되지 않는다"로서 해석되어야 한다.

[0033] 본 명세서 전반에 걸쳐, "하나의 실시형태" 또는 "실시형태"에 대한 참조는, 실시형태와 관련해서 기재된 특정의 특징, 구조 또는 특성이 적어도 본 발명의 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 장소에서 어구 "하나의 실시형태에서" 또는 "실시형태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 참조하는 것은 아니다. 또한, 특정의 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0035] I. 정의

[0036] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 의미한다.

[0037] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 라디칼을 의미한다.

[0038] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 의미한다.

[0039] "이미노"는 =NH 치환체를 의미한다.

[0040] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 의미한다.

[0041] "옥소"는 =O 치환체를 의미한다.

[0042] "티옥소"는 =S 치환체를 의미한다.

[0043] "알킬"은 1 내지 12개의 탄소원자(C_1-C_{12} 알킬), 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소원자(C_1-C_8 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소원자(C_1-C_6 알킬)를 갖는, 포화되거나 불포화되고(즉, 하나 이상의 이중(알케닐) 및/또는 삼중(알키닐) 결합을 함유하는), 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합되어 있는, 탄소와 수소원자로만 이루어진 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 쇄 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(3급-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에넬, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 의미한다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 알킬은 알케닐이다. 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 알킬은 알키닐이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0044] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇄"는 포화되거나 불포화되고(즉, 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유하는), 1 내지 12개의 탄소원자를 갖는, 탄소와 수소로만 이루어지고 분자의 나머지를 라디칼 그룹에 연결하는 직쇄 또는 측쇄 2가 탄화수소 쇄, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 프로피닐렌, n-부티닐렌 등을 의미한다. 알킬렌 쇄는 단일 결합 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지에, 단일 결합 또는 이중 결합을 통해 라디칼 그룹에 결합된다. 분자의 나머지 및 라디칼 그룹에 대한 알킬렌 쇄의 부착점은 쇄 내의 하나의 탄소 또는 임의의 두 개의 탄소를 통해서일 수 있다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알킬렌 쇄는 임의로 치환될 수 있다.

[0045] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$의 라디칼(여기서, R_a는 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알콕시 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0046] "알콕시알킬"는 화학식 $-R_bOR_a$의 라디칼(여기서, R_a는 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같

은 알킬 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이다)을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알콕시알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0047] "알킬아미노"는 화학식 $-NHR_a$ 또는 $-NR_aR_a$의 라디칼을 의미하고, 여기서 각각의 R_a는 독립적으로 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알킬아미노 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0048] "알킬아미노알킬"은 화학식 $-R_bNHR_a$ 또는 $-NR_aR_a$의 라디칼을 의미하고, 여기서 각각의 R_a는 독립적으로 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알킬아미노알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0049] "알킬설폰"은 화학식 $-S(O)2R_a$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_a는 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 알킬설폰 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0050] "하이드록실알킬"은 하나 이상의 하이드록실 그룹으로 치환된, 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 하이드록실알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0051] "티오알킬"은 화학식 $-SR_a$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_a는 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 티오알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0052] "아릴"은 수소, 6 내지 18개의 탄소원자 및 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, 아릴 라디칼은 융합되거나 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세펜안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 펜안트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-"("아르알킬"에서와 같이)는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0053] "아르알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄이고, R_c는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면, 벤질, 디페닐메틸 등이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 아르알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0054] "사이클로알킬" 또는 "카보사이클릭 환"은 탄소와 수소원자로만 이루어지고, 융합되거나 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있고, 3 내지 15개의 탄소원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소원자를 갖고, 포화되거나 불포화되고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된 안정한 비방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 모노사이클릭 라디칼은, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 라디칼은, 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 사이클로알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0055] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_bR_d$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄이고, R_d는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 사이클로알킬알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0056] "사이클로알콕시"는 화학식 $-OR_a$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_a는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 사이클로알콕시 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0057] "사이클로알콕시알킬"은 화학식 $-R_bOR_a$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_a는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼이고, R_b는 1 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 사이클로알콕시알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0058] "융합된"은 본 발명의 화합물 중에 존재하는 환 구조에 융합되어 있는, 본원에 기재된 임의의 환 구조를 의미한다. 융합된 환이 헤테로사이클릴 환 또는 헤테로아릴 환이면, 융합된 헤테로사이클릴 환 또는 융합된 헤테로아릴 환의 일부가 되는 존재하는 환 구조 상의 임의의 탄소원자는 질소원자로 치환될 수 있다.

[0059] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 의미한다.

[0060] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이, 하나 이상의 할로 라디칼로 치화된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 할로알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0061] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 환"은 2 내지 12개의 탄소원자와, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3 내지 18원 비방향족 환 라디칼을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 융합되거나 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소원자는 임의로 사급화될 수 있고, 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적 또는 완전 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 헤테로사이클릴 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0062] "N-헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 의미하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점은 헤테로사이클릴 라디칼 중의 질소원자를 통해서이다.

[0063] 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, N-헤테로사이클릴 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0064] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_bR_e$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄이고, R_e는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이고, 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴이면, 헤테로사이클릴은 질소원자에서 알킬 라디칼에 부착될 수 있다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0065] "헤테로아릴"은 수소원자, 1 내지 13개의 탄소원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 5 내지 14원 환 시스템 라디칼을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합되거나 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고, 헤테로아릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소원자는 임의로 사급화될 수 있다. 이의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페노옥사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 헤테로아릴 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0066] "N-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 헤테로아릴 라디칼 중의 질소원자를 통해서이다. 명세

서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, N-헤테로아릴 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0067] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_bR_f$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄이고, R_f는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 헤테로아릴알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0068] "니트릴릴알킬"은 하나 이상의 -CN 치환을 포함하는 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 니트릴릴알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0069] "니트릴릴사이클로알킬"은 하나 이상의 -CN 치환을 포함하는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 니트릴릴사이클로알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0070] "니트릴릴사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_bR_d$의 라디칼을 의미하고, 여기서 R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄이고, R_d는 상기 정의된 바와 같은 니트릴릴사이클로알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 니트릴릴사이클로알킬알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0071] "아미노산 에스테르"는 산 그룹 대신에 에스테르 그룹을 갖는 아미노산을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 다르게 기술되지 않는 한, 아미노산 에스테르 그룹은 임의로 치환될 수 있다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 임의의 상기 그룹(즉, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬설폰, 하이드록실알킬, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 니트릴릴알킬, 니트릴릴사이클로알킬, 니트릴릴사이클로알킬알킬 및/또는 아미노산 에스테르)을 의미하고, 여기서 적어도 하나의 수소원자는, 이에 제한되지 않지만, F, Cl, Br 및 I와 같은 할로겐 원자; 하이드록실 그룹, 알콕시 그룹 및 에스테르 그룹과 같은 그룹 중의 산소원자; 티올 그룹, 티오알킬 그룹, 설폰 그룹, 설포닐 그룹 및 설폭사이드 그룹과 같은 그룹 중의 황원자; 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민과 같은 그룹 중의 질소원자; 트리알킬실릴 그룹, 디알킬아릴실릴 그룹, 알킬디아릴실릴 그룹 및 트리아릴실릴 그룹과 같은 그룹 중의 규소원자; 및 다양한 다른 그룹 중의 다른 헤테로원자와 같은 비수소원자에 대한 결합으로 치환된다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소원자가 옥소, 카보닐, 카복실 및 에스테르 그룹 중의 산소, 및 이민, 옥심, 하이드라존 및 니트릴과 같은 그룹 중의 질소에 대한 고차 결합(예: 이중 또는 삼중 결합)으로 치환된 임의의 상기 그룹을 의미한다. 예를 들면, "치환된"은 하나 이상의 수소원자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ 및 $-SO_2NR_gR_h$로 치환된 임의의 상기 그룹을 포함한다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$로 치환된 임의의 상기 그룹을 의미한다. 상기에서, R_g 및 R_h는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 추가로 하나 이상의 수소원자가 아미노, 알킬아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬 그룹에 대한 결합으로 치환되는 임의의 상기 그룹을 의미한다. 또한, 상기 치환체 각각은 또한 하나 이상의 상기 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0073] "프로드럭"은 생리학적 조건하에 또는 가용매분해로 본 발명의 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 용어 "프로드럭"은 약제학적으로 허용되는 화합물의 대사 전구체를 의미한다. 프로드럭은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 불활성일 수 있지만, 생체내에서 본 발명의 활성 화합물로 전환된다. 프로드럭은 전형적으로 신속하게, 예를 들면, 혈액 중의 가수분해에 의해 생체내에서 변형되어 본 발명의 부모 화합물을 수득한다. 프로드럭 화합물은 흔히 포유동물 유기체에 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다[참조: Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)]. 프로드럭의 논의는 문헌[참조: Higuchi, T., et al, A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공된다.

[0074] 용어 "프로드럭"은, 이러한 프로드럭이 포유동물 대상체에게 투여될 때 본 발명의 활성 화합물을 생체내에서 방

출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물의 프로드럭은 본 발명의 화합물 중에 존재하는 작용성 그룹을, 변형이 통상적인 조작으로 또는 생체내에서 본 발명의 부모 화합물로 절단되는 방식으로 변형시킴으로써 제조할 수 있다. 프로드럭은 하이드록시, 아미노 또는 머캅토 그룹이, 본 발명의 화합물의 프로드럭이 포유동물 대상체에게 투여될 때 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토 그룹을 형성하는 임의의 그룹에 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는 본 발명의 화합물 중의 알콜의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체 또는 아민 작용성 그룹의 아미드 유도체 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0075] 본원에 개시된 발명은 또한 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소 표지된 화학식 I의 모든 약제학적으로 허용되는 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 개시된 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예를 들면, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I를 포함한다. 이러한 방사성표지된 화합물은, 예를 들면, 작용 부위 또는 방식, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특성화함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는 것을 돕는데 유용할 수 있다. 화학식 I의 특정의 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소를 도입한 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^{3}H, 및 탄소-14, 즉 ^{14}C는 이들의 도입 용이함 및 검출 준비 수단의 관점에서 이 목적에 특히 유용하다.

[0076] 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 무거운 동위원소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성되는 특정의 치료학적 이점, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0077] 양전자 방출 동위원소, 예를 들면, ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N에 의한 치환은 기질 수용체 점유율을 시험하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 I의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 이전에 사용된 비표지된 시약 대신 적합한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지된 통상의 기술로 또는 이하 나타낸 바와 같은 제조예 및 실시예에 기재된 것들과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0078] 본원에 개시된 발명은 또한 개시된 화합물의 생체내 대사 산물을 포함하는 것을 의미한다. 이러한 생성물은, 예를 들면, 주로 효소적 공정에 기인하여 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이의 대사 산물을 수득하기에 충분한 시간 동안 포유동물에게 투여함을 포함하는 공정에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 본 발명의 방사성표지된 화합물을 동물, 예를 들면, 랫트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이, 또는 인간에게 검출가능한 용량으로 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간을 허용하고, 뇨, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 단리시킴으로써 식별된다.

[0079] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 유효한 치료제로의 제형화를 견디기에 충분히 견고한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0080] "포유동물"은 인간 및 실험실 동물 및 가정용 애완동물(예: 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 래빗)과 같은 가축 및 야생동물 등과 같은 비-가축 둘 다를 포함한다.

[0081] "임의의" 또는 "임의로"는 상황의 후속적으로 기재된 사건이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 상기 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어난 경우 및 일어나지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 상기 설명은 치환된 아릴 라디칼 및 치환체를 갖지 않는 아릴 라디칼 모두를 포함한다는 것을 의미한다.

[0082] "약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 가축에의 사용에 허용되는 것으로 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활주제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장성 제제, 용매 또는 유화제를 제한 없이 포함한다.

[0083] "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.

[0084] "약제학적으로 허용되는 산 부가 염"은 생물학적 유효성 및 유리 염기의 특성을 유지하고, 생물학적이지 않거나 또는 다르게는 바람직하지 않고, 제한되지 않지만, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산,

및 제한되지 않고, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠셀폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로스인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 같은 유기산으로 형성된 염을 의미한다.

[0085] "약제학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 생물학적 유효성 및 유리 염기의 특성을 유지하고, 생물학적이지 않거나 또는 다르게는 바람직하지 않은 염을 의미한다. 이러한 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 유기산으로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온교환 수지의 염, 예를 들면, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 벤에타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0086] 흔히 결정화는 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용매의 1개 이상의 분자를 갖는 본 발명의 화합물의 1개 이상의 분자를 포함하는 응집체를 의미한다. 용매는, 용매화물이 수화물일 수 있는 경우에, 물일 수 있다. 또는, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함하는 수화물, 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있는 반면, 다른 경우에, 본 발명의 화합물은 단순히 외래성 물을 보유할 수 있거나 물 + 일부 외래성 용매의 혼합물일 수 있다.

[0087] "약제학적 조성물"은 생물학적 활성 화합물을 포유동물, 예를 들면, 인간에게 전달하기 위한 당해 기술 분야에 일반적으로 허용된 매체 및 본 발명의 화합물의 제형을 의미한다. 이러한 매체는 이를 위한 모든 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0088] "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 때, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 암의 이하 정의되는 바와 같은 치료에 영향을 미치기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 상태 및 이의 중증도, 투여 방식, 및 치료되는 포유동물의 년령에 따라 변하지만, 당업자가 자신의 지식 및 본 개시를 고려하여 일상적으로 결정할 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 관심의 질환 또는 상태를 갖는 포유동물, 바람직하게는 인간에서 관심의 질환 또는 상태의 치료를 포함하고,

[0090] (i) 특히, 포유동물이 상태의 성향이 있지만, 아직 그 상태를 갖는 것으로 진단되지 않았을 때, 질환 또는 상태가 포유동물에서 발생하는 것을 예방하고;

[0091] (ii) 질환 또는 상태를 억제하고, 즉, 이의 진행을 정지시키고;

[0092] (iii) 질환 또는 상태를 경감시키고, 즉, 질환 또는 상태의 퇴행을 야기하고; 또는

[0093] (iv) 질환 또는 상태로부터 생성되는 증상을 경감시키고, 즉, 기저 질환 또는 상태를 해결하지 않고 통증을 경감시킴을 포함한다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "상태"는 상호교환적으로 사용될 수 있거나, 특정 질병 또는 상태가 공지된 원인 제제를 갖지 않을 수 있다(따라서 병인이 아직 작동되지 않았다)는 점에서 상이할 수 있고, 따라서, 이는 아직 질환으로서 인식되지 않고, 단지 바람직하지 않은 상태 또는 증후군으로서 인식되고, 다소 특이적 세트의 증상이 임상의에 의해 식별된다.

[0095] 본 발명의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 토오토머는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 에난티오머, 디아스테레오머, 및 절대 입체화학의 측면에서, 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로서 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성체 형태를 발생시킬 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 이성체, 뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성체는 키랄 합성 단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있고, 또는 종래의 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 및 분별 결정을 사용하여 분할할 수 있다. 개별 에난티오머의 제조/단리를 위한 종래의 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는, 예를 들면, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 및 다르게 구체화되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성체 둘 다를 포함한다는 것이 의도된다. 마찬가지로, 모든 토오토머 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0096] "입체이성체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일 원자로 구성되지만, 상호교환가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 의미한다. 본 발명은 다양한 입체이성체 및 이의 혼합물을 예상하고, 분자가 서로 포갤 수 없는 거울상인 두 개의 입체이성체를 의미하는 "에난티오머"를 포함한다.

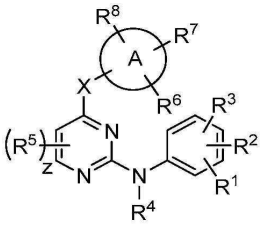
[0097] "토오토머"는 분자의 한 원자로부터 동일 분자의 다른 원자로의 양성자 이동, 예를 들면, 양성자 이동을 통해 케톤의 에놀로의 전환을 의미한다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 토오토머를 포함한다.

[0098] "화학요법제"는 암 세포의 증식을 근절시키고, 정지시키거나 늦추는 화학물질이다.

[0100] II. 화합물

[0101] 상기 주시된 바와 같이, 본 발명의 하나의 실시형태에서, ALK2 및/또는 JAK2 키나제 억제제로서의 활성을 갖는 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 토오토머 또는 프로드럭이 제공되고, 당해 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는다:

[0102] 화학식 I

[0103] 

[0104] 상기 화학식 I에서,

[0105] A는 6원 방향족 환 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 환이고;

[0106] X는 -NH-, -O-, $-S(O)_m-$, $-CH_2-$, -CHOH- 또는 -C(=O)-이고;

[0107] R^1은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(O)_m$ C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실알킬, $-OCH_2CH_2R^9$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$ 또는 $-CONR^aR^b$이고;

[0108] R^2는 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(O)_m$ C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실알킬, $-OCH_2CH_2R^9$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$ 또는 $-CONR^aR^b$이고;

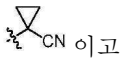
[0109] R^3은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(O)_m$ C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실알킬, $-OCH_2CH_2R^9$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-CONR^aR^b$ 또는 $-NHCHR^aR^b$이고;

[0110] R^4는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0111] R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 사이클로알콕시, -CN, C_1-C_6 니트릴릴알킬 또는 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이고;

[0112] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 할로, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 사이클로알콕시, C_1-C_6 니트릴릴알킬, C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬, C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬알킬 또는 $-(CH_2)_nNR^aR^b$이고;

[0113] R^8은 H, 할로, 하이드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 사이클로알콕시, C_1-C_6 니트릴릴알킬, C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬, C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬알킬, $(CH_2)_nNR^aR^b$, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0114] R^9는 -H, -F, -Cl, C_1-C_4 알킬, C_2-C_3 알케닐, C_2-C_3 알키닐, C_3-C_4 사이클로알킬, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_mCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2S(O)_mCH_3$, -CN, $-CHCH_3CN$, $-C(CH_3)_2CN$ 또는  이고,

[0115] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록실알킬이고, 또는 R^a 및 R^b는 이들이 결합된 질소 또는 탄소원자와 함께 임의로 치환된 5 또는 6원 포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

[0116] m은 0, 1 또는 2이고;

[0117] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0118] 화학식 I의 화합물의 특정 실시형태에서, X가 NH이고, R^1, R^2 또는 R^3 중의 하나가 4-메틸피페라진-1-일이고, R^1, R^2 또는 R^3 중의 또 하나가 F이면 R^5는 H가 아니거나, R^6 또는 R^7 중의 어떤 것도 $-CH_2CN$가 아니다.

[0119] 화학식 I의 화합물의 다른 실시형태에서,

[0120] X가 NH이고, A가 6원 방향족 환이고, R^1, R^2 또는 R^3 중의 하나가 4-메틸피페라진-1-일이고, R^1, R^2 또는 R^3 중의 또 하나가 F 또는 CF_3이면 R^5는 H가 아니거나, R^6, R^7 또는 R^8 중의 어떤 것도 $-CH_2CN$이 아니고;

[0121] C_1-C_6알콕시는 헤테로사이클릴로 치환되지 않는다.

