



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월20일  
(11) 등록번호 10-2445744  
(24) 등록일자 2022년09월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 471/04 (2022.08)  
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7005822
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월10일  
심사청구일자 2020년08월03일
- (85) 번역문제출일자 2017년02월28일
- (65) 공개번호 10-2017-0036095
- (43) 공개일자 2017년03월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/068349
- (87) 국제공개번호 WO 2016/023858  
국제공개일자 2016년02월18일
- (30) 우선권주장  
14180554.9 2014년08월11일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2013127729 A1
- (73) 특허권자  
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하  
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자  
라이저 올리히  
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173  
코포레이트 패이턴즈 베링거 인겔하임 게엠베하
- (74) 대리인  
특허법인한성

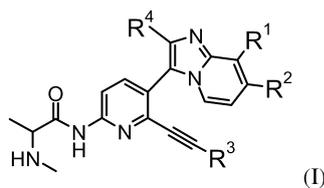
전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 SMAC 모방체로서의 6-알킬닐 피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 SMAC 모방체로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 6-알킬닐-피리딘, 이를 함유하는 약학적 조성물, 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환 및 암과 같은 관련 증상의 치료 및/또는 예방하기 위한 의약으로서 그의 용도에 관한 것이다:



상기 식에서, 그룹 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>4</sup>는 청구범위 및 명세서에 제시된 의미를 갖는다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4709* (2013.01)

*A61K 31/506* (2013.01)

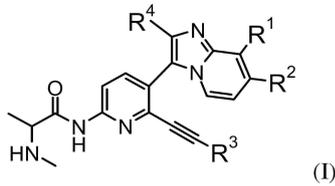
---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염:



상기 식에서,

$R^1$ 은 수소,  $-C_{1-3}$ 알킬 및 할로겐중에서 선택되고;

$R^2$ 은 수소,  $-C_{1-3}$ 알킬 및 할로겐중에서 선택되고;

$R^3$ 은 페닐 또는 9- 내지 14-원 헤테로아릴중에서 선택되고, 이들 그룹은 각각  $R^5$ 로 임의로 치환되거나, 또는

$R^3$ 은 5-6 원 헤테로사이클로알킬과 융합된 페닐 부분이고, 이들 그룹은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R^6$ 으로 임의로 치환되고;

$R^4$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-O-C_{1-3}$ 알킬로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

$R^5$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고;

$R^6$ 은 =O 또는  $-C_{1-3}$ 알킬이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 수소,  $-CH_3$  및 Cl 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 수소,  $-CH_3$  및 Cl 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 는 수소,  $-CH_3$  및 Cl 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

**청구항 5**

제1항에 있어서,  $R^4$ 가  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-O-C_{1-3}$ 알킬로 치환된 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염.

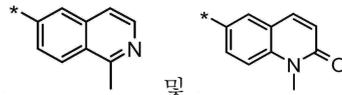
**청구항 6**

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 각각 독립적으로  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-O-C_{1-3}$ 알킬로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>가 각각 독립적으로 -CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>3</sub>으로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

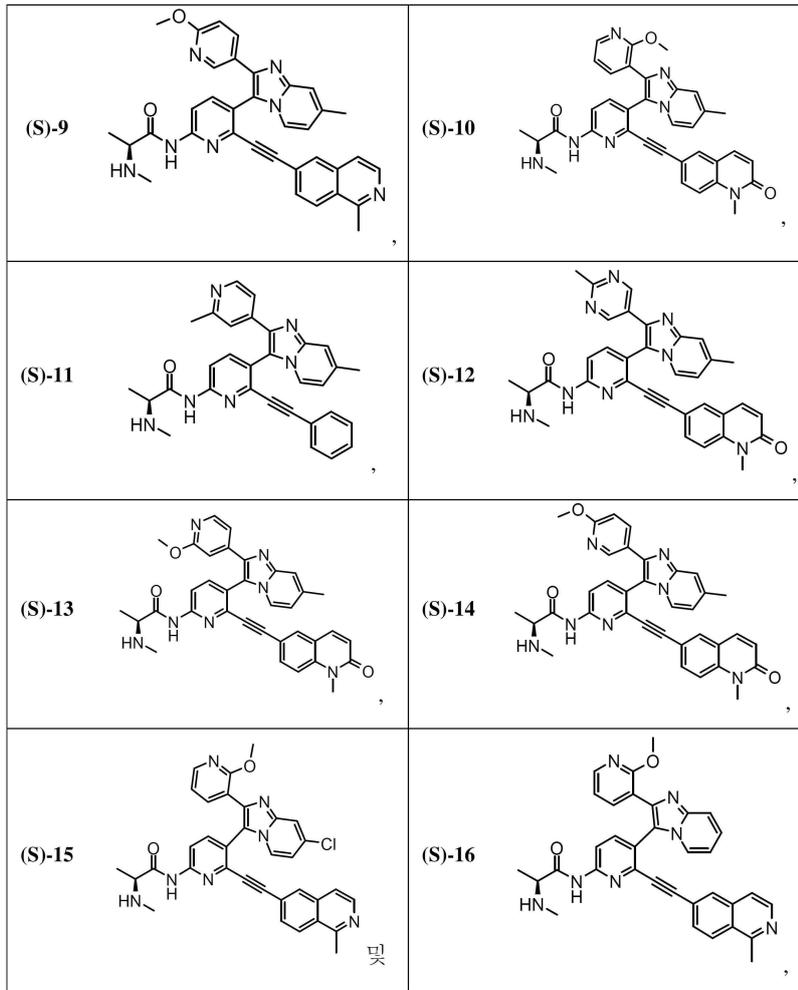


제1항에 있어서, R<sup>3</sup>이 페닐, 및 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

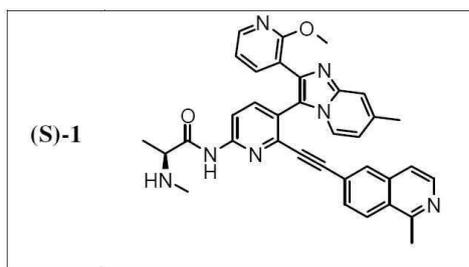
<p>(S)-1</p>	<p>(S)-2</p>
<p>(S)-3</p>	<p>(S)-4</p>
<p>(S)-5</p>	<p>(S)-6</p>
<p>(S)-7</p>	<p>(S)-8</p>



로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

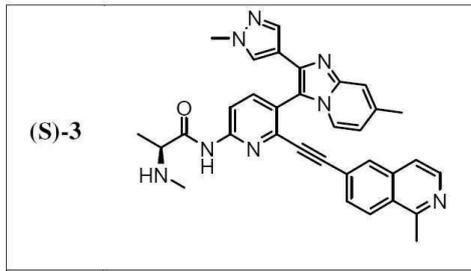
청구항 10

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



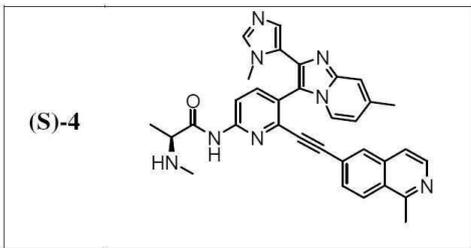
청구항 11

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



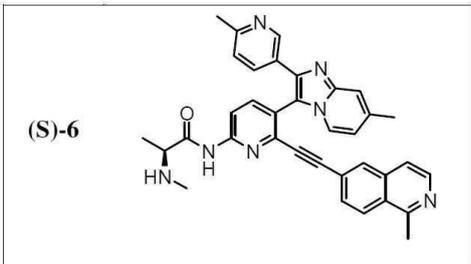
청구항 12

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



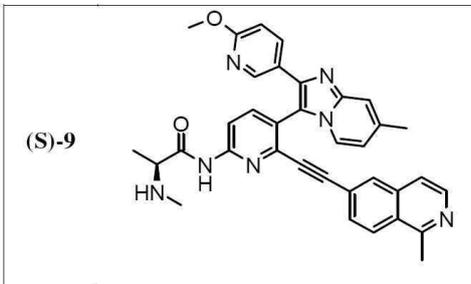
청구항 13

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



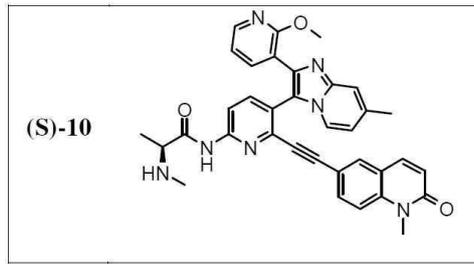
청구항 14

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



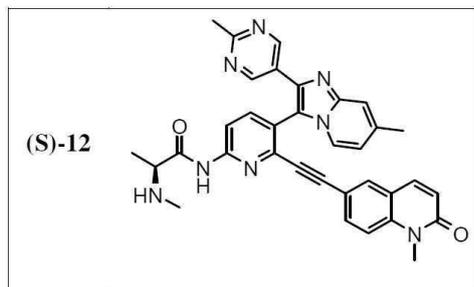
청구항 15

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



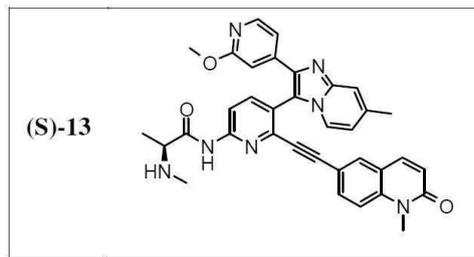
청구항 16

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



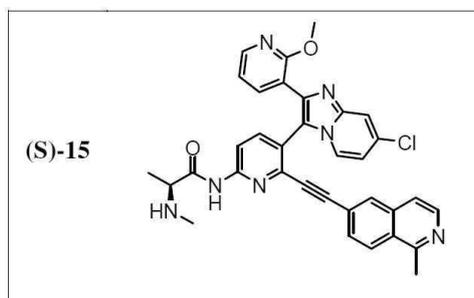
청구항 17

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



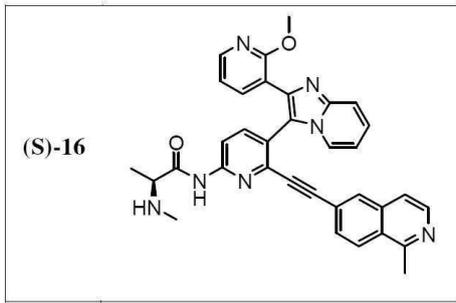
청구항 18

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



**청구항 19**

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 21**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 암 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 22**

활성 물질로서 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 임의로 통상적인 부형제 및/또는 담체와 함께 포함하는, 암 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약학 제제.

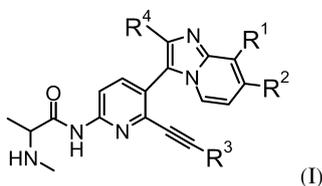
**청구항 23**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 유방 암중, 전립선 암중, 뇌 암중 또는 난소 암중, 비-소세포 폐암 중 (NSCLC), 흑색종, 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 림프성 백혈병 (CLL)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환 치료에 적합한 하기 화학식 (I)의 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 제제 및 의약으로서 그의 용도에 관한 것이다:



[0002]

[0003] 상기 식에서 그룹 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>4</sup>는 청구범위 및 명세서에 제시된 의미를 갖는다.

[0004] 본 발명의 화합물은 IAP 활성을 조절한다.

**배경 기술**

[0005] 예정된 세포사의 한 형태인 아포토시스는, 전형적으로 다세포 생물에서 건강한 조직의 정상적인 발달과 유지 중에 일어난다. 이는 염증 또는 괴사의 징후 없이 손상된 세포, 병에 걸린 세포 또는 발달 상 불필요한 세포의 제거로 이어지는 복잡한 과정이다. 따라서 아포토시스는 발달의 정상적인 현상, 정상적인 세포의 항상성 유지, 또

는 화학요법 및 방사선과 같은 자극의 결과로서 일어난다.

[0006] 고유적인 아포토시스 경로는 암 및 림프구증식성 증후군에서뿐 아니라 다발성 경화증 및 류마티스성 관절염과 같은 자가면역 질환에서 제어되지 않는 것으로 알려졌다. 또한, 바이러스 및 박테리아 감염의 발생 및 유지에 있어서 숙주 아포토시스 반응의 변경이 알려져 있다. 암 세포는 아포토시스를 극복하거나 피해갈 수 있는 능력을 얻어 저산소증, 내인성 사이토카인, 방사선 치료 및 화학요법과 같은 강력한 프로-아포토시스 신호에도 불구하고 부적절한 증식을 계속한다. 자가면역 질환에서, 발병 주요 세포는 정상적인 아포토시스 신호에 저항성이 될 수 있다. 저항은 항-아포토시스 경로의 활성화 또는 항-아포토시스 유전자 발현의 증가에 의한 아포토시스 기구의 변경을 비롯한 다수의 기전으로 야기될 수 있다. 따라서, 저항 기전을 압도함으로써 암 세포에서 아포토시스 유도 역치를 감소시키는 접근법이 유의적인 임상 유용성을 가질 수 있다.

[0007] 캐스파제는 아포토시스 시그널링에 키가 되는 주요 분자로서 제공될 수 있다. 캐스파제 (아스파테이트 특이적 프로테아제를 함유하는 시스템)는 강력한 프로테아제이며, 일단 활성화되면, 세포내에서부터 생 세포 단백질을 소화시킨다. 캐스파제는 고도의 활성 프로테아제이기 때문에, 이러한 단백질의 패밀리를 단단히 제어하는 것이 조기 세포사를 방지하는데 필수적이다. 일반적으로, 캐스파제는 주로 활성화를 위해 단백질 가수분해 과정을 필요로 하는 불활성 지모겐으로 합성된다. 이러한 단백질 가수분해 과정은 캐스파제가 조절되는 유일한 방식이다. 제2 조절 기전은 캐스파제에 결합하여 이를 저해하는 단백질 패밀리를 통해서이다.

[0008] 캐스파제를 저해하는 한 부류의 분자는 아포토시스 저해제 (IAP) (Deveraux et al., J Clin Immunol (1999), 19: 388-398)이다. IAP는 항-아포토시스 유전자로서 P35 단백질 기능을 대체할 수 있는 그의 능력으로 바클로바이러스에서 최초로 발견되었다 (Crook et al. (1993) J Virology 67, 2168-2174). 인간 IAP는 바클로바이러스 IAP 반복 (BIR) 도메인으로서 알려진 1 내지 3개의 동족 구조 도메인의 존재가 특징이다. 일부 IAP 패밀리는 또한 C-말단에서 링 (RING) 아연 핑거 도메인을 함유하여 그의 E3 리가제 기능을 통해 표적 단백질을 유비퀴틸화할 수 있다. 인간 IAP, XIAP, HIAP1 (cIAP2로도 칭해짐), 및 HIAP2 (cIAP1)는 각각 3개의 BIR 도메인, 및 하나의 카복시 말단 링 아연 핑거를 함유한다. 다른 IAP, NAIP는 3개의 BIR 도메인 (BIR1, BIR2 및 BIR3)을 함유하나, 링거 도메인은 없는 반면, 리빈 (Livin), TsIAP 및 MLIAP는 단일 BIR 도메인 및 하나의 링거 도메인을 함유한다. 아포토시스의 X 염색체-연결 저해제 (XIAP)가 직접 결합으로 개시제 캐스파제 캐스파제-9, 및 주요 캐스파제, 캐스파제-3 및 캐스파제-7을 저해할 수 있는 IAP의 일례이다. XIAP는 또한 링 아연 핑거 도메인의 E3 리가제 활성으로 유비퀴틸화-매개 프로테아좀 경로를 통해 캐스파제의 분해를 유도할 수 있다. 캐스파제-9의 저해는 XIAP의 BIR3 도메인으로 매개되는데 반해, 주요 캐스파제는 링거-BIR2 도메인에 대한 결합으로 저해된다. BIR 도메인은 또한 IAP와 종양 괴사 인자-수용체 연관 인자 (TRAFs)-I 및 2, 및 NFκB 활성화를 통해 생존 신호에 영향을 미치는 어댑터 단백질인 TAB1과의 상호작용을 매개한다. 따라서 IAP 단백질은 활성 캐스파제를 저해하거나, 또는 세포 시그널링을 프로-생존 모드로 재유도하여 아포토시스 캐스캐이드에 대한 직접적인 제동수단으로서 기능할 수 있다. 서비빈은 항아포토시스 단백질의 IAP 패밀리의 다른 멤버이다. 단백질 상동체가 척추동물 및 무척추동물 양자에서 발견됨으로써 진화를 통해 기능이 보존되는 것으로 보인다.