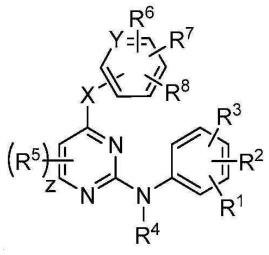
[0122] 더욱 더 실시형태에서, z는 1이고, R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 사이클로알콕시 또는 -CN이다.

[0123] 이와 관련하여, 상기 단서조항 중의 하나 이상을 포함하는 실시형태는 PCT 공보 제WO 2008/106635호에 개시된 특정 화합물을 포함하지 않는다.

[0124] 화학식 I의 화합물의 다른 실시형태에서, R^8은 피리딜, 피롤릴 및 티아졸릴로부터 선택된 헤테로아릴이다.

[0125] 상기한 특정의 다른 실시형태에서, 당해 화합물은 다음 화학식 II의 구조를 갖는다:

[0126] [화학식 II]

[0127] 

[0128] 상기 화학식 II에서,

[0129] X는 -NH-이고;

[0130] Y는 N 또는 CH이고;

[0131] R^1은 H 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0132] R^2는 할로 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0133] R^3은 C_1-C_6 알콕시 또는 -NHCH$R^a$$R^b$이고;

[0134] R^4는 H이고;

[0135] R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, -CN 또는 C_1-C_6 니트릴릴알킬이고;

[0136] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 니트릴릴알킬 또는 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이고;

[0137] R^8은 H 또는 헤테로아릴이고;

[0138] z는 0, 1 또는 2이다.

[0139] 화학식 II의 화합물의 일부 실시형태에서, R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 니트릴릴알킬, C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이고, R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 니트릴릴알킬 또는 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이다.

[0140] 화학식 II의 화합물의 일부 다른 실시형태에서, R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 -CN이다. 이러한 실시형태 중 일부에서, z는 0이다.

[0141] 특정 실시형태에서, R^8은 피리디닐, 피롤릴 및 티아졸릴로부터 선택된 헤테로아릴이다.

[0142] 상기 중의 다른 실시형태에서, X는 -NH-이다. 추가의 실시형태에서, Y는 CH이다. 일부 추가의 실시형태에서, Y는 N이다.

[0143] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물의 다른 실시형태에서, R^1은 H이다. 일부 상이한 실시형태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시이다. 다른 실시형태에서, R^1은 메톡시이다.

[0144] 일부 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 C_1-C_6알콕시이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 메톡시이다.

[0145] 일부 다른 실시형태에서, R^1, R^2 및 R^3은 각각 C_1-C_6알콕시이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^1, R^2 및 R^3은 각각 메톡시이다.

[0146] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물 중의 어느 하나의 다른 실시형태에서, R^2는 할로이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^2는 F 또는 Cl이다. 다른 실시형태에서, R^2는 C_1-C_6 알콕시이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^2는 메톡시이다.

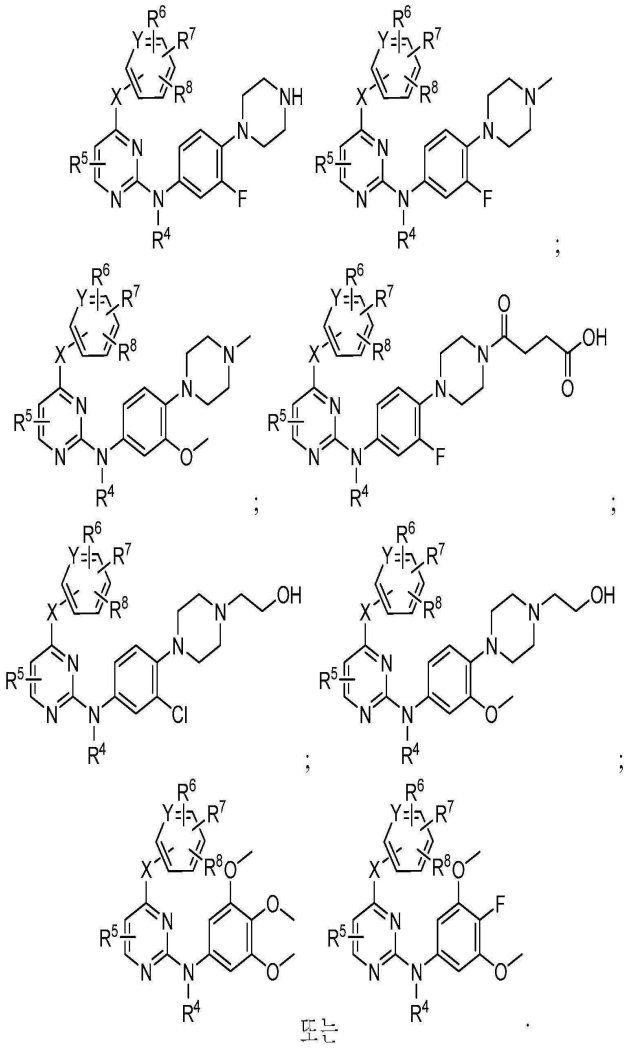
[0147] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물의 추가의 실시형태에서, R^3은 -NHCH$R^a$$R^b$이고, R^a 및 R^b는 함께 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릭 환은 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐 환이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 치환된 피페리지닐 환은 N-치환된 피페리지닐 환이고, 치환체는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 카복시알킬카보닐 및 C_1-C_6 하이드록실알킬로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, R^3이 치환되지 않은 피페라진-1-일인 화합물은 제외된다.

[0148] 추가의 실시형태에서, R^3은 -NHCH$R^a$$R^b$이고, R^a 및 R^b는 함께 헤테로사이클릭 환을 형성하고, R^1 및 R^2는 C_1-C_6알콕

시이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^3은 피페라지닐이고, R^1은 C_1-C_6알콕시, 예를 들면, 메톡시이다. 특정 실시형태에서, 피페라지닐은 N-메틸피페라지닐이다. 상기의 추가의 실시형태에서, R^2는 H이다.

[0149] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물 중의 어느 하나의 다른 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알콕시이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^3은 메톡시이다.

[0150] 상기 화합물 중의 어느 하나의 다른 실시형태에서, 당해 화합물은 다음 구조 중의 하나를 갖는다:



또는

[0151]

[0152] 특정의 상기 실시형태에서, R^5는 H이다. 다른 실시형태에서, R^5는 메틸이다. 추가의 실시형태에서, R^5는 클로로 또는 플루오로이다. 더욱 추가의 실시형태에서, R^5는 니트릴릴이다. 다른 양상에서, R^5는 메톡시이다.

[0153] 구조식 I 또는 II의 상기 화합물의 다른 실시형태에서, R^6 및 R^7 중의 적어도 하나는 H이다.

[0154] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물 중의 어느 하나의 추가의 실시형태에서, R^6 또는 R^7 중의 적어도 하나는 플루오로 또는 클로로이다.

[0155] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물 중의 어느 하나의 다른 실시형태에서, R^6 또는 R^7 중의 적어도 하나는 C_1-C_6 알킬이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸이다.

[0156] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물의 더욱 다른 실시형태에서, R^6 또는 R^7 중의 하나는 C_1-C_6 니트릴릴알킬이다.

예를 들면, 일부 실시형태에서, C_1-C_6 니트릴릴알킬은 $-CH_2CN$이다. 이러한 실시형태 중 일부에서, R^3은 피페라지닐이다. 추가의 실시형태에서, R^2는 할로, 예를 들면, 클로로 또는 플루오로이고, R^1은 H이다. 다른 이러한 실시형태에서, R^3은 피페라지닐이고, R^2는 C_1-C_6알콕시, 예를 들면, 메톡시이고, R^1은 H이다.

[0157] 화학식 I 또는 II의 상기 화합물의 다른 실시형태에서, R^6 또는 R^7은 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬은  이다.

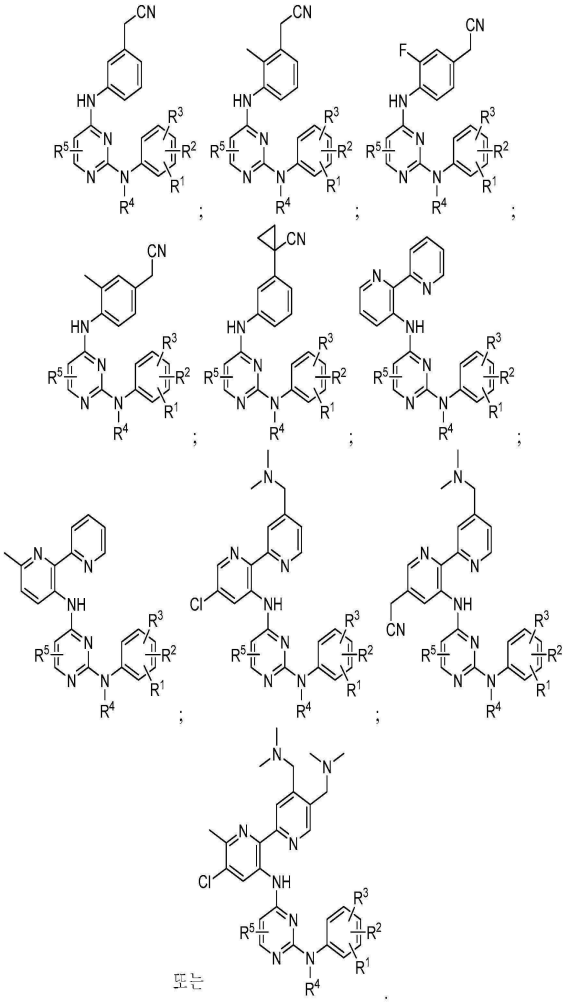
[0158] 일부 다른 실시형태에서, A는 페닐이고, R^6은 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이고, R^2는 C_1-C_6알콕시이다. 상기의 추가의 실시형태에서, R^3은 피페라지닐이고, R^1은 H이다.

[0159] 일부 다른 실시형태에서, A는 페닐이고, R^6은 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이고, R^2는 할로, 예를 들면, 플루오로 또는 클로로이다. 상기의 추가의 실시형태에서, R^3은 피페라지닐이고, R^1은 H이다.

[0160] 일부 다른 실시형태에서, A는 페닐이고, R^6은 C_3-C_6 니트릴릴사이클로알킬이고, R^2는 C_1-C_6알콕시, 예를 들면, 메톡시이다. 상기의 추가의 실시형태에서, R^3 및 R^1은 각각 C_1-C_6알콕시, 예를 들면, 메톡시이다.

[0161] 일부 실시형태에서, R^8은 H이다. 다른 실시형태에서, R^8은 헤테로아릴이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐이다. 이러한 실시형태의 일부에서, A는 헤테로아릴, 예를 들면, 피리디닐이다. 더욱 다른 실시형태에서, A는 피리디닐이고, R^8은 피리디닐이고, R^1, R^2 또는 R^3 중의 하나 이상, 예를 들면, 각각은 C_1-C_6알콕시, 예를 들면, 메톡시이다.

[0162] 상기의 각종 실시형태에서, 당해 화합물은 다음 구조 중의 하나를 갖는다:



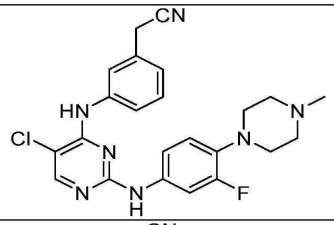
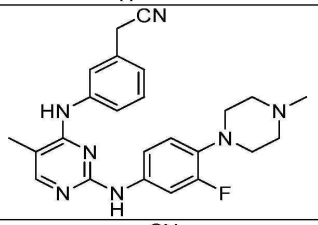
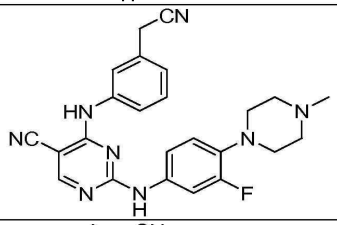
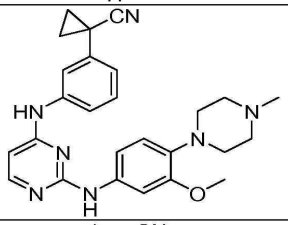
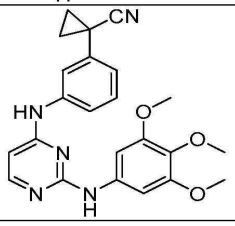
또는

[0163]

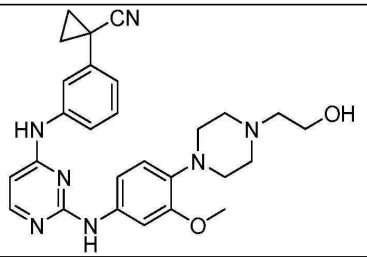
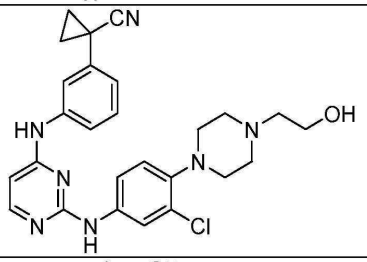
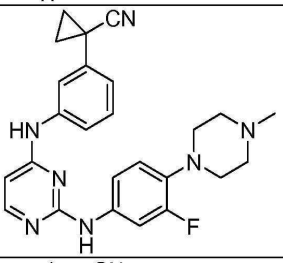
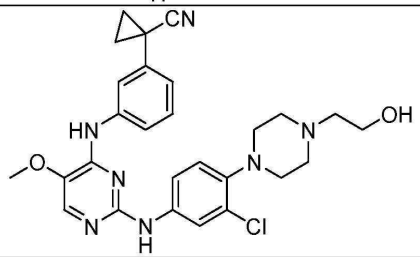
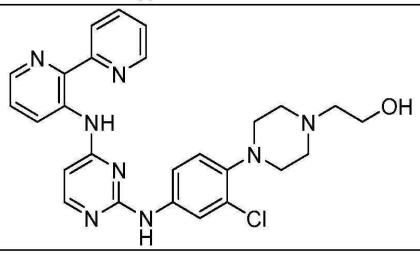
[0164] 다른 특정의 실시형태에서, 당해 화합물은 표 1의 화합물로부터 선택된다.

[0165] [표 1]

[0166] 예시적 화합물

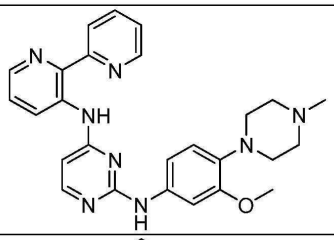
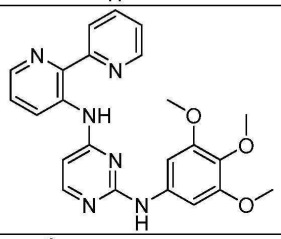
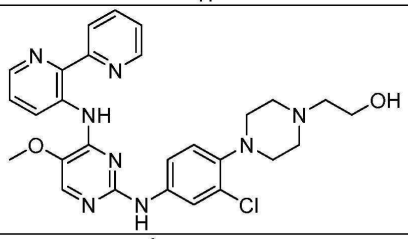
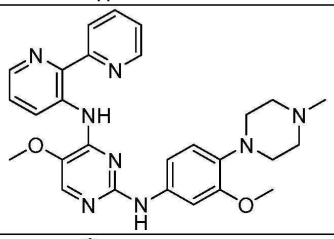
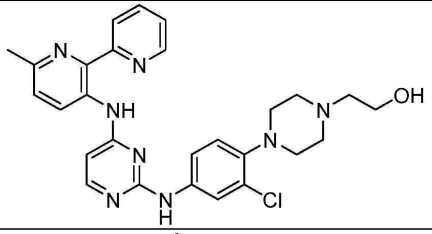
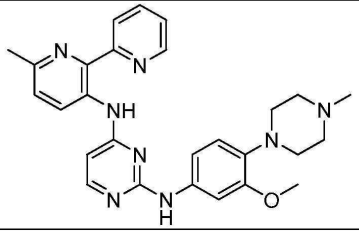
번호	구조	활성 *	
		JAK2	ALK2
1		+	+
2		+	+
3		+	+
4		+++	++
5		+++	+

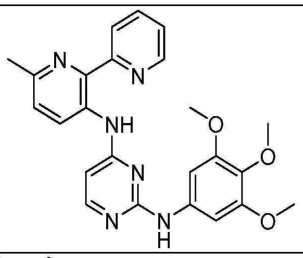
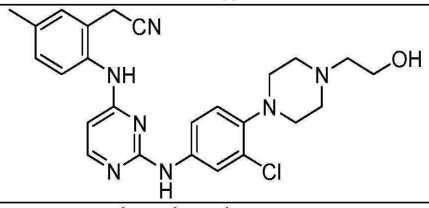
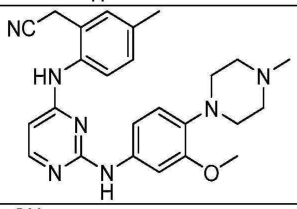
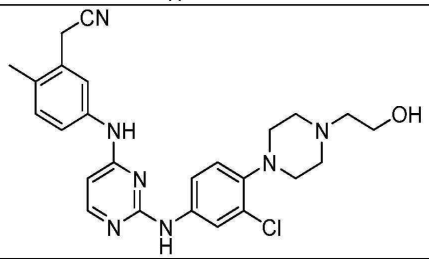
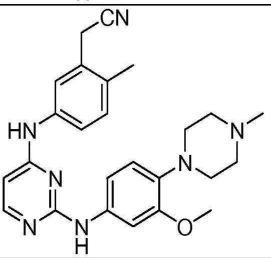
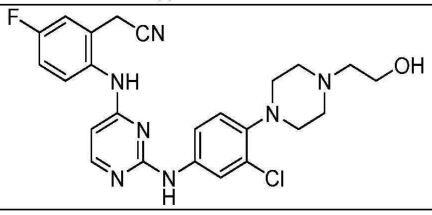
[0167]

6		N/D	N/D
7		+++	++
8		+++	++
9		++	+
10		++	++

[0168]

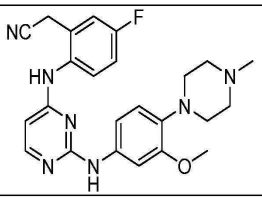
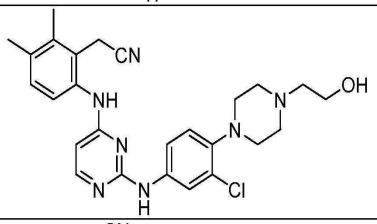
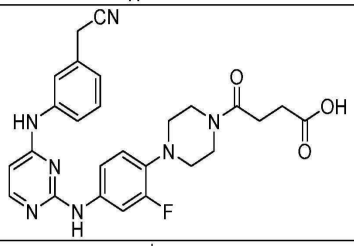
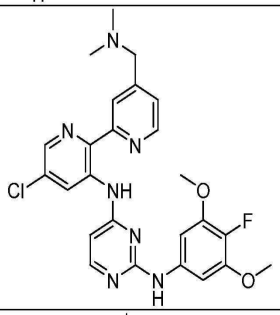
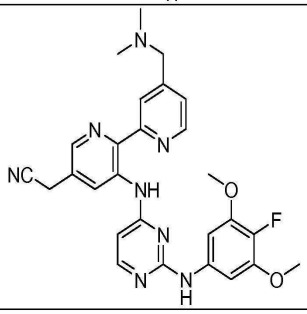
[0169]