[0009] 암 세포 및 자가면역 질환에 연루되는 세포는 IAP 패밀리의 단백질의 하나 이상의 멤버의 지속적인 과발현으로 아포토시스를 피해갈 수 있다. 예를 들어, IAP 과발현은 다수의 암에서 좋지 않은 임상 결과의 예후가 되는 것으로 입증되었으며, RNAi 전략을 통해 감소된 IAP 발현은 종양 세포를 화학요법, 방사선요법 및 사멸 수용체 리간드를 비롯한 다양한 아포토시스 상해 (insult)에 민감하게 만든다. XIAP의 경우, 이는 백혈병 및 난소암 등과 같은 다양한 암에서 나타났다. 두 유전자를 포함하는 11q21-q23 영역의 빈번한 염색체 증폭으로 인한 cIAP1 및 cIAP2의 과발현이 수모세포종, 신세포 암종, 교아종, 및 위암종을 비롯한 다양한 악성종양에서 관찰되었다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0010] 캐스파제-9와 아포토시스 X-연결 저해제 (XIAP)의 바클로바이러스 IAP 반복-3 (BIR3) 도메인 간의 상호작용은 IAP의 자연발생 길항제인 소위 "캐스파제의 제2 미토콘드리아-유래 활성화제" (이후 SMAC로 축약)의 NH2-말단 7-아미노산 잔기로 저해되기 때문에 이러한 상호작용은 치료적인 중요성을 가진다. 소-분자 SMAC 모방체는 아포토시스 시그널링을 재구성함으로써 암에서 효과를 발휘할 것으로 기대된다.

[0011] 따라서, 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 예컨대 암의 예방 및/또는 치료에 유용한 SMAC 모방체를 제공하는 것이 필요하다.

**과제의 해결 수단**

- [0012] 본 발명의 목적은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 예방 및/또는 치료, 특히 암 치료에 사용될 수 있는 신규 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 IAP-SMAC 단백질-단백질 상호작용의 강력한 억제 효과를 특징으로 한다.
- [0013] IAP-SMAC 단백질-단백질 상호작용의 강력한 억제 외에도, 의약품의 개발을 위해서는 활성 약제가 FDA 가이드 라인에서 권장한 바와 같이 P450의 낮은 저해를 나타내는 것이 중요하다. 이상적으로 IC50 값이 5  $\mu$ M를 초과하는 P450 동종효소의 낮은 저해를 나타내는 화합물을 제공하는 것이 바람직하다.
- [0014] SMAC 모방체 또는 IAP 억제제로서의 6-알킬닐-피리딘 유도체는 또한 WO 2013/127729호에 기재되어 있다.
- [0015] 표 1은 중심 피리딘 환의 5번 위치에서 이미다조[1,2-a]피리딘에 부착된 6-원 헤테로아릴 치환체를 특징으로 하는 선행 기술 문헌 WO 2013/127729호의 일부 예를 5개의 P450 동종효소 저해를 나타내는 IC50 값 및 이들의 용해도 값과 함께 요약한 것이다.
- [0016] 표 1의 화합물에 대해서, 5개의 P450 동종효소 중 3 내지 5개에 대한 IC50은 5  $\mu$ M 미만인 것으로 밝혀졌다.
- [0017] 상기한 바와 같이, P450 동종효소 저해의 바람직한 범위는 5  $\mu$ M을 초과하는 IC50이다. 보다 바람직하게는, 5개의 동종효소 모두는 IC50이 5  $\mu$ M 보다 크다.
- [0018] 따라서, IC50을 5  $\mu$ M 초과하여 가짐으로써 낮은 P450 동종효소 저해를 나타내는, 중심 피리딘 환의 5번 위치에서 이미다조[1,2-a]피리딘에 부착된 6-원 헤테로아릴 치환체를 특징으로 하는 화합물을 제공하는 것이 필요하다.
- [0019] 본 발명의 화합물은 표 1의 화합물과 5 내지 6 원 헤테로아릴이 알킬 그룹 또는 옥시알킬 그룹으로 더 치환되어 있는 점에서 다르다.

**발명의 효과**

- [0020] 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 더 낮은 P450 저해를 나타내는데, 즉 5개 P450 중 어떤 것도 IC50 < 5  $\mu$ M의 저해 값을 나타내지 않거나, 이 중 최대 2개가 IC50 < 5  $\mu$ M의 저해 값을 나타낸다.
- [0021] 따라서, 본 발명의 화합물은 IAP-SMAC 단백질-단백질 상호작용의 강력한 억제 효과와 낮은 P450 동종효소 저해를 나타낸다.
- [0022] 본 발명의 바람직한 화합물은 IAP-SMAC 단백질-단백질 상호작용의 강력한 억제, P450 동종효소의 낮은 저해 및 pH 6.8에서 10  $\mu$ g/ml 초과 용해도를 겸비한 것이다.
- [0023] 표 1
- [0024] WO 2013/127729호에 측정된 실시예는 이미 5  $\mu$ M 아래의 농도에서 많은 P450 동종효소를 저해하고 대부분 pH 6.8에서 낮은 용해도를 나타낸다.

실시예 번호	구조	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	용해도 pH 6.8 [µg/ml]
27		5.3	0.3	0.4	9.3	3.7	3
64		4.3	0.5	0.4	5.2	2.1	N/A
81		2.8	1.2	0.9	3.4	4.0	8
82		4.8	0.3	0.4	2.2	2.3	N/A
94		2.9	4.9	0.7	3.3	>50	N/A
185		16	1.7	4.8	2.7	3.0	60

[0025]

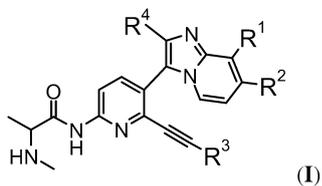
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0026]

발명의 상세한 설명

[0027]

본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



[0028]

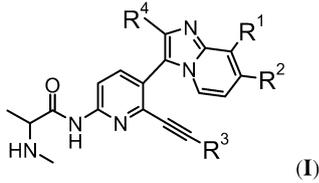
[0029]

상기 식에서, 그룹 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>4</sup>는 특허청구범위 및 명세서에 제시된 의미를 갖는다.

[0030]

화학식 (I)에 따른 화합물은 SMAC 모방체로서 작용한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 IAP 단백질의 과발현으로 인한 아포토시스 역치 증가를 특징으로 하는 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 암 치료에 사용될 수 있다.

[0031] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



[0032]

[0033] 상기 식에서,

[0034] R<sup>1</sup>은 수소, -C<sub>1-3</sub>알킬 및 할로겐중에서 선택되고;

[0035] R<sup>2</sup>는 수소, -C<sub>1-3</sub>알킬 및 할로겐중에서 선택되고;

[0036] R<sup>3</sup>은 페닐 또는 9- 내지 14-원 헤테로아릴중에서 선택되고, 이들 그룹은 각각 R<sup>5</sup>로 임의로 치환되거나, 또는

[0037] R<sup>3</sup>은 5-6 원 헤테로사이클로알킬과 융합된 페닐 부분이고, 이들 그룹은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sup>6</sup>으로 임의로 치환되고;

[0038] R<sup>4</sup>는 -C<sub>1-3</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1-3</sub>알킬로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0039] R<sup>5</sup>는 -C<sub>1-3</sub>알킬이고;

[0040] R<sup>6</sup>은 =O 또는 -C<sub>1-3</sub>알킬이고;

[0041] 화학식 (I)의 화합물은 임의로 염의 형태로 존재할 수 있다.