11		+	+++
12		+	+++
13		+	+
14		++	+
15		+	++
16		+	++

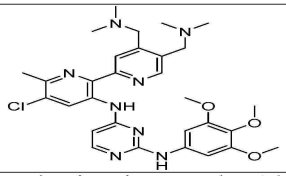
17		+	++
18		++	++
19		++	++
20		+++	++
21		+++	++
22		++	++

[0170]

[0171]

23		N/D	N/D
24		N/D	N/D
25		N/D	N/D
26		N/D	N/D
27		N/D	N/D

[0172]

28		N/D	N/D

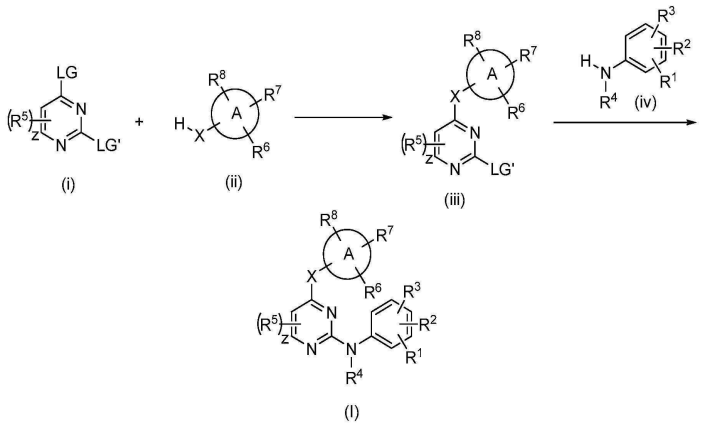
[0173] *IC_{50}(nM), 여기서: +는 1,000nM 초과이고; ++는 1,000nM 내지 10nM이고; +++은 10nM 미만이다

[0174] 상기 제시된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 임의의 실시형태, 및 상기 제시된 바와 같은 화학식 I 및 II의 화합물 중의 본원에 제시된 임의의 특정 치환체(예: R^1-R^9)는 독립적으로 화학식 I 및 II의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환체와 조합하여 상기 구체적으로 제시되지 않는 본 발명의 실시형태를 형성할 수 있다는 것이 이해된다. 또한, 특별한 실시형태 및/또는 특허청구법위에서 임의의 특정 R 그룹에 대한 치환체의 목록이 나열된 경우에, 각각의 개별적 치환체는 특별한 실시형태 및/또는 특허청구범위로부터 삭제될 수 있고, 나머지 치환체의 목록은 본 발명의 범위내에 존재하는 것으로 간주될 것임이 이해된다. 본 설명에서, 묘사된 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은, 단지 이러한 기여가 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용된다는 것이 이해된다.

[0175] 본 발명의 화합물은 이하 실시예에서 구체적으로 기재된 방법을 포함하여, 당해 기술 분야에 공지된 임의의 수

의 방법에 따라 제조할 수 있다. 이하 일반적 반응식 I은 본 발명의 화합물, 즉 R^1-R^8, A 및 X가 상기 정의된 바와 같고, LG 및 LG'가 독립적으로 이탈 그룹인 화학식 I의 화합물의 제조방법을 예시한다.

[0176] [일반적 반응식 I]



[0177]

[0178] 일반적 반응식 I을 참조하면, 화학식 i, ii 및 iv의 화합물은 당해 기술 분야에 공지된 방법에 따라(예: 실시예에서 예시된 바와 같이) 제조할 수 있거나 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있다. 적절한 조건하(예: 염기의 존재하)에 화합물(i) 및 (ii)의 반응은 화학식 iii의 화합물을 초래한다. 적절한 조건하(예: 염기의 존재하)에 화합물(iii) 및 (iv)의 추가의 반응은 화학식 I의 화합물을 생성한다.

[0179] 당업자는 이러한 화합물을 유사한 방법으로 또는 당업자에게 공지된 다른 방법과 조합하여 제조할 수 있다고 이해된다. 또한, 당업자는 적절한 출발 성분을 사용하고 필요에 따라 합성 파라미터를 변경하여 이하 기재된 바와 유사한 방식으로 이하 구체적으로 예시되지 않은 화학식 I의 다른 화합물을 제조할 수 있다는 것이 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 랭커스터 신세시스, 인코포레이티드(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브릿지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽, 티씨아이(Ma트리x Scientific, TCI) 및 플루오로켐 유에스에이(Fluorochem USA) 등과 같은 공급원으로부터 수득되거나 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성되거나[참조: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)] 또는 본 발명에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0180] 일반전 반응식 I에 예시된 단계의 순서 (뿐만 아니라 다른 변형)가 화학식 I의 화합물에 도달하기 위해 행해질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 또한, 본원에 기재된 공정에서, 중간체 화합물의 작용성 그룹은 적합한 보호 그룹에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음도 당업자에 의해 이해될 것이다. 이러한 작용성 그룹은, 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시의 적합한 보호 그룹은 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예: 3급-부틸디메틸실릴, 3급-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노의 적합한 보호 그룹은 3급-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토의 적합한 보호 그룹은 -C(O)-R"(여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산의 적합한 보호 그룹은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호 그룹은 당업자에게 공지되어 있는 표준 기술에 따라서, 그리고 본원에 기재된 바와 같이 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호 그룹의 사용은 문헌[참조: Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley]에 기재되어 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 보호 그룹은 또한 왕(Wang) 수지, 링크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수 있다.

[0181] 본 발명의 화합물의 이러한 보호된 유도체가 그 자체로 약리학적 활성을 포함하지 않을 수 있지만, 그들은 포유동물에게 투여되고, 이후 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있음이 또한 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 이러한 유도체는 "프로드럭"으로서 기재될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 프로드럭은 본 발명의 범위내에 포함된다.

[0182] 또한, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 모든 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로 처리하여 이들의 약제학으로 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 이들의 유리 염기 또는 산 형태로 전환시킬 수 있다.

[0184] III. 조성물 및 투여

[0185] 기타 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 토오토머 또는 프로드럭, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0186] 투여의 목적을 위해, 본 발명의 화합물은 미가공 화학물질로서 투여될 수 있거나, 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 화학식 I의 화합물은 조성물에 관심의 특정 질환 또는 상태를 치료하기에 유효한 양으로-즉, 각종 암을 치료하기에 충분한 양으로, 바람직하게는 환자에게 허용되는 독성으로 존재한다. 화학식 I의 화합물의 JAK2 및/또는 ALK2 키나제 활성은 당업자가, 예를 들면, 이하 실시예에 기재된 바와 같이 결정할 수 있다. 적절한 농도 및 투여량은 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

[0187] 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 순수한 형태 또는 적절한 약제학적 조성물로 유사한 유용성을 제공하기 위한 약제의 허용된 투여 방식 중의 어느 하나를 통해 수행할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물을 적절한 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 제조할 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태의 제제, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 분말, 과립제, 연고, 액제, 좌제, 주사제, 흡입제, 겔, 미소구 및 에어로졸로 제형화될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물의 전형적인 투여 경로는, 제한 없이, 경구, 국소, 경피, 흡입, 피경구, 설하, 구강, 직장, 질 및 비강내를 포함한다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 환자에게 조성물을 투여시 내부에 함유된 활성 성분이 생체이용성이 되는 것을 가능하게 하도록 제형화된다. 대상체 또는 환자에게 투여될 조성물은 하나 이상의 투여 단위의 형태를 취하고, 여기서, 예를 들면, 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 발명의 화합물의 용기는 복수의 투여 단위를 유지할 수 있다. 이러한 투여 형태의 실제 제조방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 자명할 것이이다[참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)]. 투여되는 조성물은, 어쨌든, 본 발명의 교시에 따라 관심의 질환 또는 상태의 치료를 위한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 함유할 것이다.

[0188] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 양상에서, 담체(들)는, 조성물이, 예를 들면, 정제 또는 분말 형태로 존재하도록, 미립자이다. 담체(들)는, 조성물이, 예를 들면, 흡입 투여에 유용한, 예를 들면, 경구 시럽, 주사가능한 액체 또는 에어로졸이도록, 액체일 수 있다.

[0189] 경구 투여용으로 의도될 때, 약제학적 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태로 존재하고, 여기서, 반-고체, 반-액체, 현탁액 및 겔 형태는 본원에서 고체 또는 액체로서 간주되는 형태내에 포함된다.

[0190] 경구 투여용 고체 조성물로서, 약제학적 조성물은 분말, 과립, 압축 정제, 환제, 캡슐제, 저작성 검, 웨이퍼 등의 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 전형적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 식용 담체를 함유할 것이다. 또한, 다음 중의 하나 이상이 존재할 수 있다: 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면, 전분, 락토스 또는 덱스트린, 붕해제, 예를 들면, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등; 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(Sterotex); 활주제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들면, 수크로스 또는 사카린; 향미제, 예를 들면, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향; 및 착색제.

[0191] 약제학적 조성물이 캡슐 형태, 예를 들면, 젤라틴 캡슐로 존재할 때, 이는 상기 형태의 물질들 이외에, 액체 담체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일을 함유할 수 있다.

[0192] 약제학적 조성물은 액체, 예를 들면, 엘릭시르, 시럽, 용액, 에멀젼 또는 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 액체는, 두가지 예로서, 경구 투여용 또는 주사에 의한 전달용일 수 있다. 경구 투여용으로 의도될 때, 바람직한 조성물은, 본 발명의 화합물 이외에, 하나 이상의 감미제, 방부제, 염료/착색제 및 향미 증강제를 함유한다. 주사에 의해 투여되도록 의도된 조성물에, 하나 이상의 계면활성제, 방부제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 완충제, 안정화제 및 등장성 제제가 포함될 수 있다.

[0193] 본 발명의 액체 약제학적 조성물은, 용액, 현탁액 또는 다른 유사 형태이든 아니든, 다음 보조제 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들면, 주입용수, 생리 식염수, 바람직하게는 생리학적 식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 비휘발성 오일, 예를 들면, 용매 또는 현탁 매체로서 기능할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항균제, 예를 들면, 벤질 알콜

또는 메틸 파라벤; 산화방지제, 예를 들면, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트제, 예를 들면, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들면, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 등장성 조정용 제제, 예를 들면, 염화나트륨 또는 덱스트로스. 비경구 제제는 앰플, 1회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 복수 용량 바이알에 동봉될 수 있다. 생리학적 식염수는 바람직한 보조제이다. 주사가능한 약제학적 조성물은 바람직하게는 무균이다.

[0194] 비경구 또는 경구 투여용으로 의도된 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 적합한 투여량이 수득되도록 하는 본 발명의 화합물의 양을 함유해야 한다.

[0195] 본 발명의 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 의도될 수 있고, 이러한 경우, 담체는 적합하게는 용액, 에멀젼, 연고 또는 겔 기제를 포함할 수 있다. 기제는, 예를 들면, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 희석제, 예를 들면, 물 및 알콜, 및 유화제 및 안정화제. 증점제는 국소 투여용 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여용으로 의도될 경우, 조성물은 경피 패치 또는 이온도입 장치(iontophoresis device)를 포함할 수 있다.

[0196] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면, 직장에서 용융하여 약물을 방출시키는 좌제의 형태로 직장 투여용으로 의도될 수 있다. 직장 투여용 조성물은 적합한 비자극성 부형제로서 유성 기제를 함유할 수 있다. 이러한 기제는, 제한 없이, 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0197] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들면, 조성물은 활성 성분 주위에 코팅 쉘을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 쉘을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이고, 예를 들면, 당, 셸락, 및 다른 장용 코팅 제제로부터 선택될 수 있다. 또는, 활성 성분은 젤라틴 캡슐에 넣을 수 있다.

[0198] 고체 또는 액체 형태의 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 결합하여 화합물의 전달을 돕는 제제를 포함할 수 있다. 이러한 능력으로 작용할 수 있는 적합한 제제는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체, 단백질 또는 리포솜을 포함한다.

[0199] 본 발명의 약제학적 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투여 단위로 구성될 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드성 특성을 갖는 것으로부터 가압 패키지로 이루어진 시스템에 이르는 다양한 시스템을 나타내기 위해 사용된다. 전달은, 액화되거나 압축된 기체에 의해 또는 활성 성분을 분배하는 적합한 펌프 시스템에 의해서일 수 있다. 본 발명의 화합물의 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 단일 상, 이상, 또는 삼상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로절의 전달은 함께 키트를 형성할 수 있는 필요한 용기, 활성화제, 밸브, 서브용기 등을 포함한다. 당업자는 과도한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.

[0200] 본 발명의 약제학적 조성물은 제약 업계에 익히 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 주사에 의해 투여되도록 의도된 약제학적 조성물은, 용액을 형성하기 위해, 본 발명의 화합물을 멸균 증류수와 조합하여 제조할 수 있다. 계면활성제를 첨가하여 균질한 용액 또는 현탁액의 형성을 촉진시킬 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에서 화합물의 용해 또는 균질한 현탁액을 촉진시키기 위해 본 발명의 화합물과 비공유적으로 상호작용하는 화합물이다.

[0201] 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은, 사용되는 특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안정성 및 작용 길이, 환자의 년령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 병용, 특정 장애 또는 상태의 중증도, 및 대상체 경험 요법을 포함하는 다양한 인자에 따라 변하는 치료학적 유효량으로 투여된다.

[0202] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체는 또한 하나 이상의 다른 치료제의 투여와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 이러한 병용 요법은 본 발명의 화합물 및 하나 이상제의 추가의 활성제를 함유하는 단일 약제학적 투여 제형의 투여 뿐만 아니라, 자체의 개별적 약제학적 투여 제형으로 본 발명의 화합물 및 각각의 활성제의 투여를 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 및 다른 활성제는 환자에게 정제 또는 캡슐제와 같은 단일 경구 투여 조성물로 함께 투여될 수 있거나 각각의 제제는 개별적 경구 투여 제형으로 투여될 수 있다. 개별적 투여 제형이 사용될 경우, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가으 활성제는 본질적으로 동시에, 즉 동시에, 또는 별도로 엇갈린 시간으로, 즉 순차적으로 투여될 수 있고, 병용 요법은 이러한 섭생 모두를 포함하는 것으로 이해된다.

[0203] 본 발명의 방법에 사용된 임의의 화합물의 경우, 치료학적 유효량 또는 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 이어서, 투여량은 세포 배양에서 결정된 바와 같은 IC50(단백질 키나제 활성의 1/2-최대 억제

를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에 사용하기 위해 제형화될 수 있다. 이어서, 이러한 정보는 인간에게 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0204] 본원에 기재된 화합물의 독성 및 치료적 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해, 예를 들면, 대상 화합물에 대해 IC50 및 LD50(이들 모두가 본원의 다른 곳에서 논의된다)을 측정함으로써 결정될 수 있다. 이러한 세포 배양 검정 및 동물 연구에서 수득된 데이터는 인간에 사용하기 위한 투여량의 범위를 제형화하는 데 사용될 수 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다[참조: 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].

[0205] 투여량 및 간격은 키나제 조절 효과를 유지하기에 충분한 활성 종의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. 이러한 혈장 수준을 최소 유효 농도(MEC)라 지칭된다. MEC는 각각의 화합물마다 다를 수 있으나, 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있으며, 예를 들면, 키나제의 50 내지 90% 억제를 달성하는데 필요한 농도가 본원에 기재된 검정을 이용하여 확인될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개별적 특성 및 투여 경로에 따라 다르다. HPLC 검정 또는 생물검정이 혈장 농도를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0206] 투여 간격도 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 화합물은 혈장 수준을 10 내지 90%의 시간 동안, 바람직하게는 30 내지 90%의 시간 동안, 더욱 바람직하게는 50 내지 90%의 시간 동안 MEC를 초과하도록 유지시키는 섭생을 사용하여 투여해야 한다.

[0207] 현재, 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 1일당 약 2.5mg/m2 내지 1500 mg/m2의 범위일 수 있다. 추가의 예시적 용량은 0.2 내지 1000mg/qid, 2 내지 500mg/qid, 및 20 내지 250mg/qid의 범위이다.

[0208] 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효한 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있으며, 당업자에게 공지된 다른 절차를 사용하여 정확한 투여량 및 간격을 결정할 수 있다.

[0209] 투여되는 조성물의 양은 물론 치료 대상체, 병의 중증도, 투여 방식, 처방하는 의사의 판단 등에 따라 달라질 것이다.

[0210] 조성물은, 경우에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서(dispenser) 장치, 예를 들면, FDA 승인된 키트에 제공할 수 있다. 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서가 첨부될 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기에 결합된 통지를 수반할 수 있으며, 이 통지는 기관에 의한 조성물의 형태 또는 인간 또는 동물 투여의 승인을 반영한다. 이러한 통지는, 예를 들면, 처방 약물에 대한 또는 승인된 제품 삽입물의 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 표지화일 수 있다. 적합한 약제학적 담체로 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 또한 제조하고, 적합한 용기내에 배치시키고 나타낸 상태의 치료를 위해 표지할 수 있다. 표지 상에 나타낸 적합한 상태는 종양 치료, 혈관신생 억제, 섬유증, 당뇨병 치료 등을 포함할 수 있다.

[0212] IV. 치료 방법

[0213] 다양한 다른 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 포유동물에서 ALK2 키나제 또는 JAK2 키나제, 또는 이의 조합을 억제하는 방법으로서, 상기 방법이 임의의 상기 화합물(즉, 화학식 I 또는 II의 화합물) 또는 당해 화합물을 포함하는 특허청구범위의 약제학적 조성물의 유효량을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 방법에 관한 것이다.

[0214] 특정의 실시형태에서, 상기 방법은 ALK2 키나제 억제용이다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 JAK2 키나제 억제용이다.

[0215] 추가의 실시형태에서, 억제는 암 치료용이다. 추가의 실시형태에서, 억제는 만성 질환의 빈혈, 만성 염증의 빈혈, 암 또는 진행성 골화성 섬유이형성증의 빈혈 치료용이다.

[0216] 또 하나의 실시형태에서, 본 개시는 이를 필요로 하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 임의의 상기 화합물(즉, 화학식 I 또는 II의 화합물) 또는 당해 화합물을 포함하는 특허청구범위의 약제학적 조성물의 유효량을 포유동물에게 투여함을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0217] 상기한 방법의 특정 실시형태에서, 암은 골수증식성 장애, 림프종 또는 고형 종양이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 골수증식성 장애는 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 또는 본태성 혈소판증가증이다.

[0218] 다른 실시형태에서, 고형 종양은 유방암, 전립선암 또는 췌장암이다.

[0219] 추가의 실시형태에서, 암은 전립선암, 난소암 또는 두경부암이다.

[0220] 본 발명은 또한 이하 기재되는 바와 같이 화학식 I 또는 II의 화합물의 투여에 의해 다양한 다른 암의 치료를 제공한다.

[0221] 유리하게는, 본 화합물은 암의 증상을 치료하고 경감시키는 방법에서 유용성을 찾는다. 따라서, 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 암 환자(즉, 암을 갖는 것으로 진단된 대상체, 예를 들면, 인간 대상체)에서 지지 요법을 제공하는 방법은임의의 상기 화합물(즉, 화학식 I 또는 II의 화합물) 또는 상기 화합물을 포함하는 특허청구범위의 약제학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 당해 방법은 암과 연관된 빈혈 및 피로 치료용이다.

[0222] 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물 및 조성물은 ALK2 및/또는 JAK2 단백질 키나제에 의해 매개되는 광범위한 범위의 질환 및 상태에서 유용성을 찾을 것이다. 이러한 질환은 예로써 그리고 제한 없이, 암, 예를 들면, 혈액암(예: 급성 골수성 백혈병(AML) 및 만성 골수성 백혈병(CML)) 폐암, NSCLC(비소세포 폐암), 귀리-세포암, 골암, 췌장암, 피부암, 융기성 피부섬유육종, 두경부암, 피부 또는 안구 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장-직장암, 항문 부위 암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양(예: 자궁 육종, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종 또는 외음부 암종), 호킨스병, 간세포암, 식도암, 소장암, 내분비계암(예: 갑상선암, 췌장암, 부갑상선암 또는 부신암), 연조직 육종, 요도암, 음경암, 고환암, 전립선암(특히, 호르몬-불응성), 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형암, 과다호산구증가증, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암(예: 신장 세포 암종, 신우 암종), 소아 악성 종양, 중추신경계 종양(예: 원발성 CNS 림프종, 척추 축 종양, 수모세포종, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종), 바렛 식도(사전-악성 증후군), 종양성 피부 질환, 건선, 균상식육종 및 양성 전립선 비대증, 당뇨병 관련 질환, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 망막 허혈 및 망막 신생혈관증, 간경변증, 혈관신생증, 심혈관 질환, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증, 면역학적 질환, 예를 들면, 자가 면역 질환 및 신장 질환을 포함할 수 있다.

[0223] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 혈액 악성 종양과 같은 암을 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료 방법에 사용될 수 있다. 다른 방법은 방광암의 치료 또는 전립선암의 치료를 포함한다.

[0224] 본 발명의 화합물(즉, 화학식 I의 화합물)은 하나 이상의 다른 화학요법제와 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여량은 임의의 약물-약물 상호작용을 위해 조정될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 예를 들면, CAMPTOSAR(이리노테칸)), 생물학적 반응 개질제, 항호르몬제, 항혈관신생제, 예를 들면, MMP-2, MMP-9 및 COX-2 억제제, 항안드로겐제, 백금 배위 착체(시스플라틴 등), 치환된 우레아, 예를 들면, 하이드록시우레아; 메틸하이드라진 유도체, 예를 들면, 프로카바진;, 부신피질 억제제, 예를 들면, 미토탄, 아미노글루테티미드, 호르몬 및 호르몬 길항제, 예를 들면, 부신피질 스테로이드(예: 프레드리손), 프로게스틴(예: 하이드록시프로게스테론 카프로에이트), 에스트로겐(예: 디에틸스틸베스테롤), 항에스트로겐제, 예를 들면, 타목시펜, 안드로겐, 예를 들면, 테스토스테론 프로피오네이트, 및 아로마타제 억제제, 예를 들면, 아나스트로졸 및 AROMASIN(엑세메스탄)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0225] 상기 방법이 병용으로 수행될 수 있는 알킬화제의 예는, 제한 없이, 플루오로우라실(5-FU) 단독 또는 류코보린과 추가 배합; 다른 피리미딘 유사체, 예를 들면, UFT, 카페시타빈, 겜시타빈 및 시타라빈, 알킬 설포네이트, 예를 들면, 부설판(만성 과립구성 백혈병 치료에 사용됨), 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예를 들면, 벤조데파, 카보쿠온, 메투레데파 및 우레데파; 에틸렌이민 및 메틸멜라민, 예를 들면, 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올멜라민; 및 질소 머스타드, 예를 들면, 클로람부실(만성 림프구성 백혈병, 원발성 마크로글로불린혈증 및 비-호지킨 림프종의 치료에 사용됨), 사이클로포스파미드(호지킨병, 다발성 골수종, 신경아세포종, 유방암, 난소암, 폐암, 윌름스 종양 및 횡문근육증의 치료에 사용됨), 에스트라무스틴, 이포스파미드, 노벰브리친, 프레드니무스틴 및 우라실 머스타드(원발성 혈소판증가증, 비-호지킨 림프종, 호지킨병 및 난소암 치료에 사용됨); 및 트리아진, 예를 들면, 다카바진(연조직 육종 치료에 사용됨))을 포함한다.

[0226] 상기 방법이 병용하여 수행될 수 있는 항대사물질 화학요법제의 예는, 제한 없이, 엽산 유사체, 예를 들면, 메토트렉세이트(급성 림프구성 백혈병, 융모막암종, 균상식육종, 유방암, 두경부암 및 골육종의 치료에 사용됨) 및 프테로프테린; 및 푸린 유사체, 예를 들면, 급성 과립구성, 급성 림프구성 및 만성 과립구성 백혈병의 치료에서 용도를 찾는 머캅토푸린 및 티오구아닌을 포함한다.

[0227] 상기 방법이 병용하여 수행될 수 있는 천연 생성물계 화학요법제의 예는, 제한 없이, 빈카 알카로이드, 예를 들면, 빈블라스틴(유방암 및 고환암 치료에 사용됨), 빈크리스틴 및 빈데신; 에피포도필로톡신, 예를 들면, 에토포시드 및 테니포시드(두 약물 모두 고환암 및 카포시 육종 치료에 유용함); 항생제 화학요법제, 예를 들면, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신(위암, 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암 및 췌장암의 치료에 사용됨), 닥티노마이신, 테모졸로미드, 플리카마이신, 블레오마이신(피부암, 식도암 및 비뇨생식기암의 치료에 사용됨); 및 효소 화학요법제, 예를 들면, L-아스파라기나제를 포함한다.

[0228] 유용한 COX-II 억제제의 예는 비옥스(Vioxx), 셀레브렉스(CELEBREX)(셀레콕시브), 발데콕시브, 파라콕시브, 로페콕시브 및 콕스(Cox) 189를 포함한다.

[0229] 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예가 WO 96/33172(1996. 10. 24. 공개), WO 96/27583(1996. 3. 7. 공개), 유럽 특허 출원 제97304971.1호(1997, 7. 8. 출원), 유럽 특허 출원 제99308617.2호(1999. 10. 29. 출원), WO 98/07697(1998. 2. 26. 공개), WO 98/03516(1998. 1. 29. 공개), WO 98/34918(1998. 8. 13. 공개), WO 98/34915(1998. 8. 13. 공개), WO 98/33768(1998. 8. 6. 공개), WO 98/30566(1998. 7. 16. 공개), 유럽 특허 공보 제606,046호(1994. 7. 13. 공개), 유럽 특허 공보 제931,788호(1999. 7. 28. 공개), WO 90/05719(1990. 5. 31. 공개), WO 99/52910(1999. 10. 21. 공개), WO 99/52889(1999. 10. 21. 공개), WO 99/29667(1999. 6. 17. 공개), PCT 국제 출원 제PCT/IB98/01113호(1998. 7. 21. 출원), 유럽 특허 출원 제99302232.1호(1999. 5. 25. 출원), 영국 특허 출원 제9912961.1호(1999. 6. 3. 출원), 미국 특허 제5,863,949호(1999. 1. 26. 허여), 미국 특허 제5,861,510호(1999. 1. 19. 허여), 및 유럽 특허 공보 제780,386호(1997. 6. 25. 공개)에 기재되어 있으며, 이들 문헌 모두는 전체가 본원에 참조로 도입된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1 억제 활성이 거의 없거나 전혀 없는 것이다. 더욱 바람직한 것은 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 것들이다.

[0230] 본 발명에서 유용한 MMP 억제제의 일부 구체적인 예는 AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 및 다음에서 선택된 화합물이다:

[0231] 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐]-(1-하이드록시카바모일-사이클로펜틸)-아미노]-프로피온산; 3-엑소-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산 하이드록시아미드; (2R,3R) 1-[4-(2-클로로-4-플루오로-벤질옥시)-벤젠설포닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카복실산 하이드록시아미드; 4-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로-피란-4-카복실산 하이드록시아미드; 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐]-(1-하이드록시카바모일-사이클로부틸)-아미노]-프로피온산; 4-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로-피란-4-카복실산 하이드록시아미드; (R) 3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로-피란-3-카복실산 하이드록시아미드; (2R,3R) 1-[4-(4-플루오로-2-메틸벤질옥시)-벤젠설포닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카복실산 하이드록시아미드; 3-[[(4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐]-(1-하이드록시카바모일-1-메틸-에틸)-아미노]-프로피온산; 3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐]-(4-하이드록시카바모일-테트라하이드로-피란-4-일)-아미노]- 프로피온산; 3-엑소-3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산 하이드록시아미드; 3-엔도-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산 하이드록시아미드; 및 (R) 3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로-푸란-3-카복실산 하이드록시아미드; 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물.

[0232] 다른 항-혈관신생제, 다른 COX-II 억제제 및 다른 MMP 억제제가 또한 본 발명에 사용될 수 있다.

[0233] 본 발명의 화합물은 또한 신호 전달 억제제, 예를 들면, EGFR(상피 성장 인자 수용체) 반응을 억제하는 제제, 예를 들면, EGFR 항체, EGF 항체 및 EGFR 억제제인 분자; VEGF(혈관 내피 성장 인자) 억제제; 및 erbB2 수용체 억제제, 예를 들면, erbB2 수용체에 결합하는 유기 분자 또는 항체, 예를 들면, HERCEPTIN(제조원: 캘리포니아, 사우쓰 샌프란시스코, 제네테크, 인크.)과 함께 사용될 수 있다. EGFR 억제제는, 예를 들면, WO 95/19970(1995. 7. 27. 공개), WO 98/14451(1998. 4. 9. 공개), WO 98/02434(1998. 1. 22. 공개) 및 미국 특허 제5,747,498호(1998. 5. 5. 허여)에 기재되어 있으며, 이러한 물질들은 본원에 기재된 바와 같이 본 발명에 사

용될 수 있다.

[0234] EGFR-억제제는 모노클로날 항체 C225 및 항-EGFR 22Mab(제조원: 뉴욕주, 뉴욕시 소재, 임클론 시스템스, 인코포레이티드(ImClone Systems, Inc.)), 화합물 ZD-1839(아스트라제네카(AstraZeneca)), BIBX-1381(베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)), MDX-447(제조원: 뉴욕 앤널달 소재, 메다렉스 인코포레이티드(Medarex Inc.)) 및 OLX-103(제조원: 뉴욕, 화이트하우스 스테이션, 머크 앤드 캄파니(Merck & Co.)) 및 EGF 융합 독소(제조원: 매사추세츠, 홉킨톤 소재, 세라젠 인코포레이티드(Seragen Inc.))를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0235] 이러한 및 다른 EGFR-억제제는 본 발명에 사용될 수 있다. VEGF 억제제, 예를 들면, SU-5416 및 SU-6668(제조원: 캘리포니아, 사우쓰 샌프란시스코, 수젠 인코포레이티드(Sugen Inc.))가 또한 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다. VEGF 억제제는, 예를 들면, WO 01/60814 A3(2001. 8. 23. 공개), WO 99/24440(1999. 5. 20. 공개), PCT 국제 출원 PCT/IB99/00797(1999. 5. 3. 출원), WO 95/21613(1995. 8. 17. 공개), WO 99/61422(1999. 12. 2. 공개), 미국 특허 제5,834,504호(1998. 11. 10. 허여), WO 01/60814, WO 98/50356(1998. 11. 12. 공개), 미국 특허 제5,883,113호(1999. 3. 16. 허여), 미국 특허 제5,886,020호(1999. 3. 23. 허여), 미국 특허 제5,792,783호(1998. 8. 11. 허여), WO 99/10349(1999. 3. 4. 공개), WO 97/32856(1997. 9. 12. 공개), WO 97/22596(1997. 6. 26. 공개), WO 98/54093(1998. 12. 3. 공개), WO 98/02438(1998. 1. 22. 공개), WO 99/16755(1999. 4. 8. 공개), 및 WO 98/02437(1998. 1. 22. 공개)에 기재되고, 된 것으로, 상기 모든 문헌은 전체가 본원에 참조로 도입된다. 본 발명에 유용한 일부 구체적인 VEGF 억제제의 다른 예는 IM862(제조원: 와싱턴 커크랜드 소재, 사이트랜 인코포레이티드(Cytran Inc.)); 항-VEGF 모노클로날 항체(제조원: 제넨테크, 인코포레이티드(Genentech, Inc.)); 및 앤지오자임, 리보자임(콜로라도, 보울더 소재)으로부터의 합성 리보자임 및 키론(캘리포니아, 에머리빌 소재)이다. 이러한 및 다른 VEGF 억제제가 본원에 기재된 바와 같이 본 발명에 사용될 수 있다. pErbB2 수용체 억제제, 예를 들면, GW-282974(글락소 웰컴 플릭) 및 모노클로날 항체 AR-209(제조원: 아로넥스 파마슈티칼즈 인코포레에티드(Aronex Pharmaceuticals Inc.), 텍사스 우드랜드 소재) 및 2B-1(키론)이 본 발명의 화합물, 예를 들면, WO 98/02434(1998. 1. 22. 공개), WO 99/35146(1999. 7. 15. 공개), WO 99/35132(1999. 7. 15. 공개), WO 98/02437(1998. 1. 22. 공개), WO 97/13760(1997. 4. 17. 공개), WO 95/19970(1995. 7. 27. 공개), 미국 특허 제5,587,458호(1996. 12. 24. 허여) 및 미국 특허 제5,877,305호(1999. 3. 2. 허여)에 기재된 것들과 추가로 조합될 수 있고, 이들 문헌 모두는 전체가 본원에 참조로 도입된다. 본 발명에서 유용한 ErbB2 수용체 억제제는 전문이 본원에 참조로 도입된 미국 특허 제6,284,764호(2001. 9. 4. 허여)에 또한 기재되어 있다. 전술한 PCT 출원, 미국 특허 및 미국 가출원에 기재된 erbB2 수용체 억제제 화합물 및 물질 뿐만 아니라, erbB2 수용체를 억제하는 다른 화합물 및 물질이 본 발명에 따라서 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0236] 본 발명의 화합물은 또한 항종양 면역 반응을 개선시킬 수 있는 제제, 예를 들면, CTLA4(세포독성 림프구 항원 4) 항체 및 CTLA4를 차단할 수 있는 다른 제제; 및 항증식제, 예를 들면, 다른 파네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들면, 미국 특허 제6,258,824 B1호의 "배경기술" 항목에서 인용된 참조 문헌에 기재된 파네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 암을 치료하는 데 유용한 다른 제제와 함께 사용될 수 있다.

[0237] 상기 방법은 또한 방사선 요법과 병용하여 실시될 수 있으며, 여기서 방사선 요법과 병용되는 본 발명의 화합물의 양은 상기 질환을 치료하는데 유효하다.

[0238] 방사선 요법을 투여하는 기술은 당업자에게 공지되어 있으며, 이러한 기술은 본원에 기재된 병용 요법으로 사용될 수 있다. 이러한 병용 요법으로 본 발명의 화합물의 투여는 본원에 기재된바와 같이 결정될 수 있다.

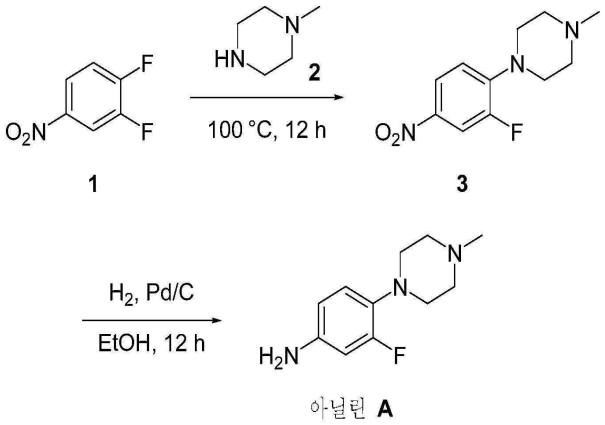
[0239] 다음 실시예는 제한이 아니라 예시 목적으로 제공된다.

[0241] 실시예 1

[0242] 화합물의 합성

[0243] 2-(4-(4-아미노-2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올(아닐린 A)의 제조

[0244] [반응식 1]



아닐린 **A**

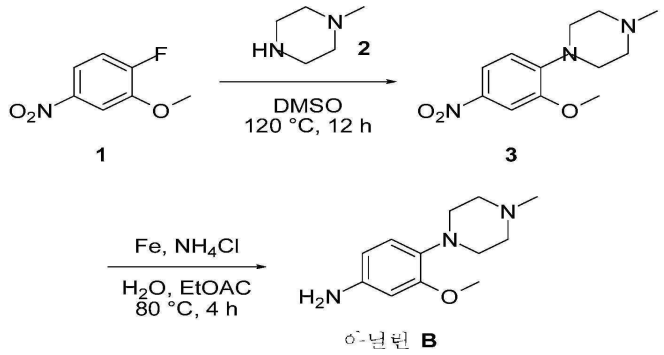
[0245]

[0246] 반응식 1의 화합물 1(5.0g, 31.4mmol) 및 반응식 1의 화합물 2(70mL, 628.0mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 12시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(5 x 100mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 반응식 1의 화합물 3(3.0g, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCls): δ 8.09 - 7.71 (m, 2H), 6.90 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J= 5.9, 3.9 Hz, 4H), 2.73 - 2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 240.15.

[0247] Pd/C(10%, 200mg)를 에탄올(10mL) 중의 반응식 1의 화합물 3(1.0g, 4.18mmol)에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 H_2 대기하(벌룬 압력)에 12시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 고체를 EtOAc(30mL)로 세척했다. 여액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 아닐린 A(600mg, 69% 수율)를 갈색 반고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.75 (dd, J= 10.0, 8.3 Hz, 1H), 6.50 - 6.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.81 (t, J= 4.9 Hz, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.19 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 210.13.