[0042] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>1</sup>이 수소, -CH<sub>3</sub>, -Cl 중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0043] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>2</sup>가 -H, -CH<sub>3</sub>, -Cl 중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0044] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>1</sup>이 수소이고 R<sup>2</sup>는 수소, -CH<sub>3</sub> 및 Cl 중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0045] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -C<sub>1-3</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1-3</sub>알킬로 치환된 6-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0046] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>3</sub>으로 치환된 6-원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0047] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 각각 독립적으로 -C<sub>1-3</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1-3</sub>알킬로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0048] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 각각 독립적으로 -CH<sub>3</sub> 또는 -O-CH<sub>3</sub>으로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴 중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

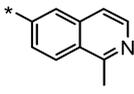
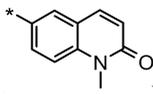
[0049] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub>으로 치환된 피리딜인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

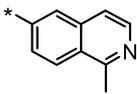
[0050] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -O-CH<sub>3</sub>으로 치환된 피리딜인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

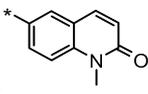
[0051] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub>으로 치환된 피리미디닐인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0052] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub>으로 치환된 피라졸릴인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0053] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub>으로 치환된 이미다졸릴인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0054] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>3</sup>이 페닐,  및  중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0055] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>3</sup>이  인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0056] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 R<sup>3</sup>이  인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0057] 다른 측면으로, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예에 관한 것이다.

[0058] 다른 측면으로, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 - 에 관한 것이다.

[0059] 다른 측면으로, 본 발명은 암, 감염, 염증 및 자가면역 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 - 에 관한 것이다.

[0060] 다른 측면으로, 본 발명은 암, 바람직하게는 유방 암종, 특히 삼중 음성 유방암 (TNBC), 전립선 암종, 뇌 암종 또는 난소 암종, 비-소세포 폐암종 (NSCLC), 흑색종, 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 림프성 백혈병 (CLL)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 - 에 관한 것이다.

[0061] 다른 측면으로, 본 발명은 유방 암종, 특히 삼중 음성 유방암 (TNBC), 전립선 암종, 뇌 암종 또는 난소 암종, 비-소세포 폐암종 (NSCLC), 흑색종, 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 림프성 백혈병 (CLL)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 - 에 관한 것이다.

[0062] 다른 측면으로, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 하나 - 를 인간에 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0063] 다른 측면으로, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 하나 - 를 인간에 투여하는 것을 포함하는, 유방 암종, 특히 삼중 음성 유방암 (TNBC), 전립선 암종, 뇌 암종 또는 난소 암종, 비-소세포 폐암종 (NSCLC), 흑색종, 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 림프성 백혈병 (CLL)의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0064] 다른 측면으로, 본 발명은 활성 물질로서 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 - 을 임의로 통상적인 부형제 및/또는 담체와 배합하여 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

[0065] 다른 측면으로, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 상술된 어느 한 구체예 - 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 하나 - 및 화학식 (I)과 상이한 적어도 하나의 다른 세포증식 저해성 또는 세포독성 활성 물질을 포함하는 약학적 제제에 관한 것이다.

- [0066] **정의**
- [0067] 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않은 용어들은 전체 개시내용 및 전체 맥락에 비추어 당업자에게 명백한 의미를 가진다.
- [0068] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 경우 하기 정의들이 적용된다:
- [0069] 하기 정의되는 그룹, 라디칼, 또는 부분에서, 탄소 원자의 수는 보통 그룹 앞에 기술되며, 예를 들어, -C<sub>1-5</sub>알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 2 이상의 서브-그룹을 포함하는 그룹의 경우, 첫번째 명해진 서브-그룹이 라디칼 부착점이고, 예를 들어 치환체 -C<sub>1-5</sub>알킬-C<sub>3-10</sub>사이클로알킬은 C<sub>1-5</sub>알킬에 결합되고 이것이 치환체가 부착되는 그룹 또는 코어 구조에 결합되는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬 그룹을 의미한다.
- [0070] 하나 이상의 헤테로원자(들)를 함유하는 그룹(헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬)에서 표시된 멤버의 수는 모든 환 원 또는 쇠 원 또는 모든 환과 및 쇠 원 전체의 총 원자 수에 관한 것이다.
- [0071] 당업자들이라면 질소 원자를 함유한 치환체 그룹은 또한 아민 또는 아미노로서 표기될 수 있음을 알 것이다. 유사하게, 산소 원자를 함유한 치환체 그룹은 또한 예를 들어 알콕시와 같이 -옥시 등으로 표기될 수 있다. -C(O)-를 함유한 그룹은 또한 카복시로서 표기될 수 있고; -NC(O)-를 함유한 그룹은 또한 아미드로서 표기될 수 있으며; -NC(O)N-을 함유한 그룹은 또한 우레아로서 표기될 수 있고; -NS(O)<sub>2</sub>-를 함유한 그룹은 또한 설포아미드로서 표기될 수 있다.
- [0072] 알킬은 선형 및 분지형 둘 다로 존재할 수 있는 1개의 포화 탄화수소쇄를 나타낸다. 알킬이 치환되는 경우, 치환은 모든 수소를 갖는 탄소 원자들 상에서 서로 독립적으로, 각 경우에 일치환 또는 다치환될 수 있다.
- [0073] 용어 "C<sub>1-5</sub>-알킬"은 예를 들어 메틸 (Me; -CH<sub>3</sub>), 에틸 (Et; -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-프로필 (*n*-프로필; *n*-Pr; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-프로필 (*i*-Pr; 이소프로필; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-부틸 (*n*-부틸; *n*-Bu; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-메틸-1-프로필 (이소-부틸; *i*-Bu; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-부틸 (*sec*-부틸; *sec*-Bu; -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-메틸-2-프로필 (*tert*-부틸; *t*-Bu; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-펜틸 (*n*-펜틸; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-펜틸 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-펜틸 (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-메틸-1-부틸 (이소-펜틸; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,2-디메틸-1-프로필 (네오-펜틸; -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2-메틸-1-부틸 (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)을 포함한다.
- [0074] 어떤 추가적인 정의가 없으면, 용어 프로필, 부틸, 펜틸 등은 상응하는 수의 탄소 원자들을 갖는 포화 탄화수소 그룹을 의미하며, 여기에는 모든 이성체 형태들이 포함된다.
- [0075] 상기 알킬에 대한 정의는, 예를 들어 C<sub>x-y</sub>-알킬아미노 또는 C<sub>x-y</sub>-알킬옥시 또는 C<sub>x-y</sub>-알콕시와 같이 알킬이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용되며, 여기서 C<sub>x-y</sub>-알킬옥시 및 C<sub>x-y</sub>-알콕시는 동일한 그룹을 가리킨다.
- [0076] 용어 알킬렌은 알킬로부터 유도될 수도 있다. 알킬렌은 알킬과 달리 2가이며, 2개의 결합 파트너를 요구한다. 형식적으로, 알킬에서 수소 원자가 제거됨으로써 제2의 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 -CH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 또는 >CHCH<sub>3</sub> 등 등이다.
- [0077] 용어 "C<sub>1-4</sub>-알킬렌"은 예를 들어 -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)- 및 -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-을 포함한다.
- [0078] 알킬렌의 다른 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸에틸렌, 부틸렌, 1-메틸프로필렌, 1,1-디메틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌, 펜틸렌, 1,1-디메틸프로필렌, 2,2-디메틸프로필렌, 1,2-디메틸프로필렌, 1,3-디메틸프로필렌 등이다.
- [0079] 어떤 추가적인 정의가 없으면, 포괄적 용어 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌 등은 상응하는 탄소 원자 수를

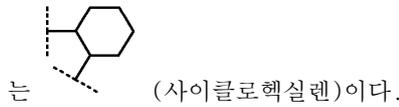
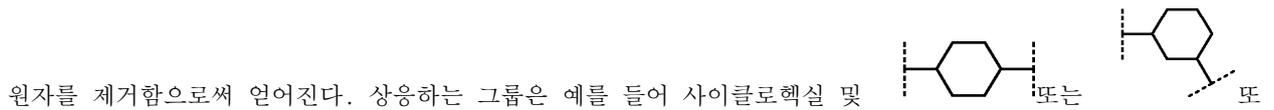
가진 모든 고려가능한 이성체 형태를 의미하며, 즉, 프로필렌은 1-메틸에틸렌을 포함하고 부틸렌은 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 1,1-디메틸에틸렌 및 1,2-디메틸에틸렌을 포함한다.