[0248] 3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(아닐린 B)의 제조:

[0249] [반응식 2]



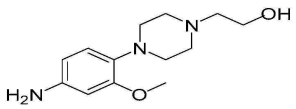
아-닐린 **B**

[0250]

[0251] 무수 DMSO(5mL) 중의 반응식 2의 화합물 1(2.00g, 11.68mmol) 및 반응식 2의 화합물 2(1.17g, 11.68mmol)의 혼합물을 12시간 동안 120℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(5 x 50mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 반응식 2의 화합물 3(2.00g, 69% 수율)을 갈색 고체로서 수득하고, 추가로 정제하지 않고 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCls): δ 7.87 (dd, J= 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (d, J= 4.9 Hz, 4H), 2.61 (t, J= 4.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 252.13.

[0252] EtOAc/H_2O(20mL, 1/1) 중의 조악한 반응식 2의 화합물 3(1.00g, 3.98mmol), Fe(0.89g, 15.93mmol) 및 NH_4Cl(2.70g, 39.80mmol)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 고체를 EtOAc(50mL)로 세척했다. 여액을 감압하에 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 80/20으로 증가하는 99/1 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 아닐린 B(0.70g, 79% 수율)를 갈색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.60 (dd, J= 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.67 (d, J= 2.0 Hz, 3H), 2.78 (s, 4H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.19 (d, J = 2.1 Hz, 3H). MS [ESI, MH^+] = 222.16.

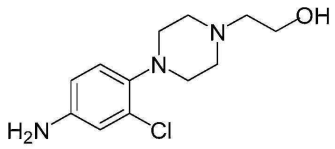
[0253] 2-(4-(4-아미노-2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올(아닐린 C)의 제조:

[0254] 

아닐린 **C**

[0255] 표제 화합물은 제1 단계에서 2-(피페라진-1-일)에탄올을 사용하여 아닐린 B와 유사한 방식으로 합성했다. 아닐린 C는 갈색 고체(5.0g, 2단계에 걸쳐 34% 수율)로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.60 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.07 (dd, J= 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (d, J = 27.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.54 (s, 6H). MS [ESI, MH^+] = 252.17.

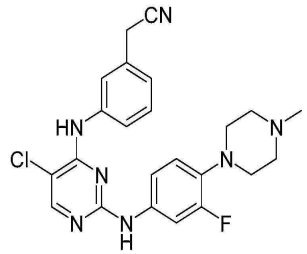
[0256] 2-(4-(4-아미노-2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올(아닐린 D)의 제조:

[0257] 

아닐린 **D**

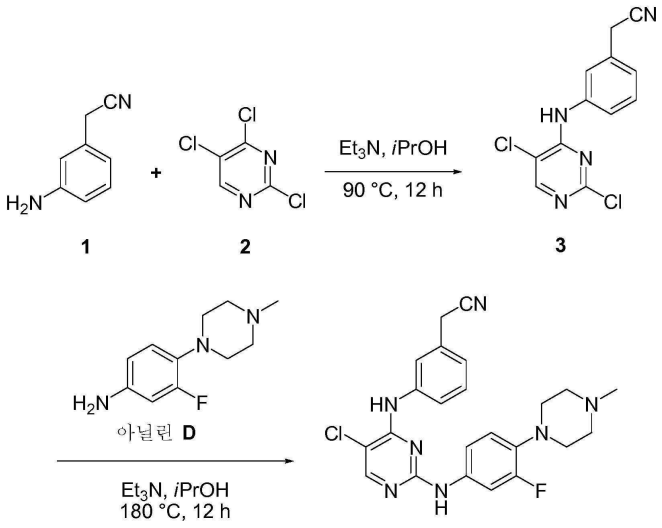
[0258] 표제 화합물은 제1 단계에서 2-클로로-1-플루오로-4-니트로벤젠 및 2-(피페라진-1-일)에탄올을 사용하여 아닐린 B와 유사한 방식으로 합성했다. 아닐린 D는 갈색 고체(1.5g, 2단계에 걸쳐 51% 수율)로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.91 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J= 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78 (d, J= 5.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.15 (d, J= 46.2 Hz, 10H). MS [ESI, MH^+] = 256.12.

[0259] 2-(3-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세토니트릴(화합물 1)의 제조

[0260] 

[0261] 표제 화합물은 반응식 3에 나타낸 절차를 따라 합성했다.

[0262] [반응식 3]

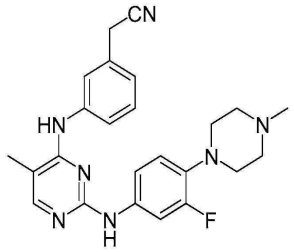


[0263] 화합물 **1**

[0264] Et_3N(0.16mL)을 iPrOH(4mL) 중의 반응식 3의 화합물 1(100mg, 0.55mmol) 및 반응식 3의 화합물 2(76mg, 0.57mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 90℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 용매를 증발시키고, 자사를 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 2의 화합물 3(91mg, 59% 수율)을 수득했다.

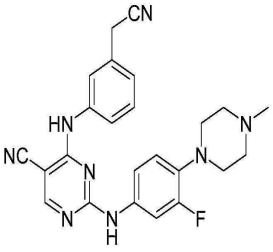
[0265] Et_3N(0.5mL)을 iPrOH(5mL) 중의 반응식 3의 화합물 3(50mg, 0.179mmol) 및 아닐린 A(49mg, 0.234mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 12시간 동안 밀봉된 튜브에서 90℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1(63mg, 77% 수율)을 수득했다. MS [ESI, $(M-CH_3+H)^+$] = 438.16.

[0266] 2-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세토니트릴(화합물 2)의 제조

[0267] 

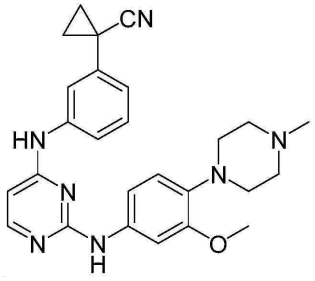
[0268] 표제 화합물은 제1 커플링 단계에서 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘을 사용하여 화합물 1과 유사한 방식으로 합성했다. 화합물 2는 백색 고체(18mg, 2단계에 걸쳐 5% 수율)로서 수득했다. MS [ESI, $(M-CH_3+H)^+$] = 418.29.

[0269] 4-((3-(시아노메틸)페닐)아미노)-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카보니트릴(화합물 3)의 제조

[0270] 

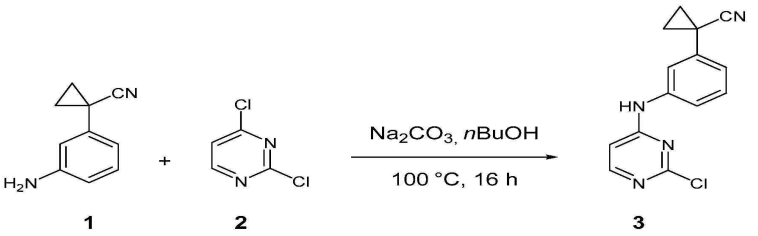
[0271] 표제 화합물은 제1 커플링 단계에서 2,4-디클로로피리미딘-5-카보니트릴을 사용하고, 이 단계를 위한 온도를 실온으로 감소시켜 화합물 1과 유사한 방식으로 합성했다. 화합물 3은 백색 고체(47mg, 2단계에 걸쳐 39% 수율)로서 수득했다. MS [ESI, $(M-CH_3+H)^+$] = 429.21.

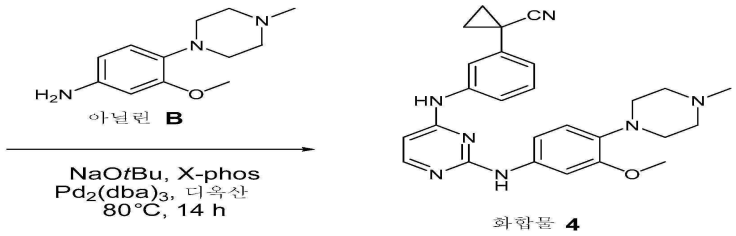
[0272] 1-(3-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)사이클로프로판카보니트릴(화합물 4)의 제조

[0273] 

[0274] 표제 화합물은 반응식 4에 나타낸 절차에 따라 합성했다. 1-(3-아미노페닐)사이클로프로판카보니트릴(반응식 4의 화합물 1)의 제조는 이하 반응식 5에 기재된다.

[0275] [반응식 4]

[0276] 

[0277] 

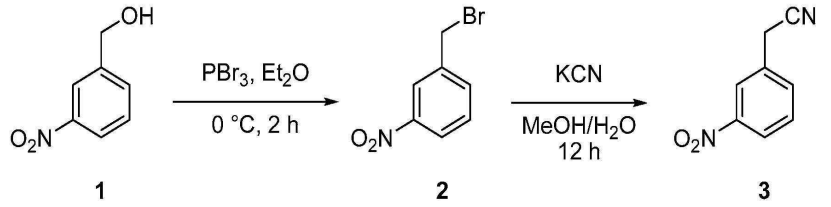
[0278] nBuOH(5mL) 중의 반응식 4의 화합물 1(400mg, 2.53mmol), 반응식 4의 화합물 2(450mg, 3.03mmol) 및 Na_2CO_3(536mg, 5.06mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 Et_20 및 n-펜탄(20mL, 1/4)의 조합으로 연마하여 반응식 4의 화합물 3(300mg, 44% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.78 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 1.79 (d, J= 5.0 Hz, 2H), 1.51 (t, J= 3.9 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 271.05.

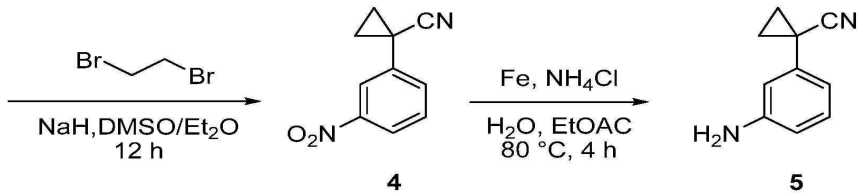
[0279] 반응식 4의 화합물 3(150mg, 0.55mmol) 및 아닐린 B(200mg, 0.83mmol)를 무수 디옥산(10mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 t-BuONa(160mg, 1.66mmol), X-PHOS(64mg, 0.11mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(50mg, 0.05mmol, 5mol%)을 질소 대기하에 첨가했다. 반응 혼합물을 14시간 동안 80℃에서 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 혼합물을 물(10mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(30mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 예비-HPLC로 정제하여 화합물 4(70mg, 28% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDC1_3$): δ 8.07 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86

(m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.13 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 456.20.

[0280] 1-(3-아미노페닐)사이클로프로판카보니트릴(반응식 4의 화합물 1)은 반응식 5에 나타낸 바와 같이 합성했다.

[0281] [반응식 5]

[0282] 

[0283] 

[0284] PBr_3(38.9g, 270.7mmol)을 Et_2O(500mL) 중의 반응식 5의 화합물 1(55.0g, 359.4mmol)의 차거운(0℃) 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, Et_2O(2 x 200mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 반응식 5의 화합물 2(55.0g, 71% 수율)를 회백색 고체로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J= 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H). MS [ESI, MH^+] = 215.96.

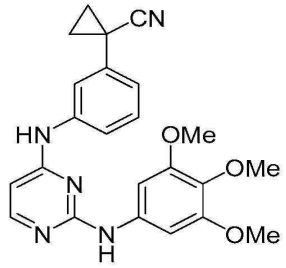
[0285] MeOH/물(250mL, 4/1) 중의 반응식 5의 화합물 2(55.0g, 254.6mmol)의 용액에 KCN(21.5g, 331.0mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, EtOAc(200mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 40/60으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 5의 화합물 3(38.0g, 91% 수율)을 담황색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31- 8.12 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 1H), 3.91 (s, 2H). MS [ESI, MH^+] = 163.05.

[0286] DMSO/Et_2O(60mL, 1/2) 중의 반응식 5의 화합물 3(20.00g, 123.0mmol) 및 1,2-디브로모에탄(23.08g, 123.0mmol)의 혼합물을 DMSO(20mL) 중의 NaH(5.41g, 271.4mmol)의 용액에 적가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 iPrOH(20mL)에 이어, 물(20mL)로 급냉시키고, EtOAc(30mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 80/20으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 5의 화합물 4(13.0g, 56% 수율)로 회백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 2H). MS [ESI, MH^+] = 189.04.

[0287] EtOAc/H_2O(60mL, 1/1) 중의 반응식 5의 화합물 4(10.0g, 52.6mmol), Zn 분진(13.7g, 210.5mmol) 및 NH_4Cl(28.1g, 526.3mmol)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 고체를 EtOAc(200mL)로 세척했다. 여액을 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 70/30으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 중성 알루미나 상에

서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 5의 화합물 5(6.0g, 71% 수율)를 갈색 액체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.36 (q, J = 4.7 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 159.09

[0288] 1-(3-(2-(3,4,5-트리메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)사이클로프로판카보니트릴(화합물 5)의 제조

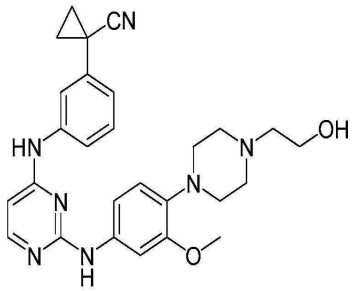


[0289]

[0290] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 3,4,5-트리메톡시아닐린을 사용하여 화합물 4와 유사한 방식으로 합성했다.

[0291] 반응식 4의 화합물 3(120mg, 0.440mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린(122mg, 0.660mmol)을 무수 디옥산(10mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 t-BuONa(126mg, 1.320mmol), X-PHOS(50mg, 0.088mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(40mg, 0.044mmol, 10mol%)을 질소 대기하에 첨가했다. 반응 혼합물을 14시간 동안 80℃에서 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 혼합물을 물(10mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(30mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 예비-HPLC로 정제하여 화합물 5(120mg, 66% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.15 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J= 7.9 Hz, 9H), 1.74 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 1.39 (d, J= 5.0 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 418.15.

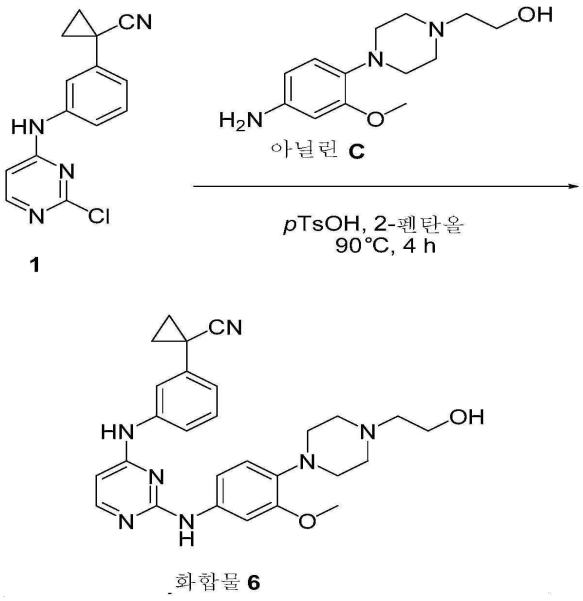
[0292] 1-(3-(2-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)사이클로프로판카보니트릴(화합물 6)의 제조



[0293]

[0294] 표제 화합물은 반응식 6에 나타낸 절차에 따라 합성했다.

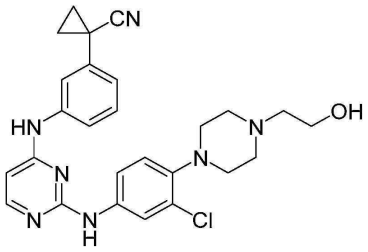
[0295] [반응식 6]



[0296]

[0297] 2-펜탄올(40mL) 중의 반응식 6의 화합물 1(2.0g, 7.38mmol), 아닐린 C(2.2g, 8.56mmol) 및 pTsOH(1.2g, 7.38mmol)의 혼합물을 4시간 동안 90℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 50mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6(1.3g, 36% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.94 (s, 1H), 8.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.91 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 1.70 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 1.42 (d, J= 4.7 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 486.25.

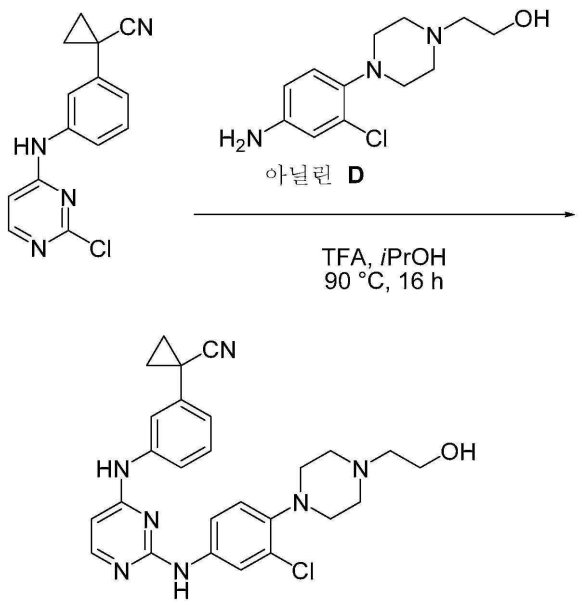
[0298] 1-(3-((2-((3-클로로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)사이클로프로판카보니트릴(화합물 7)의 제조



[0299]

[0300] 표제 화합물은 반응식 7에 나타낸 절차에 따라 합성했다.

[0301] [반응식 7]

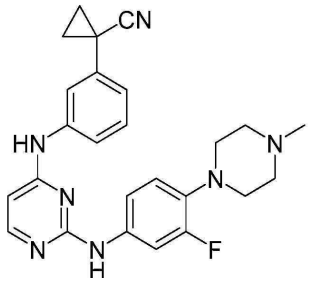


[0302]

[0303] iPrOH(10mL) 중의 반응식 7의 화합물 1(50.0mg, 0.185mmol), 아닐린 D(47.3mg, 0.185mmol) 및 TFA(0.5mL)의 혼합물을 16시간 동안 90℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 예비 HPLC로 정제하여 화합물 7(7.6mg, 22% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (s, 2H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, J= 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.12 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.28 (m, 6H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 2H). MS [ESI, MH^+] = 490.2.

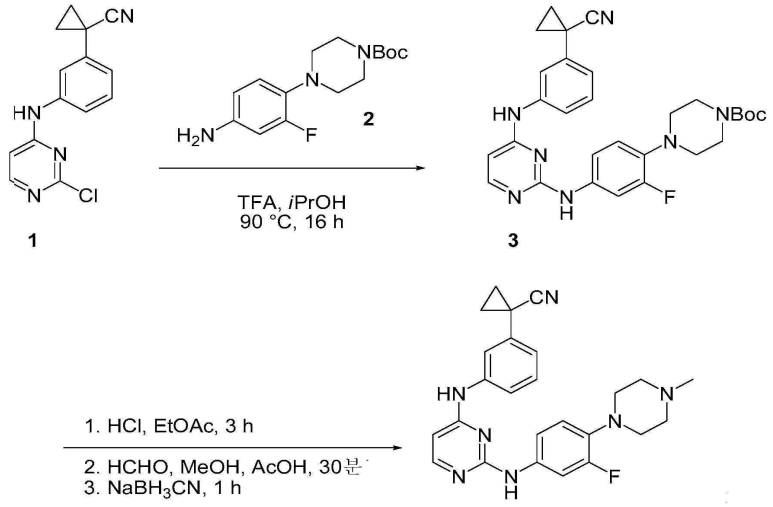
[0304] 1-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)사이클로프로판카보니트릴(화합물 8)의 제조

[0305]



[0306] 표제 화합물은 반응식 8에 나타낸 절차에 따라 합성했다.

[0307] [반응식 8]

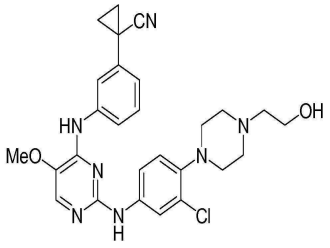


[0308] 화합물 **8**

[0309] iPrOH(10mL) 중의 반응식 8의 화합물 1(50.0mg, 0.185mmol), 반응식 8의 화합물 2(54.6mg, 0.185mmol) 및 TFA(0.5mL)의 혼합물을 16시간 동안 90℃로 가열했다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 용매를 감압하에 제거하여 조악한 반응식 8의 화합물 3(100mg)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용했다. MS [ESI, MH^+] = 530.0.

[0310] EtOAc(5mL) 중의 반응식 8의 화합물 3(100.0mg, 0.19mmol)의 용액에 EtOAc(10%, 5mL) 중의 HCl을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 MeOH(5mL)에 용해시키고, HCHO(5.7mg, 0.19mmol) 및 AcOH(0.05mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 그 시간 후 $NaBH_3CN$(15.7mg, 0.25mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 계속 교반시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 용매를 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 예비-HPLC로 정제하여 화합물 8(7.9mg, 18% 수율)을 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm: 8.30 (s, 2H), 7.95 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.23 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 1.68 - 1.64 (m, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 2H). MS [ESI, MH^+] = 444.2

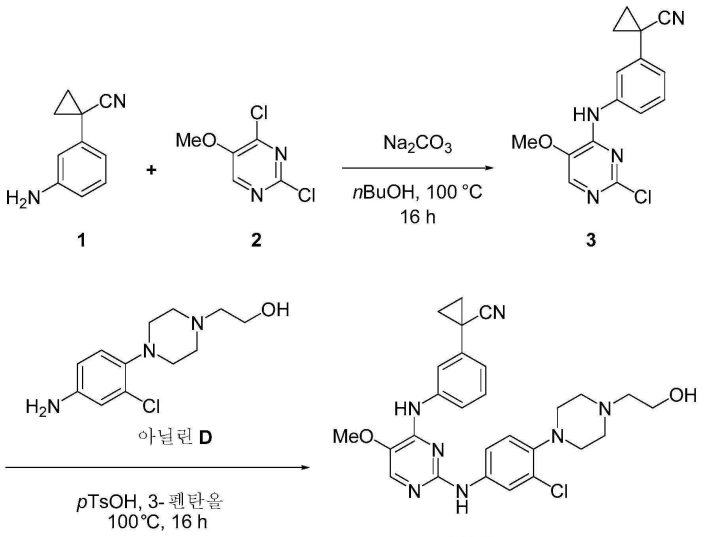
[0311] 1-(3-(2-(3-클로로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-메톡시피리미딘-4-일아미노)페닐)사이클로프로판카보니트릴(화합물 9)의 제조



[0312]

[0313] 표제 화합물은 반응식 9에 나타낸 절차에 따라 합성했다.

[0314] [반응식 9]

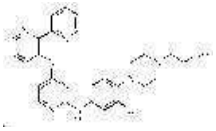


[0315]

[0316] nBuOH(10mL) 중의 반응식 9의 화합물 1(400mg, 2.53mmol), 반응식 9의 화합물 2(678mg, 3.79mmol) 및 Na_2CO_3(804mg, 7.59mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 9의 화합물 3(180mg, 27% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.63 (m, 1H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.56 (d, J= 8.0 Hz, 6H). MS [ESI, MH^+] = 301.05.

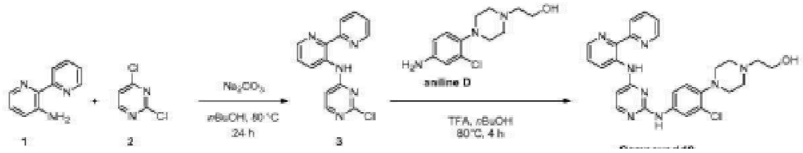
[0317] 3-펜탄올(10mL) 중의 반응식 9의 화합물 3(180mg, 0.59mmol), 아닐린 D(183mg, 0.72mmol) 및 pTsOH(100mg, 0.59mmol)의 혼합물을 16시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 9(100mg, 32% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 7.54 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 4.41 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.58 - 1.30 (m, 2H). MS [ESI, MH^+] = 520.12.

[0318] 2-(4-(4-(4-(2,2'-바이피리딘-3-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-클로로페닐)피페라진-1-일)에탄올(화합물 10)의 제조

[0319] 

[0320] 표제 화합물은 반응식 10에 나타낸 절차에 따라 합성했다. 2,2'-바이피리딘-3-아민(반응식 10의 화합물 1)의 제조는 이하 반응식 11에 기재된다.

[0321] [반응식 10]

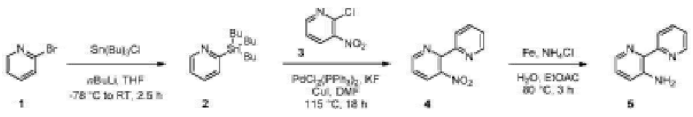
[0322] 

[0324] nBuOH(5mL) 중의 반응식 10의 화합물 1(400mg, 2.33mmol), 반응식 10의 화합물 2(410mg, 2.80mmol) 및 Na_2CO_3(500mg, 4.68mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 24시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 80/20으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 10의 화합물 3(320mg, 48% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.16 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.13 (d, J= 5.9 Hz, 1H). MS [ESI, MH^+] = 284.07.

[0325] nBuOH(5mL) 중의 반응식 10의 화합물 3(150mg, 0.53mmol), 아닐린 D(148mg, 0.58mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 10(50mg, 19% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 12.88 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88 - 8.73 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.95 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.61- 7.38 (m, 3H), 7.11 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.47 (d, J= 9.4 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 503.10.

[0326] 2,2'-바이피리딘-3-아민(반응식 10의 화합물 1)은 반응식 11에 나타낸 바와 같이 합성했다.

[0327] [반응식 11]

[0328] 

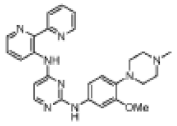
[0329] nBuLi(헥산 중 1.6M, 7.9mL, 12.7mmol)를 무수 THF(20mL) 중의 반응식 11의 화합물 1(2.00g, 12.7mmol)의 차거운(-78℃) 용액에 첨가했다. 30분 교반 후, 트라이부틸주석 클로라이드(4.14g, 12.7mmol)를 적가하고, 생성되는 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 그 시간 후 이를 실온으로 가온시키고, 추가의 1시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl(20mL)로 급냉시키고, Et_2O(50mL)로 추출시킨 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 80/20으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 11의 화합물 2(3.20g, 68% 수율)를 갈색 액체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.16 -7.04 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.18 - 1.08 (m, 6H), 0.88 (t, J= 7.3 Hz, 9H). MS [ESI, MH^+] = 370.12.

[0330] $PdCl_2(PPh_3)_3$(27mg, 0.04mmol)을 무수 DMF(20mL) 중의 반응식 11의 화합물 2(1.56g, 4.23mmol), 반응식 11의 화합물 3(600mg, 3.84mmol) 및 CuI(7.3mg, 0.038mmol)의 교반된 탈기 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 밀봉된 튜브에서 18시간 동안 115℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물

을 실온으로 냉각시키고, 1N 수성 KF(6mL)로 급냉시키고, 30분 동안 교반시켰다. 고체를 셀라이트 패드 상에서 여과로 제거하고, Et_2O(20mL)를 세척했다. 여액을 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 50/50으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 11의 화합물 4(400mg, 52% 수율)를 갈색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCls): δ 8.84 (m, 1H), 8.70 - 8.52 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H). MS [ESI, MH^+] = 202.06.

[0331] 반응식 11의 화합물 4(400mg, 1.99mmol), Fe(445mg, 7.96mmol) 및 NH_4Cl(1.06g, 19.90mmol)을 EtOAc/물(20mL, 1/1)에 용해시키고, 80℃에서 3시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 고체를 EtOAc(20mL)로 세척하고, 여액을 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 0/100으로 증가하는 100/0 석유 에테르/EtOAc로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 11의 화합물 5(260mg, 77% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.44 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.15 (m, 2H). MS [ESI, MH^+] = 172.08.

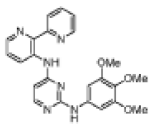
[0332] N^4-(2,2'-바이피리딘-3-일)-N^2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민(화합물 11)의 제조

[0333] 

[0334] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여 화합물 10과 유사한 방식으로 합성했다.

[0335] nBuOH(5mL) 중의 반응식 10의 화합물 3(150mg, 0.543mmol), 아닐린 B(160mg, 0.630mmol) 및 TFA(1.5mL)의 혼합물을 12시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 11(60mg, 24% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 12.87 (s, 1H), 9.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J= 8.8Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 470.25.

[0336] N^4-(2,2'-바이피리딘-3-일)-N^2-(3,4,5-트리메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민(화합물 12)의 제조

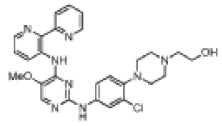
[0337] 

[0338] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 3,4,5-트리메톡시아닐린을 사용하여 화합물 10과 유사한 방식으로 합성했다.

[0339] nBuOH(5mL) 중의 반응식 10의 화합물 3(150mg, 0.53mmol), 3,4,5-트리메톡시아닐린(116mg, 0.630mmol) 및 TFA(1mL)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 12(50mg, 22% 수율)를 회백색

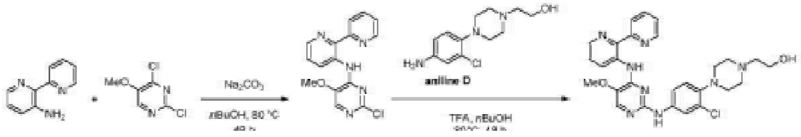
고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.91 (s, 1H), 9.25 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 8.79 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.49 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.63 (s, 3H). MS [ESI, MH$^+$] = 430.18.

[0340] 2-(4-(4-(4-(2,2'-바이피리딘-3-일아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일아미노)-2-클로로페닐)피페라진-1-일)에탄올(화합물 13)의 제조

[0341] 

[0342] 표제 화합물은 반응식 12에 나타낸 절차에 따라 합성했다.

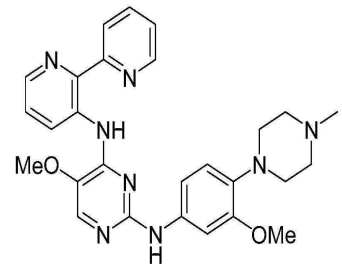
[0343] [반응식 12]

[0344] 

[0345] nBuOH(5mL) 중의 반응식 12의 화합물 1(400mg, 2.33mmol), 반응식 12의 화합물 2(502mg, 2.80mmol) 및 Na_2CO_3(493mg, 4.66mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 48시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 80/20으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 12의 화합물 3(200mg, 27% 수율)을 갈색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.95 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H). MS [ESI, MH$^+$] = 314.08.

[0346] nBuOH(5mL) 중의 반응식 12의 화합물 3(200mg, 0.63mmol), 아닐린 D(178mg, 0.70mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을 48시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 100/0 CH_2Cl_2/MeOH로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 13(100mg, 30% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.48 (s, 1H), 9.48 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 - 8.65 (m, 1H), 8.70 - 8.48 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.99 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.10 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J= 4.5 Hz, 4H), 2.56 (d, J= 15.6 Hz, 4H), 2.45 (t, J= 6.3 Hz, 2H). MS [ESI, MH$^+$] = 533.21.

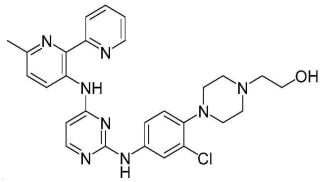
[0347] N^4-([2,2'-바이피리딘]-3-일)-5-메톡시-N^2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민(화합물 14)의 제조

[0348] 

[0349] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 아닐린 B를 사용하여 화합물 13과 유사한 방식으로 합성했다.

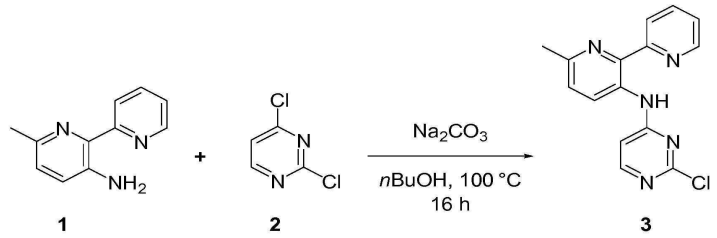
[0350] nBuOH(5mL) 중의 반응식 12의 화합물 3(130mg, 0.41mmol), 아닐린 B(125mg, 0.49mmol) 및 TFA(1.5mL)의 혼합물을 12시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH = 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14(40mg, 20% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.45 (s, 1H), 9.61-9.47 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.60 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.81 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.22 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 499.13.

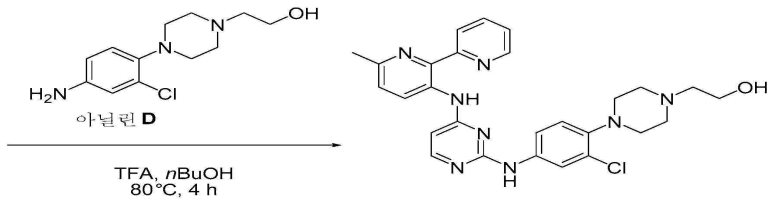
[0351] 2-(4-(2-클로로-4-(4-(6-메틸-2,2'-바이피리딘-3-일아미노)피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄올(화합물 15)의 제조

[0352] 

[0353] 표제 화합물은 반응식 13에 나타낸 절차에 따라 합성했다. 6-메틸-2,2'-바이피리딘-3-아민(반응식 13의 화합물 1)의 제조는 이하 기재된다.

[0354] [반응식 13]

[0355] 



[0356]

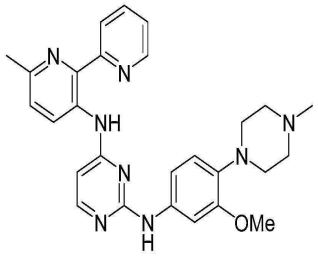
[0357] nBuOH(10mL) 중의 반응식 13의 화합물 1(400mg, 2.18mmol), 반응식 13의 화합물 2(488mg, 3.27mmol) 및 Na_2CO_3(462mg, 4.36mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 13의 화합물 3(230mg, 35% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 12.88 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.69 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 298.08.

[0358] nBuOH(5mL) 중의 반응식 13의 화합물 3(200mg, 0.67mmol), 아닐린 D(188mg, 0.74mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을

4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 화합물 15(50mg, 15% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.62 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.97 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.32 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 3.54 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.56 (d, J= 16.1 Hz, 7H), 2.46 (t, J= 9.0 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 517.08.

[0359] 6-메틸-2,2'-바이피리딘-3-아민(반응식 13의 화합물 1)을 제2 단계에서 2-클로로-6-메틸-3-니트로피리딘을 사용하여 반응식 11의 화합물 5과 유사한 방식으로 합성하고, 갈색 고체(700mg, 반응식 11의 화합물 2로부터 2단계에 걸쳐 32% 수율)로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 - 8.66 (m, 1H), 8.65 -8.55 (m, 1H), 8.44 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.92 -7.86 (m, 1H), 7.47 (m , 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.01 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 186.09.

[0360] N^2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N^4-(6-메틸-2,2'-바이피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민(화합물 16)의 제조

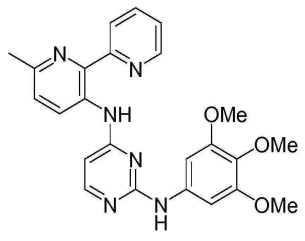


[0361]

[0362] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 아닐린 B를 사용하여 화합물 15와 유사한 방식으로 합성했다.

[0363] nBuOH(5mL) 중의 반응식 13의 화합물 3(90mg, 0.30mmol), 아닐린 B(114mg, 0.45mmol) 및 TFA(1mL)의 혼합물을 12시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 16(35mg, 24% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.96 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.63 (m, 1H), 8.51 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.56 (d, J= 8.0 Hz, 6H). MS [ESI, MH^+] = 482.01.

[0364] N^4-(6-메틸-2,2'-바이피리딘-3-일)-N^2-(3,4,5-트리메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민(화합물 17)의 제조



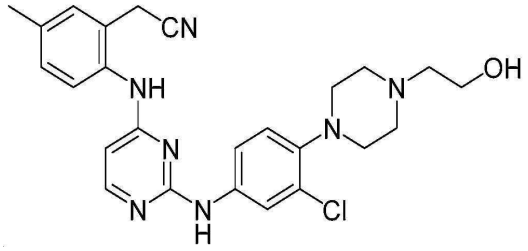
[0365]

[0366] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 3,4,5-트리메톡시아닐린을 사용하여 화합물 15와 유사한 방식으로 합성했

다.

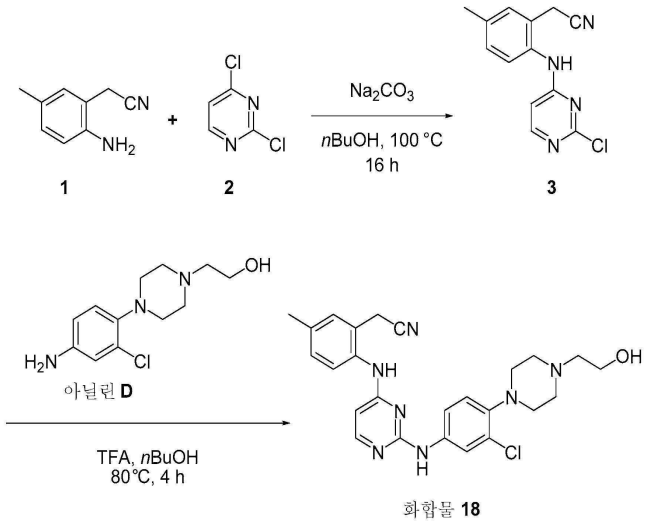
[0367] nBuOH(5mL) 중의 반응식 13의 화합물 3(90mg, 0.30mmol), 3,4,5-트리메톡시아닐린(55mg, 0.30mmol) 및 TFA(1mL)의 혼합물을 6시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 17(24mg, 19% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.67 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.07 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.81- 8.68 (m, 1H), 8.56 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 1H), 7.26 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.44 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 445.12.