- [0080] 알킬렌에 대한 상기 정의는, 예를 들어 HO-C<sub>x-y</sub>-알킬렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-C<sub>x-y</sub>-알킬렌옥시에서와 같이 알킬렌이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0081] 알킬과 달리, 알케닐은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 이중 결합에 의해 함께 결합된다. 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알킬에서, 인접한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 자유 원자들이 포화되어 제2의 결합을 형성함으로써 상응하는 알케닐이 형성된다.
- [0082] 알케닐의 예는 비닐(에테닐)-, 프로프-1-에닐, 알릴(프로프-2-에닐)-, 이소프로페닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 2-메틸-프로프-2-에닐, 2-메틸-프로프-1-에닐, 1-메틸-프로프-2-에닐, 1-메틸-프로프-1-에닐, 1-메틸리텐프로필, 펜트-1-에닐, 펜트-2-에닐, 펜트-3-에닐, 펜트-4-에닐, 3-메틸-부트-3-에닐, 3-메틸-부트-2-에닐, 3-메틸-부트-1-에닐, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐, 헥스-5-에닐, 2,3-디메틸-부트-3-에닐, 2,3-디메틸-부트-2-에닐, 2-메틸리텐-3-메틸부틸, 2,3-디메틸-부트-1-에닐, 헥사-1,3-디에닐, 헥사-1,4-디에닐, 펜타-1,4-디에닐, 펜타-1,3-디에닐, 부타-1,3-디에닐, 2,3-디메틸부타-1,3-디엔 등이다.
- [0083] 어떤 추가적인 정의가 없으면, 포괄적 용어 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 헵타디에닐, 옥타디에닐, 노나디에닐, 데카디에닐 등은 상응하는 탄소 원자 수를 가진 모든 고려가능한 이성체 형태를 의미하며, 즉, 프로페닐은 프로프-1-에닐 및 프로프-2-에닐을 포함하고, 부테닐은 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 1-메틸-프로프-1-에닐, 1-메틸-프로프-2-에닐 등을 포함한다.
- [0084] 알케닐은 이중 결합(들)에 대해 *시스* 또는 *트랜스* 또는 *E* 또는 *Z* 배열로 임의로 존재할 수 있다.
- [0085] 알케닐에 대한 상기 정의는, 예를 들어 C<sub>x-y</sub>-알케닐아미노 또는 C<sub>x-y</sub>-알케닐옥시에서와 같이 알케닐이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0086] 알킬렌과 달리, 알케닐렌은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 이중 결합에 의해 함께 결합된다. 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알킬렌에서, 인접한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 자유 원자들이 포화되어 제2의 결합을 형성함으로써 상응하는 알케닐렌이 형성된다.
- [0087] 알케닐렌의 예는 에테닐렌, 프로페닐렌, 1-메틸에테닐렌, 부테닐렌, 1-메틸프로페닐렌, 1,1-디메틸에테닐렌, 1,2-디메틸에테닐렌, 펜테닐렌, 1,1-디메틸프로페닐렌, 2,2-디메틸프로페닐렌, 1,2-디메틸프로페닐렌, 1,3-디메틸프로페닐렌, 헥세닐렌 등이다.
- [0088] 어떤 추가적인 정의가 없으면, 포괄적 용어 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 헥세닐렌 등은 상응하는 탄소 원자 수를 가진 모든 고려가능한 이성체 형태를 의미하며, 즉, 프로페닐렌은 1-메틸에테닐렌을 포함하고, 부테닐렌은 1-메틸프로페닐렌, 2-메틸프로페닐렌, 1,1-디메틸에테닐렌 및 1,2-디메틸에테닐렌을 포함한다.
- [0089] 알케닐렌은 이중 결합(들)에 대해 *시스* 또는 *트랜스* 또는 *E* 또는 *Z* 배열로 임의로 존재할 수 있다.
- [0090] 알케닐렌에 대한 상기 정의는, 예를 들어 HO-C<sub>x-y</sub>-알케닐렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-C<sub>x-y</sub>-알케닐렌옥시에서와 같이 알케닐렌이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0091] 알킬과 달리, 알키닐은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 삼중 결합에 의해 함께 결합된다. 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알킬에서, 인접한 탄소 원자에서 각 경우 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 자유 원자들이 포화되어 2개의 추가 결합을 형성함으로써 상응하는 알키닐이 형성된다.
- [0092] 알키닐의 예는 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 1-메틸-프로프-2-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-2-이닐, 펜트-3-이닐, 펜트-4-이닐, 3-메틸-부트-1-이닐 등이다.
- [0093] 어떤 추가적인 정의가 없으면, 포괄적 용어 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등은 상응하는 탄소 원자 수를 가진 모든 고려가능한 이성체 형태를 의미하며, 즉, 프로피닐은 프로프-1-이닐 및 프로프-2-이닐을 포함하고, 부티닐은 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 1-메틸-프로프-1-이닐, 1-메틸-프로프-2-이닐 등을 포함한다.
- [0094] 탄화수소 쇄가 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 둘 다 수반하는 경우, 정의 상 이는 알

키널 서브그룹에 속한다.