[0368] 2-(2-(2-(3-클로로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-5-메틸페닐)아세토니트릴(화합물 18)의 제조

[0369] 

[0370] 표제 화합물은 반응식 14에 나타낸 절차에 따라 합성했다. 2-(2-아미노-5-메틸페닐)아세토니트릴(반응식 14의 화합물 1)의 제조는 이하 반응식 15에 기재된다.

[0371] [반응식 14]



[0372]

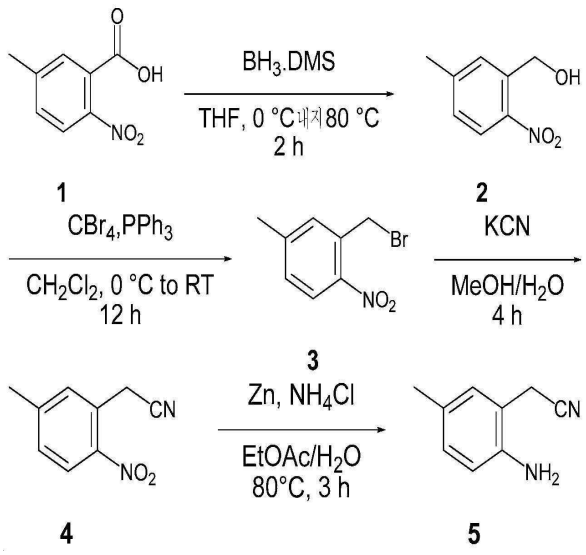
[0373] nBuOH(10mL) 중의 반응식 14의 화합물 1(420mg, 2.87mmol), 반응식 14의 화합물 2(640mg, 4.31mmol) 및 Na_2CO_3(608mg, 5.74mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 48시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 14의 화합물 3(200mg, 27% 수율)을 갈색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 9.62 (s, 1H), 8.10 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.00 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 259.07

[0374] nBuOH(8mL) 중의 반응식 14의 화합물 3(180mg, 0.69mmol), 아닐린 D(195mg, 0.76mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을

6시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 예비-HPLC로 정제하여 화합물 18(50mg, 15% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.50 -7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 (d, J= 5.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 478.10.

[0375] 2-(2-아미노-5-메틸페닐)아세토니트릴(반응식 14의 화합물 1)을 반응식 15에 나타낸 바와 같이 합성했다.

[0376] [반응식 15]



[0377]

[0378] 무수 THF(20mL) 중의 반응식 15의 화합물 1(5.0g, 27.6mmol)의 차거운(0℃) 교반 용액에 BH_3.DMS(THF 중의 1M, 110mL, 110.0mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 빙수(30mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 50mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 30/70으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 15의 화합물 2(3.5g, 76% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.14 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 168.06.

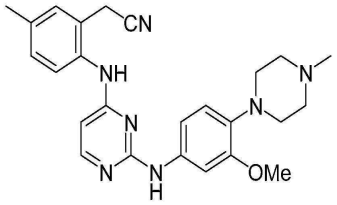
[0379] 무수 CH_2Cl_2(10mL) 중의 반응식 15의 화합물 2(1.0g, 5.98mmol)의 차거운(0℃) 교반 용액에 PPh_3(2.5g, 9.76mmol) 및 CBr_4(3.2g, 9.76mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 16의 화합물 3(900mg, 69% 수율)을 갈색 액체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 229.98.

[0380] MeOH/물(8mL, 3/1) 중의 반응식 15의 화합물 3(900mg, 3.9mmol)의 용액에 KCN(330mg, 5.1mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(30mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 40/60으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 15의 화합물 4(350mg, 51% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 1H), 7.41- 7.30 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 177.06.

[0381] EtOAc/H_2O(10mL, 1/1) 중의 반응식 15의 화합물 4(350mg, 1.98mmol), Zn 분진(297mg, 4.54mmol) 및 NH_4Cl(607g, 11.36mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 고체를 EtOAc로 세척했다. 여액을 감압하에 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 15의 화합물 5(220mg, 76% 수율)를 갈색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 5 6.91 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 147.09.

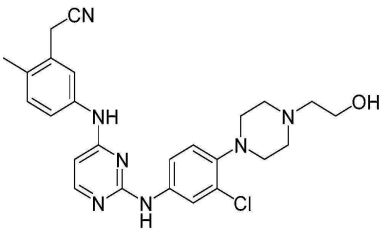
[0382] 2-(2-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-5-메틸페닐)아세토니트릴(화합물 19)의 제조

[0383] 

[0384] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 아닐린 B를 사용하여 화합물 18과 유사한 방식으로 합성했다.

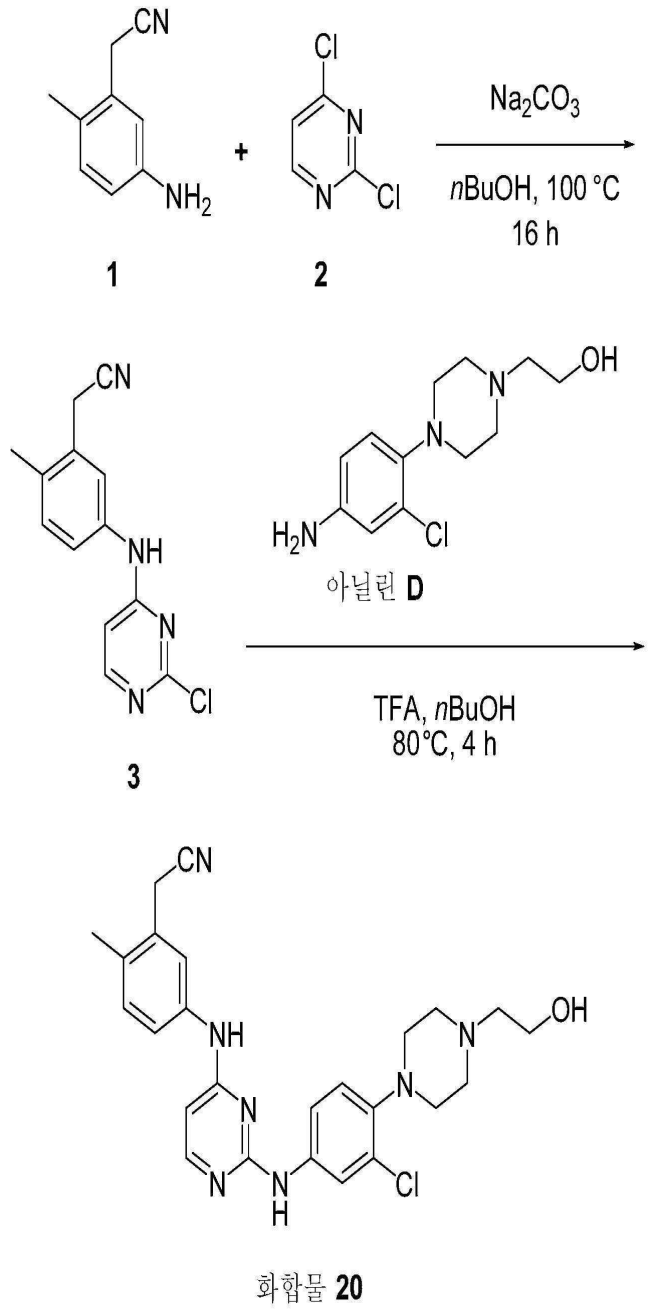
[0385] nBuOH(5mL) 중의 반응식 14의 화합물 3(170mg, 0.65mmol), 아닐린 B(125mg, 0.78mmol) 및 TFA(1mL)의 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 19(25mg, 9% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (dd, J= 8.2, 1.8 Hz, 3H), 6.98 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.80 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 444.12.

[0386] 2-(2-(2-(3-클로로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-5-메틸페닐)아세토니트릴(화합물 20)의 제조

[0387] 

[0388] 표제 화합물은 반응식 16에 나타낸 절차에 따라 합성했다. 2-(5-아미노-2-메틸페닐)아세토니트릴(반응식 16의 화합물 1)의 제조는 이하 기재된다.

[0389] [반응식 16]



화합물 **20**

[0390]

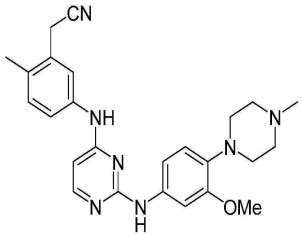
[0391] nBuOH(5mL) 중의 반응식 16의 화합물 1(700mg, 4.79mmol), 반응식 16의 화합물 2(851mg, 5.75mmol) 및 Na_2CO_3(952mg, 8.98mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 48시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 70/30으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 16의 화합물 3(350mg, 47% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.06 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 259.07.

[0392] nBuOH(10mL) 중의 반응식 16의 화합물 3(200mg, 0.77mmol), 아닐린 D(237mg, 0.93mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)

로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 20(66mg, 18% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 9.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 478.12.

[0393] 2-(5-아미노-2-메틸페닐)아세토니트릴(반응식 16의 화합물 1)은 제1 단계에서 2-메틸-5-니트로벤조산을 사용하여 반응식 15의 화합물 5와 유사하게 합성하고, 갈색 고체(700mg, 4단계에 걸쳐 25% 수율)로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 147.05.

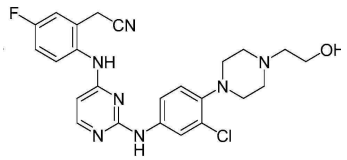
[0394] 2-(5-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-2-메틸페닐)아세토니트릴(화합물 21)의 제조

[0395] 

[0396] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 아닐린 B를 사용하여 화합물 20과 동일한 방식으로 합성했다.

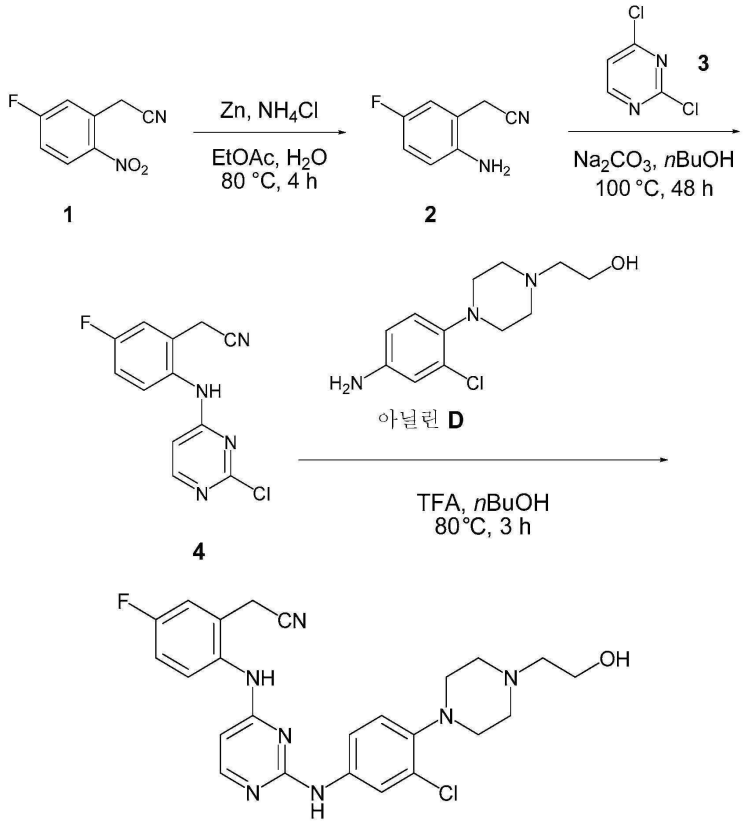
[0397] nBuOH(5mL) 중의 반응식 15의 화합물 3(150mg, 0.58mmol), 아닐린 B(160mg, 0.63mmol) 및 TFA(1mL)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 21(20mg, 8% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.21- 7.15 (m, 2H), 7.08 (dd, J= 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.10 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 444.12.

[0398] 2-(2-(2-(3-클로로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-5-플루오로페닐)아세토니트릴(화합물 22)의 제조

[0399] 

[0400] 표제 화합물은 반응식 17에 나타낸 절차에 따라 합성했다.

[0401] [반응식 17]



[0402]

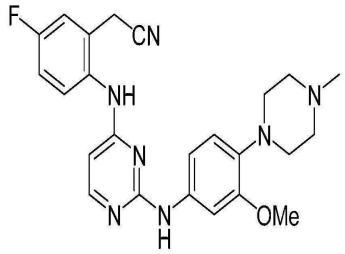
[0403] EtOAc/H_2O(20mL, 1/1) 중의 반응식 17의 화합물 1(0.80g, 4.45mmol), Zn 분진(1.12g, 17.77mmol) 및 NH_4Cl(2.40g, 44.5mmol)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 고체를 EtOAc로 세척했다. 여액을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 반응식 17의 화합물 2(0.50g, 72% 수율)을 갈색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 7.00 - 6.86 (m, 2H), 6.68 (m Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (s, 2H). MS [ESI, MH^+] = 151.02.

[0404] nBuOH(5mL) 중의 반응식 17의 화합물 2(500mg, 3.34mmol), 반응식 17의 화합물 3(740mg, 5.00mmol) 및 Na_2CO_3(708mg, 6.68mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 48시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 50/50으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 반응식 17의 화합물 4(280mg, 32% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.81- 6.72 (m, 1H), 6.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H). MS [ESI, MH^+] = 263.04.

[0405] nBuOH(5mL) 중의 반응식 17의 화합물 4(200mg, 0.76mmol), 아닐린 D(213mg, 0.85mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 22(45mg, 12% 수율)를 담황색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-de): δ 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.41 (d,

J= 6.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.52 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.44 (d, J= 5.9 Hz, 2H). MS [ESI, MH^+] = 482.03.

[0406] 2-(5-플루오로-2-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)아세토니트릴(화합물 23)

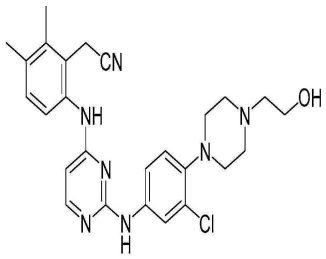


[0407]

[0408] 표제 화합물은 최종 커플링 단계에서 아닐린 B를 사용하여 화합물 22와 유사한 방식으로 합성했다.

[0409] nBuOH(5mL) 중의 반응식 17의 화합물 4(200mg, 0.76mmol), 아닐린 B(229mg, 0.91mmol) 및 TFA(2mL)의 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 23(60mg, 17% 수율)을 담황색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J= 2.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J= 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.81 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.40 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 448.02.

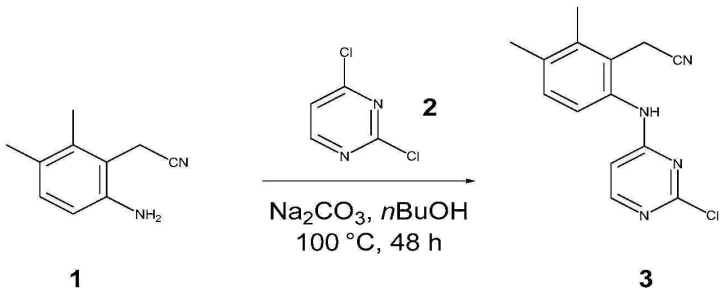
[0410] 2-(6-(2-(3-클로로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-2,3-다이메틸페닐)아세토니트릴(화합물 24)의 제조



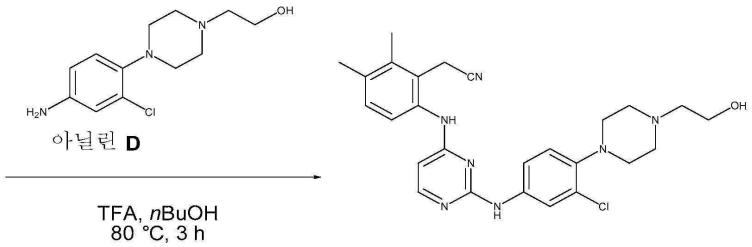
[0411]

[0412] 표제 화합물은 반응식 18에 나타낸 절차에 따라 합성했다. 2-(6-아미노-2,3-다이메틸페닐)아세토니트릴(반응식 18의 화합물 1)의 제조는 이하 반응식 19에 기재된다.

[0413] [반응식 19]



[0414]



화합물 **24**

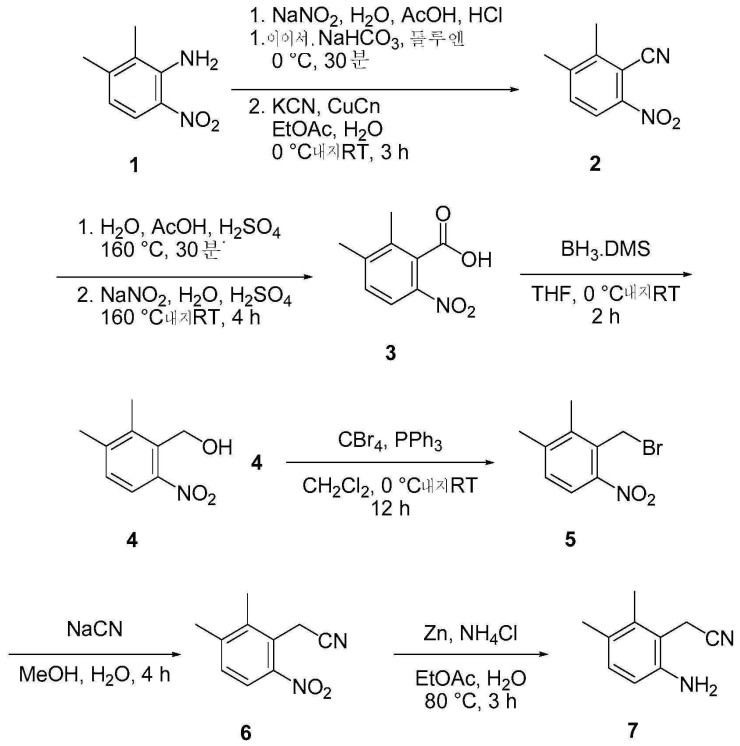
[0415]

[0416] nBuOH(10mL) 중의 반응식 18의 화합물 1(500mg, 3.12mmol), 반응식 18의 화합물 2(925mg, 6.25mmol) 및 Na_2CO_3(662mg, 6.25mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 100℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 50/50으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 18의 화합물 3(200mg, 24% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCls): δ 8.07 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.48 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 273.01.

[0417] nBuOH(5mL) 중의 반응식 18의 화합물 3(150mg, 0.55mmol), 아닐린 D(168mg, 0.66mmol) 및 TFA(1mL)를 3시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(pH 8)로 중화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 중성 알루미나 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 24(25mg, 9% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$): δ 7.99 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m,1H), 7.18 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (d, J= 8.80 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1H), 6.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.64 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 492.10.

[0418] 2-(6-아미노-2,3-다이메틸페닐)아세토니트릴(반응식 18의 화합물 1)은 반응식 19에 나타낸 바와 같이 합성했다.

[0419] [반응식 19]



[0420]

[0421] 물(30mL) 중의 $NaNO_2$(4.98g, 72.28mmol)를 AcOH(25mL) 및 6N HCl(30mL) 중의 반응식 19의 화합물 1(10.00g, 60.24mmol)의 용액에 적가한 다음, $NaHCO_3$(30.00g, 35.71mmol) 및 톨루엔(25mL)을 적가하고, 생성되는 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반했다. 이어서, 이 용액을 0℃에서 EtOAc(50mL) 및 물(70mL) 중의 KCN(31.30g, 481.90mmol) 및 CuCN(11.79g, 132.50mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 실온으로 서서히 가온시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 EtOAc(60mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리시키고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 19의 화합물 2(6.60g, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 177.06.

[0422] 물(60mL) 중의 반응식 19의 화합물 2(6.60g, 37.5mmol), AcOH(60mL) 및 H_2SO_4(60mL)의 용액을 6시간 동안 160℃에서 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 빙수(30mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 100mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 25% 수성 H_2SO_4에 용해시키고, 160℃로 가열했다. 물(30mL) 중의 $NaNO_2$(3.98g, 56.7mmol)를 이 용액에 적가하고, 이를 4시간 동안 실온으로 냉각시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 빙수(30mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 100mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 90/10으로 증가하는 CH_2Cl_2/MeOH 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 19의 화합물 3(3.00g, 55% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.67 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS [ESI, $(M-H)^-$] = 194.07.

[0423] 무수 THF(30mL) 중의 반응식 19의 화합물 3(3.0g, 15.38mmol)의 차거운(0℃) 교반 용액에 BH_3.DMS(THF 중 2M, 30.7mL, 61.53mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 빙수(30mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 50mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(20mL)로 세척한 후, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 30/70으로 증가하는 석유 에

테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 19의 화합물 4(2.5g, 89% 수율)를 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.18 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J= 3.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 182.05.

[0424] 무수 CH_2C1_2(25mL) 중의 반응식 19의 화합물 4(2.5g, 13.81mmol)의 차거운(0℃) 교반 용액에 PPh_3(7.2g, 27.62mmol) 및 CBr_4(9.2g, 27.62mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 19의 화합물 5(2.3g, 67% 수율)를 갈색 액체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 243.96.

[0425] MeOH(20mL) 및 물(6mL) 중의 반응식 19의 화합물 5(2.30g, 9.23mmol)의 용액에 NaCN(0.59g, 12.00mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, EtOAc(30mL)로 추출시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 40/60으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 19의 화합물 6(1.10g, 64% 수율)을 회백색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.43 (d, J = 1.9 Hz, 6H). MS [ESI, MH^+] = 191.08.

[0426] EtOAc/H_20(20mL, 1/1) 중의 반응식 19의 화합물 6(1.10g, 5.78mmol), Zn 분진(1.51g, 23.15mmol) 및 NH_4C1(3.09g, 57.8mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열했다. TLC가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 통과시키고, 고체를 EtOAc로 세척했다. 여액을 감압하에 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 (점차 60/40으로 증가하는 석유 에테르/EtOAc 100/0으로 용출시키는) 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 반응식 19의 화합물 7(0.60mg, 65% 수율)을 황색 고체로서 수득했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS [ESI, MH^+] = 161.10.

[0427] 화학식 I(또는 화학식 II)의 다른 화합물은 상기한 바와 유사한 방식으로 제조한다.

[0429] 실시예 2

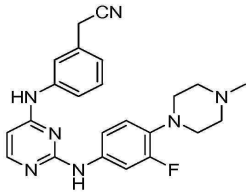
[0430] 화합물의 시험

[0431] 화합물의 억제 효과를 측정하는 생화학적 검정은 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)(위스콘신주, 메디슨)의 약물 발견 및 개발 서비스에 의해 수행했다. JAK2 키나제 검정은 Z'-LYTE® 테크롤로지를 사용하여 수행한 반면, ALK2 억제는 란타스크린(LanthaScreen®) 결합 검정을 사용하여 시험했다. 결과는 상기 표 1에 제시된다.

[0432] 본 발명의 예시적 화합물로 처리된 HEPG2 세포의 헵시딘 발현을 시험했다. 결과는 도 1 내지 3에 나타낸다. 참조: PNAS에서 vol 103no27 10289-10293은 HepG2 세포에서, BMP2가 100ng/μL에서 IL-6, BMP4 및 BMP9보다 더 높은 헵시딘을 유도한다는 것을 나타내고 있다. BMP2 및 BMP4는 ALK2, ALK3 및 ALK6에 결합한다. 기준 헵시딘 발현에 영향을 미치는 화합물의 능력을 관찰하기 위해, HEPG2(간세포암) 세포는 6시간 동안 화합물로 처리한 다음, 헵시딘 발현에 대해 실시간 RT-PCR(β-액틴의 수준으로 정규화됨)로 검정했다. 헵시딘 발현은 용량 의존 방식으로 감소되었다. 헵시딘 발현은 3μM 농도의 화합물 12에서 90%까지 억제되었다. 제2의 접근법은 BMP2에 의해 야기된 헵시딘 발현을 억제하는 화합물의 능력을 평가했다. BMP2는 결합하여 ALK2를 활성화시킴으로써 헵시딘 발현을 유도한다. HEPG2 세포를 화합물에 이어, 100ng/μL에서 BMP2로 처리했다. BMP2 첨가는 헵시딘이

20배 초과로 증가되도록 했다. 대조적으로, 화합물 7 처리된 세포는 0.3μM에서 처리될 경우, 유도에서 50% 감소를 생성했다. 도 3에 나타낸 바와 같이, BMP2 신호전달을 차단하는 능력은 용량 의존적이다.

[0433] 화합물 4 및 12로 처리된 마우스에서 헵시딘 발현은 화합물 A로 처리된 마우스에서 헵시딘 발현과 비교했다. 이 실험에서, 마우스는 시험 화합물의 단일 용량을 사용하여 경구 처리했다. 6시간 후, 간을 안락사된 동물로부터 제거하고, RNA를 추출시켰다. 렙시딘 mRNA 수준은 상기한 바와 같은 실시간 RT-PCR로 측정했다. 도 4에 도시된 바와 같이, 화합물 4 및 12는 시험된 용량(250mg/kg)에서 화합물 A보다 더 큰 정도로 헵시딘 발현을 억제한다.



[0434] 화합물 **A**

[0435] 상기 연구와 유사하게, 화합물 4 및 12를 LPS-유도 마우스 모델에서 평가했다. LPS는 일반적으로 연관된 빈혈을 사용하는 사이토킨 구동 면역 반응을 도출하기 위해 동물 연구에 사용된다. 이 실험에서, 화합물 4 또는 12는 250mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여 후 1mg/kg의 LPS를 복강내 투여했다. 6시간 후, 헵시딘 발현은 상기한 바와 같이 RT-PCR로 분석했다. 결과는 도 5에 제시된다.

[0436] 250mg/kg 이하의 용량 수준에서 화합물 4 및 12의 생체내 활성을 측정하기 위해, 마우스는 75, 150 또는 300mg/kg에서 시험 화합물의 단일 용량으로 처리했다. 다시 간 헵시딘 수준을 상기한 바와 같이 측정했다. 도 6은 화합물 4 및 12에 대해 마우스 모델에서 용량 반응 연구의 결과를 도시한다.

[0437] 헵시딘 수준을 저하시키는 것 이외에, 이들 화합물은 또한 생체내 사이토킨 수준을 조절하는데 있어 유망한 활성을 보여 주었다. LPS는 다시 사이토킨 반응을 유도하기 위해 사용되었고, 시험 화합물은, 유도된 사이토킨 반응이 화합물 4 또는 12에 의한 처리로 반전될 수 있거나 예방될 수 있는지를 결정하기 위해 평가했다. 몇몇 사이토킨이 이 연구에 포함되었고, 도 7은 화합물 4 및 12 및 화합물 A에 의한 IL-5 사이토킨(예로서)의 조절을 비교한다. 약물동태학적 프로파일은 또한 IV 및 PO 투여 둘 다를 사용하여 화합물 4에 대해 수행했다. 결과는 표 2에 표로 만들었다. 데이터는, 생체이용성이 화합물 4의 염 형태를 사용함으로써 증가될 수 있음을 입증한다. 화합물 4의 약물동태학적 특성은 암컷 랫트에서 측정했다. 도 8은 I.V. 및 경구 투여된 랫트 둘 다에 대해 소정의 시간에 혈장 수준 및 경구 투여된 화합물의 약물동태학적 파라미터를 나타낸다(그래프는 3개의 평균을 나타낸다). 데이터는 화합물 4의 혈장 농도 수준이 심지어 24시간 후에도 높게 유지된다는 것을 나타낸다.

[0438] [표 2]

[0439] 화합물 4의 약물동태학적 프로파일

파라미터	t1/2	Tmax	Cmax	AUC 0-inf	F
단위	(h)	(h)	(ng/mL)	(ng/mL*h)	(%IV)
IV	9.2	0.0	996.2	1377.2	100.0
유리 염기	6.5	2.0	118.4	852.5	15.4
HCl	7.7	1.0	66.7	422.8	10.0
H2SO4	9.2	1.0	53.8	538.3	17.8
타르타르산	10.4	0.3	18.5	370.9	26.1
메실레이트	9.7	< 0.1	64.0	481.8	13.8
아세테이트	5.8	0.5	176.8	1200.1	24.7
말레에이트	8.5	8.0	34.2	484.8	12.1
옥살레이트	7.3	0.5	81.9	721.2	17.3
시트레이트	6.8	0.5	93.4	801.5	22.4

[0440]

[0441] 화합물 12 약물동태학적 특성은 암컷 랫트에서 정량화했다. 도 9는 IV 및 경구 투여된 랫트 둘 다를 위해 소정의 시점에서 혈장 수준(그래프는 3개의 평균을 나타낸다) 및 경구 투여된 화합물의 약물 동태학적 파라미터를

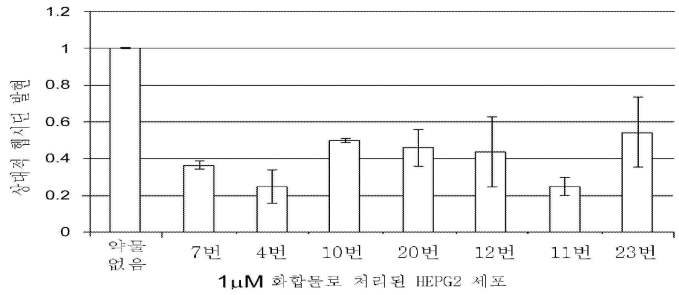
도시한다. 화합물 12의 화합물 수준은 경구 투여시 심지어 24시간에 혈장에서 높게 유지된다. 화합물 12의 경구 생체이용성은 95%에서 매우 양호하다.

[0442] 상기한 다양한 실시형태는 추가의 실시형태를 제공하기 위해 조합될 수 있다. 본원에서 참조되고/되거나 출원 데이터 시트에 나열된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 비-미국 특허 출원, 및 비-특허 공보는 전문에 본원에 참조로 도입된다. 실시형태의 양상은, 필요에 따라, 추가의 실시형태를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원, 및 공보의 개념을 사용하도록 변형시킬 수 있다.

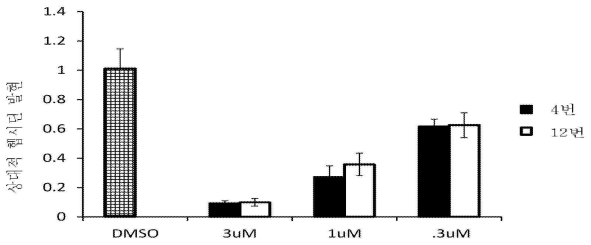
[0443] 이러한 변화 및 다른 변화가 상기 상세한 설명에 비추어 실시양태에 수행될 수 있다. 일반적으로, 다음 특허청구범위에서, 사용된 용어는 특허청구범위를 명세서 및 특허청구범위에 기재된 특정 실시형태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되고, 이러한 특허청구범위가 권리를 부여하는 등가물의 전체 범위와 함께 모든 가능한 실시형태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 특허청구범위는 개시에 의해 제한되지 않는다.

도면

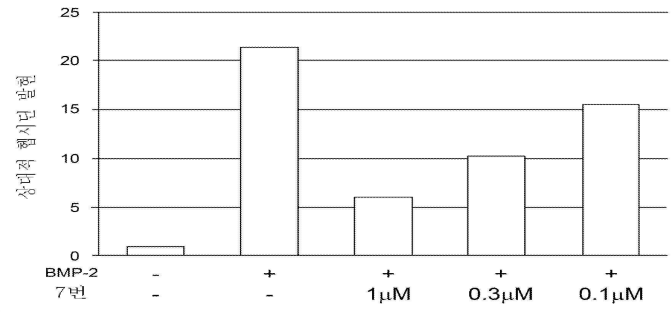
도면1



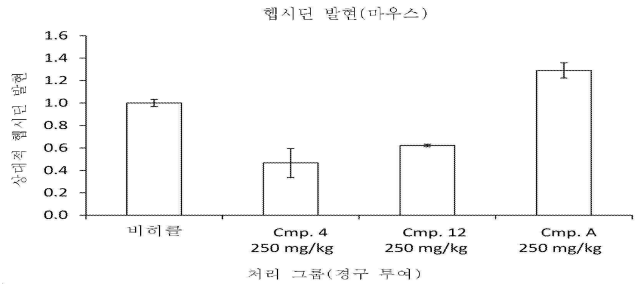
도면2



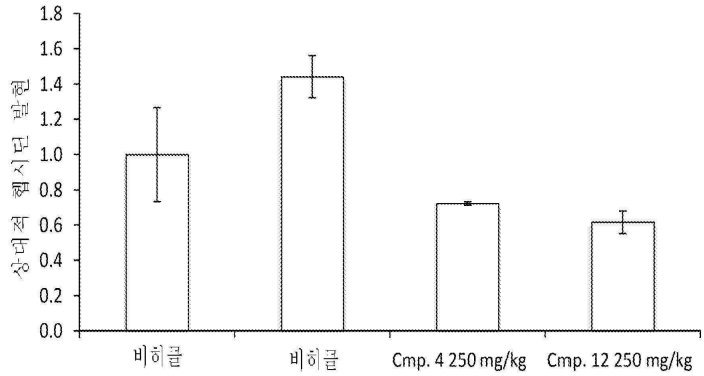
도면3



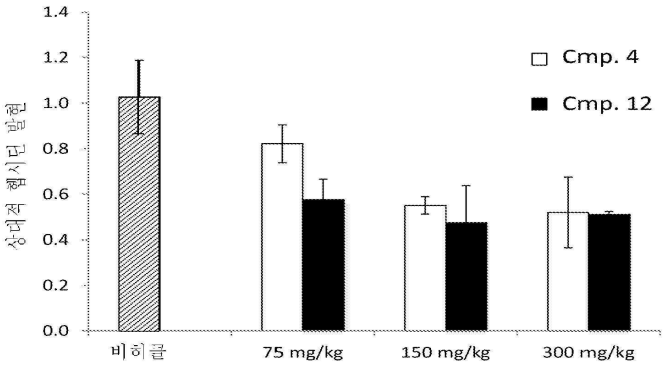
도면4



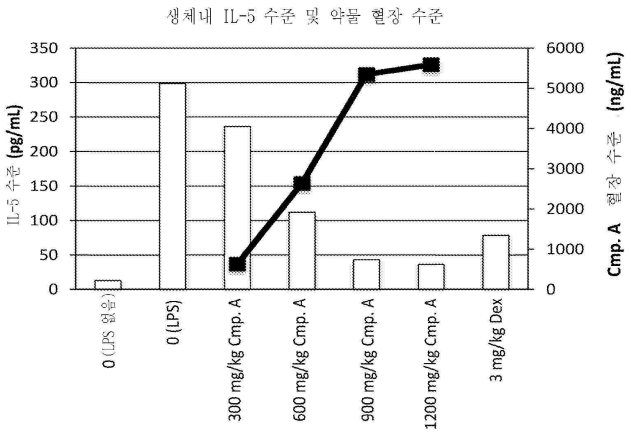
도면5



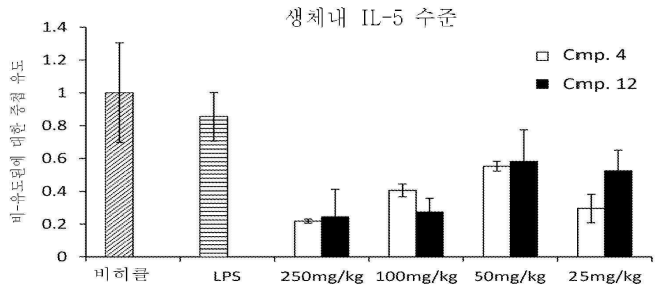
도면6



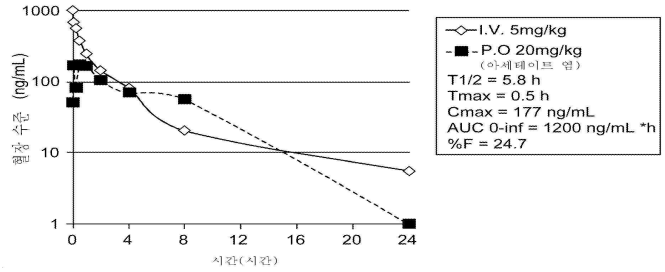
도면7a



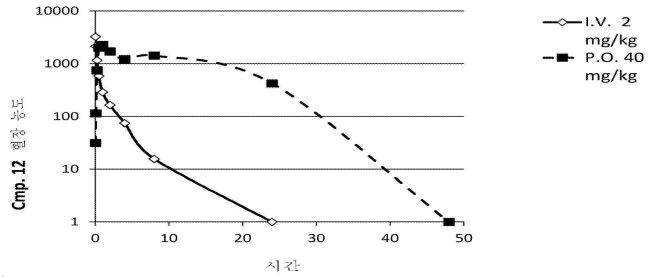
도면7b


생체내 IL-5 수준
Cmp. 4
Cmp. 12
비-유도된에 대한 증폭 유도
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
비히클
LPS
250mg/kg
100mg/kg
50mg/kg
25mg/kg

도면8


1000
100
10
1
혈장 수준 (ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
시간(시간)
I.V. 5mg/kg
P.O 20mg/kg
(아세테이트 염)
T1/2 = 5.8 h
Tmax = 0.5 h
Cmax = 177 ng/mL
AUC 0-inf = 1200 ng/mL *h
%F = 24.7

도면9


10000
1000
100
10
1
Cmp. 12 혈장 농도
0
10
20
30
40
50
시간
I.V. 2 mg/kg
P.O. 40 mg/kg