- [0095] 알킬닐에 대한 상기 정의는, 예를 들어  $C_{x-y}$ -알킬닐아미노 또는  $C_{x-y}$ -알킬닐옥시에서와 같이 알킬닐이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0096] 알킬렌과 달리, 알킬닐렌은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 삼중 결합에 의해 함께 결합된다. 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알킬렌에서, 인접한 탄소 원자에서 각 경우 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 자유 원자들이 포화되어 2개의 추가 결합을 형성함으로써 상응하는 알킬닐렌이 형성된다.
- [0097] 알킬닐렌의 예는 에틸닐렌, 프로피닐렌, 1-메틸에틸닐렌, 부틸닐렌, 1-메틸-프로피닐렌, 1,1-디메틸에틸닐렌, 1,2-디메틸에틸닐렌, 펜틸닐렌, 1,1-디메틸프로피닐렌, 2,2-디메틸프로피닐렌, 1,2-디메틸프로피닐렌, 1,3-디메틸프로피닐렌, 헥시닐렌 등이다.
- [0098] 어떤 추가적인 정의가 없으면, 포괄적 용어 프로피닐렌, 부틸닐렌, 펜틸닐렌 등은 상응하는 탄소 원자 수를 가진 모든 고려가능한 이성체 형태를 의미하며, 즉, 프로피닐렌은 1-메틸에틸닐렌을 포함하고, 부틸닐렌은 1-메틸프로피닐렌, 2-메틸프로피닐렌, 1,1-디메틸에틸닐렌 및 1,2-디메틸에틸닐렌을 포함한다.
- [0099] 알킬닐렌에 대한 상기 정의는, 예를 들어  $HO-C_{x-y}$ -알킬닐렌아미노 또는  $H_2N-C_{x-y}$ -알킬닐렌옥시에서와 같이 알킬닐렌이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0100] 헤테로원자는 산소, 질소 및 황 원자를 의미한다.
- [0101] 할로알킬(할로알케닐, 할로알킬닐)은 탄화수소쇄의 하나 이상의 수소 원자를 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자에 의해 서로 독립적으로 대체함으로써 앞에서 정의된 알킬(알케닐, 알킬닐)로부터 유도된다. 할로알킬(할로알케닐, 할로알킬닐)이 추가로 치환되는 경우, 각 경우에 일- 또는 다치환의 형태로 모든 수소를 갖는 탄소 원자에서 서로 독립적으로 치환이 이루어질 수 있다.
- [0102] 할로알킬(할로알케닐, 할로알킬닐)의 예는  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CHFCH_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-CHFCH_3$ ,  $-CF_2CF_2CF_3$ ,  $-CF_2CH_2CH_3$ ,  $-CF=CF_2$ ,  $-CCl=CH_2$ ,  $-CBr=CH_2$ ,  $-Cl=CH_2$ ,  $-C\equiv C-CF_3$ ,  $-CHFCH_2CH_3$ ,  $-CHFCH_2CF_3$  등이다.
- [0103] 앞에서 정의된 할로알킬(할로알케닐, 할로알킬닐)로부터 용어 할로알킬렌(할로알케닐렌, 할로알킬닐렌)도 유도된다. 할로알킬과 달리, 할로알킬렌(할로알케닐렌, 할로알킬닐렌)은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제2의 원자가는 할로알킬로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어  $-CH_2F$  및  $-CHF-$ ,  $-CHFCH_2F$  및  $-CHFCHF-$  또는  $>CFCH_2F$  등이다.
- [0104] 상기 정의는 상응하는 할로겐 그룹이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0105] 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드 원자를 칭한다.
- [0106] 사이클로알킬은 모노사이클릭 탄화수소환, 바이사이클릭 탄화수소환 및 스피로-탄화수소환의 서브그룹으로 구성된다. 시스템은 포화되어 있다. 바이사이클릭 탄화수소환에서 2개의 환은 함께 결합하여 적어도 2개의 탄소 원자를 공유한다. 스피로-탄화수소환에서 탄소 원자(스피로원자)는 2개의 환에 함께 속한다. 사이클로알킬이 치환되는 경우, 치환은 각 경우에 일- 또는 다치환의 형태로 모든 수소를 갖는 탄소 원자 상에서 서로 독립적으로 이루어질 수 있다. 사이클로알킬 자체가 환 시스템의 모든 적당한 위치를 통해 분자에 치환체로서 연결될 수 있다.
- [0107] 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[2.2.0]헥실, 바이사이클로[3.2.0]헵틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[4.3.0]노닐(옥타하이드로인덴), 바이사이클로[4.4.0]데실(데카하이드로나프탈렌), 바이사이클로[2.2.1]헵틸(노보닐), 바이사이클로[4.1.0]헵틸(노카라닐), 바이사이클로-[3.1.1]헵틸(피나닐), 스피로[2.5]옥틸, 스피로[3.3]헵틸 등이다.
- [0108] 사이클로알킬에 대한 상기 정의는 사이클로알킬이 예를 들어  $C_{x-y}$ -사이클로알킬아미노 또는  $C_{x-y}$ -사이클로알킬옥시와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0109] 사이클로알킬의 자유 원자가가 포화된 경우에는 지환식 그룹이 얻어진다.

[0110] 따라서, 용어 사이클로알킬렌은 앞에서 정의한 사이클로알킬로부터 유도될 수 있다. 사이클로알킬과 달리, 사이클로알킬렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제2 원자가는 사이클로알킬로부터 수소



[0111] 사이클로알킬렌에 대한 상기 정의는 사이클로알킬렌이 예를 들어 HO-C<sub>x-y</sub>-사이클로알킬렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-C<sub>x-y</sub>-사이클로알킬렌옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

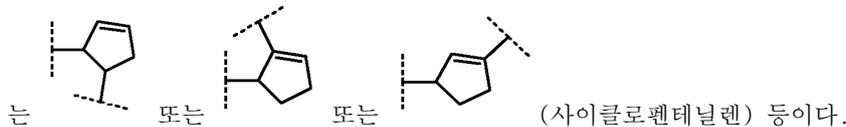
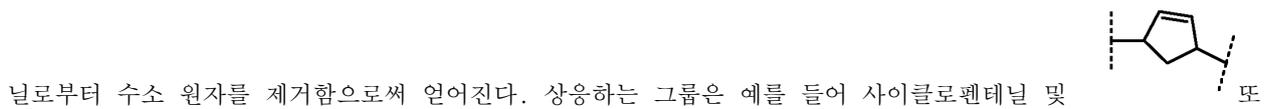
[0112] 사이클로알케닐은 또한 모노사이클릭 탄화수소환, 바이사이클릭 탄화수소환 및 스피로-탄화수소환의 서브그룹으로 구성된다. 그러나, 시스템은 불포화되어 있으며, 즉, 적어도 하나의 C-C 이중 결합이 있고 방향족 시스템은 없다. 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬에서, 인접한 사이클릭 탄소 원자에서 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 자유 원자가들이 포화되어 제2의 결합을 형성함으로써 상응하는 사이클로알케닐이 얻어진다. 사이클로알케닐이 치환되는 경우, 치환은 각 경우에 일- 또는 다치환의 형태로 모든 수소를 갖는 탄소 원자 상에서 서로 독립적으로 이루어질 수 있다. 사이클로알케닐 자체가 환 시스템의 모든 적당한 위치를 통해 분자에 치환체로서 연결될 수 있다.

[0113] 사이클로알케닐의 예는 사이클로프로프-1-에닐, 사이클로프로프-2-에닐, 사이클로부트-1-에닐, 사이클로부트-2-에닐, 사이클로펜트-1-에닐, 사이클로펜트-2-에닐, 사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥스-1-에닐, 사이클로헥스-2-에닐, 사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헵트-1-에닐, 사이클로헵트-2-에닐, 사이클로헵트-3-에닐, 사이클로헵트-4-에닐, 사이클로부타-1,3-디에닐, 사이클로펜타-1,4-디에닐, 사이클로펜타-1,3-디에닐, 사이클로펜타-2,4-디에닐, 사이클로헥사-1,3-디에닐, 사이클로헥사-1,5-디에닐, 사이클로헥사-2,4-디에닐, 사이클로헥사-1,4-디에닐, 사이클로헥사-2,5-디에닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타-2,5-디에닐(노보나-2,5-디에닐), 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐(노보네닐), 스피로[4.5]텍-2-엔 등이다.

[0114] 사이클로알케닐에 대한 상기 정의는 사이클로알케닐이 예를 들어 C<sub>x-y</sub>-사이클로알케닐아미노 또는 C<sub>x-y</sub>-사이클로알케닐옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

[0115] 사이클로알케닐의 자유 원자가가 포화된 경우에는 불포화 치환식 그룹이 얻어진다.

[0116] 따라서, 용어 사이클로알케닐렌은 앞에서 정의한 사이클로알케닐로부터 유도될 수 있다. 사이클로알케닐과 달리, 사이클로알케닐렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제2 원자가는 사이클로알케



[0117] 사이클로알케닐렌에 대한 상기 정의는 사이클로알케닐렌이 예를 들어 HO-C<sub>x-y</sub>-사이클로알케닐렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-C<sub>x-y</sub>-사이클로알케닐렌옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

[0118] 아릴은 적어도 하나의 방향족 카보사이클을 지닌 모노-, 바이- 또는 트리사이클릭 그룹을 나타낸다. 바람직하게, 이는 6개 탄소 원자를 지닌 모노사이클릭 그룹(페닐) 또는 9개 또는 10개 탄소 원자를 지닌 바이사이클릭 그룹(2개의 6-원환 또는 5-원환을 지닌 1개의 6-원환)를 나타내며, 여기에서 제2 환은 방향족일 수도 있지만, 포화 또는 부분적으로 포화될 수도 있다. 아릴이 치환되는 경우, 치환은 각 경우에 일- 또는 다치환의 형태로 모든 수소를 갖는 탄소 원자 상에서 서로 독립적으로 이루어질 수 있다. 아릴 자체가 환 시스템의 모든 적당한 위치를 통해 분자에 치환체로서 연결될 수 있다.

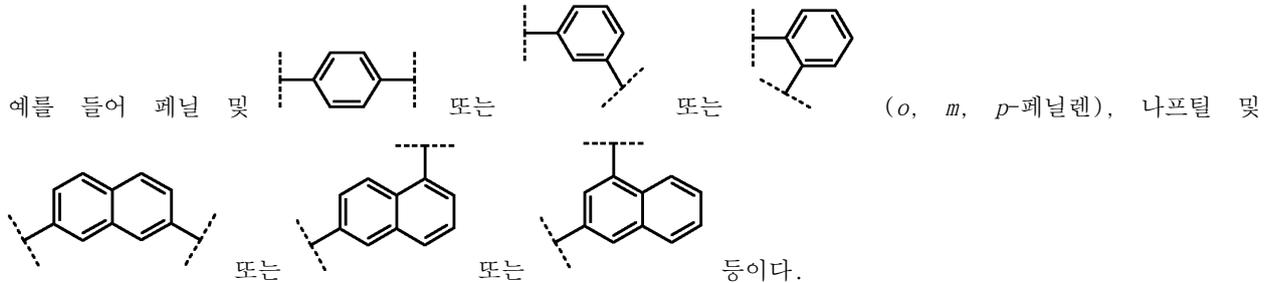
[0119] 아릴의 예는 페닐, 나프틸, 인다닐(2,3-디하이드로인덴), 인데닐, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라하이드로나

프틸(1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 테트라리닐), 디하이드로나프틸(1,2-디하이드로나프틸), 플루오레닐 등이  
다.

[0120] 아릴에 대한 상기 정의는 아릴이 예를 들어 아릴아미노 또는 아릴옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도  
적용된다.

[0121] 아릴의 자유 원자가가 포화된 경우에는 방향족 그룹이 얻어진다.

[0122] 또한, 용어 아릴렌은 앞에서 정의한 아릴로부터 유도될 수 있다. 아릴과 달리, 아릴렌은 2가이며 2개의 결합 파  
트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제2 원자가는 아릴에서 수소 원자를 제거함으로써 형성된다. 상응하는 그룹은



[0123] 아릴렌에 대한 상기 정의는 아릴렌이 예를 들어 HO-아릴렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-아릴렌옥시에서와 같이 다른 그룹의  
일부인 경우에도 적용된다.

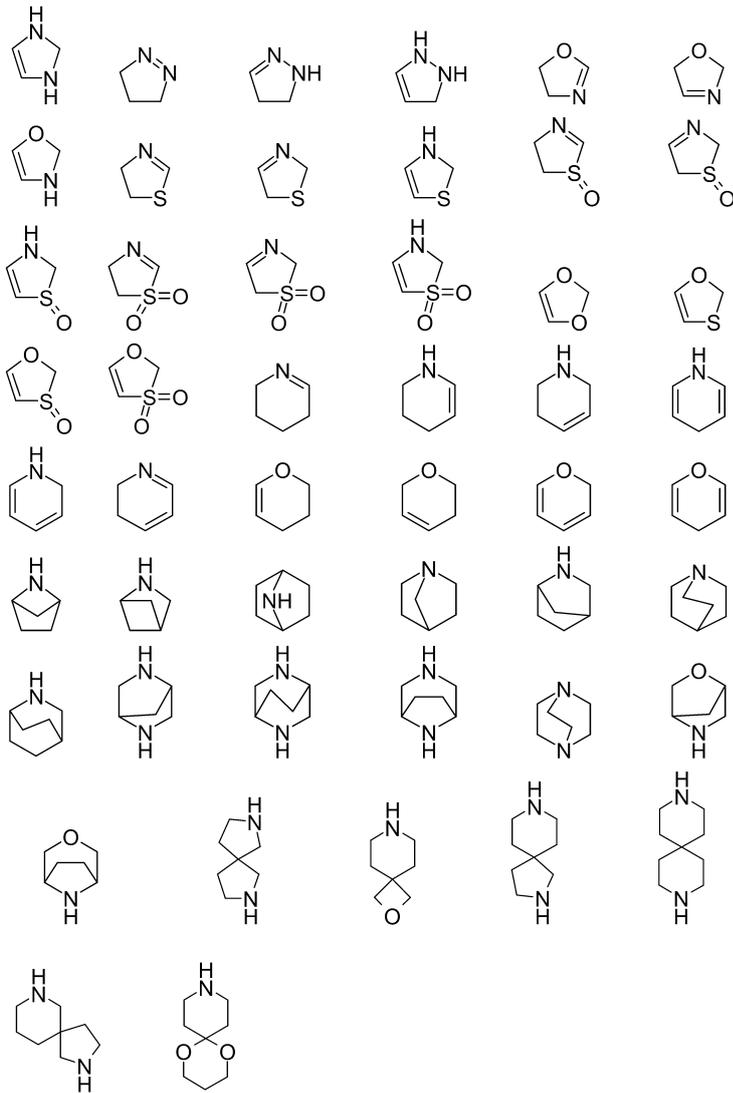
[0124] 헤테로사이클릴은 탄화수소환 내의 하나 이상의 -CH<sub>2</sub>- 그룹을 서로 독립적으로 -O-, -S- 또는 -NH- 그룹에 의해  
대체하거나 하나 이상의 =CH- 그룹을 =N- 그룹에 의해 대체함으로써 앞에서 정의된 사이클로알킬, 사이클로알케  
닐 및 아릴로부터 유도되며, 여기에서 총 5개 이하의 헤테로원자가 존재할 수 있고 적어도 하나의 탄소 원자가  
2개의 산소 원자 사이 및 2개의 황 원자 사이 또는 1개의 산소 및 1개의 황 원자 사이에 존재할 수 있고 환은  
전체로서 화학적 안정성을 가져야 하는 환 시스템을 나타낸다. 헤테로원자는 임의로 모든 가능한 산화 단계에서  
존재할 수 있다(황 → 설펡사이드 -SO-, 설펡 -SO<sub>2</sub>-; 질소 → N-옥사이드).

[0125] 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 아릴로부터 유도된 직접적인 결과로서 헤테로사이클릴은 모노사이클릭 헤테로  
환, 바이사이클릭 헤테로환, 트리사이클릭 헤테로환 및 스피로-헤테로환의 서브그룹으로 구성되고, 이들은 포화  
또는 불포화 형태로 존재할 수 있다. 포화 및 불포화된 비방향족 헤테로사이클릴 또한 헤테로사이클로알킬로서  
정의된다.

[0126] 불포화는 해당 환 시스템 내에 적어도 하나의 이중 결합이 존재하지만 헤테로방향족 시스템은 형성되지 않음을  
의미한다. 바이사이클릭 헤테로환에서 2개의 환은 적어도 2개의 (헤테로)원자를 공통으로 갖도록 함께  
연결된다. 스피로헤테로환에서 탄소 원자(스피로 원자)는 2개의 환에 함께 속한다. 헤테로사이클릴이 치환되는  
경우, 치환은 각 경우에 일- 또는 다치환의 형태로 모든 수소를 갖는 탄소 및/또는 질소 원자 상에서 서로 독립  
적으로 이루어질 수 있다. 헤테로사이클릴 자체가 환 시스템의 모든 적당한 위치를 통해 분자에 치환체로서 연  
결될 수 있다. 헤테로사이클릴이 질소 원자를 가지는 경우, 분자에 헤테로사이클릴 치환을 결합시키기에 바람직  
한 위치는 질소 원자이다.

[0127] 헤테로사이클릴의 예는 테트라하이드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리  
닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 아  
제파닐, 디아제파닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 호모모폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 호모티오모폴리  
닐, 티오모폴리닐-S-옥사이드, 티오모폴리닐-S,S-디옥사이드, 1,3-디옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하  
이드로티오피라닐, [1,4]-옥사제파닐, 테트라하이드로티에닐, 호모티오모폴리닐-S,S-디옥사이드, 옥사졸리디노  
닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피롤릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디  
하이드로푸릴, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐-S-옥사이드, 테트라하이드로-티에닐-S,S-디옥사이드,  
호모티오모폴리닐-S-옥사이드, 2,3-디하이드로아제트, 2H-피롤릴, 4H-피라닐, 1,4-디하이드로피리디닐, 8-아자  
바이사이클로[3.2.1]옥틸, 8-아자바이사이클로[5.1.0]옥틸, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸, 8-옥사-  
3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 2,5-디아자-바이사이클로-[2.2.1]헵틸,  
1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 3,9-디아자-바이사이클로[4.2.1]노닐,  
2,6-디아자-바이사이클로[3.2.2]노닐, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데실, 1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데실, 2,6-  
디아자-스피로[3.3]헵틸, 2,7-디아자-스피로[4.4]노닐, 2,6-디아자-스피로[3.4]옥틸, 3,9-디아자-스피로[5.5]운





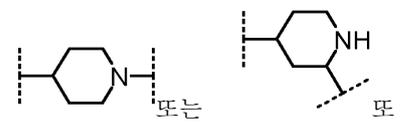
[0131]

[0132] 헤테로사이클릴에 대한 상기 정의는 헤테로사이클릴이 예를 들어 헤테로사이클릴아미노 또는 헤테로사이클릴옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

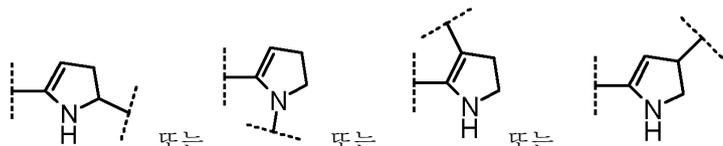
[0133] 헤테로사이클릴의 자유 원자가가 포화된 경우에는 헤테로사이클릭 그룹이 얻어진다.

[0134] 또한, 용어 헤테로사이클릴렌은 앞에서 정의한 헤테로사이클릴로부터 유도된다. 헤테로사이클릴과 달리, 헤테로사이클릴렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제2 원자가는 헤테로사이클릴에서 수소

원자를 제거함으로써 얻어진다. 상응하는 그룹은 예를 들어 피페리디닐 및



는 , 2,3-디하이드로-1H-피롤릴 및



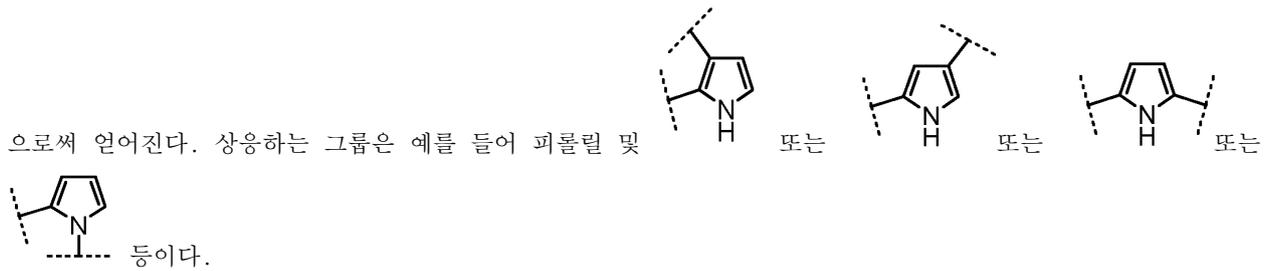
등이다.

[0135] 헤테로사이클릴렌에 대한 상기 정의는 헤테로사이클릴렌이 예를 들어 HO-헤테로사이클릴렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-헤테로사이클릴렌옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

[0136] 헤테로아릴은 적어도 하나의 헤테로방향족환을 가지는 모노사이클릭 헤테로방향족환 또는 폴리사이클릭환을 나타내며, 이는 상응하는 아릴 또는 사이클로알킬(사이클로알케닐)과 비교하여 하나 이상의 탄소 원자 대신에 질



[0142] 따라서, 용어 헤테로아릴렌은 앞에서 정의한 헤테로아릴로부터 유도될 수 있다. 헤테로아릴과 달리, 헤테로아릴렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제2 원자가는 헤테로아릴에서 수소 원자를 제거함



[0143] 헤테로아릴렌에 대한 상기 정의는 헤테로아릴렌이 예를 들어 HO-헤테로아릴렌아미노 또는 H<sub>2</sub>N-헤테로아릴렌옥시에서와 같이 다른 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

[0144] 상기 언급된 2가 그룹(알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌 등)은 복합 그룹(예를 들어, H<sub>2</sub>N-C<sub>1-4</sub>알킬렌 또는 HO-C<sub>1-4</sub>알킬렌-)의 일부일 수도 있다. 이 경우에 원자가 중의 하나는 결합된 그룹(이 경우: -NH<sub>2</sub>, -OH)에 의해 포화되어, 이 명명에서 이런 종류의 복합 그룹은 전체적으로 1가 치환체로 된다.

[0145] 치환된 고려 대상의 원자에 직접 결합된 수소 원자가 다른 원자 또는 다른 원자의 그룹(치환체)에 의해 대체됨을 의미한다. 출발 조건(수소 원자의 수)에 따라, 하나의 원자 상에 일- 또는 다치환이 이루어질 수 있다. 특정 치환체에 의한 치환은 치환체 및 치환되고자 하는 원자의 허용되는 원자가가 서로 상응하고, 치환이 안정한 화합물(즉, 예를 들어 재배열, 폐환 또는 제거에 의해 자발적으로 변환되지 않는 화합물)을 만들어내는 경우에 만 가능하다.

[0146] 2가 치환체, 예를 들어, =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N<sub>2</sub> 등은 탄소 원자에서만 치환될 수 있으며, 여기에서 2가 치환체 =O은 또한 황에서 치환체로 될 수 있다. 일반적으로, 2가 치환체에 의한 치환은 환 시스템에서만 이루어질 수 있으며, 2개의 같은 자리 수소 원자(geminal hydrogen atoms), 즉, 치환 전에 포화된 동일 탄소 원자에 결합된 수소 원자의 대체를 요구한다. 따라서, 2가 치환체에 의한 치환은 환 시스템의 -CH<sub>2</sub>- 기 또는 황 원자에서만 가능하다.

[0147] **입체화학/용매화물/수화물:** 달리 언급되지 않는 한, 상세한 설명 또는 청구범위에 제시된 구조식 또는 화학명은 상응하는 화합물 자체를 지칭할 뿐 아니라 토토며, 입체이성체, 광학 및 기하이성체(예를 들어, 에난티오머, 디아스테레오머, E/Z 이성체 등), 라세미체, 임의의 바람직한 조합으로 분리된 에난티오머 혼합물, 디아스테레오머 혼합물, (만약 그러한 형태가 존재한다면) 상기 언급된 형태의 혼합물 뿐 아니라 염, 특히 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물 및 염은 용매화된 형태(예를 들어 약학적으로 허용가능한 용매, 예를 들어 물, 에탄올 등과의) 또는 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 목적에 비추어 용매화된 형태, 예를 들어 수화물은 용매화되지 않은 형태와 균등한 가치를 갖는 것으로 간주된다.

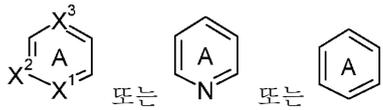
[0148] **염:** 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은 일반적으로 인정되는 의학적 견해에 따라 인간 및/또는 동물 조직과 연계하여 사용하기에 적합하고 임의의 과도한 독성, 자극 또는 면역 반응을 갖거나 일으키지 않거나 기타 문제 또는 합병증을 유발하지 않는, 즉, 전체적으로 허용가능한 위험/이익비(risk/benefit ratio)에 부합되는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제제를 나타낸다.

[0149] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 모(parent) 화합물이 산 또는 염기의 부가에 의해 변형된, 개시된 화합물의 유도체이다. 약학적으로 허용가능한 염의 (비제한적) 예는 염기 작용기, 예를 들어 아민, 알칼리 금속과 관련된 광산 또는 유기산의 염 또는 산 작용기, 예를 들어 카복실산 등의 유기염을 포함한다. 이들 염은 특히 아세테이트, 아스코르베이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, Ca-에테데이트/에테데이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 시트레이트, 에디실레이트, 에탄 비설포네이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르스닐레이트, 핵실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드록시말리에이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 페닐아세테이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 설파미드, 설페이

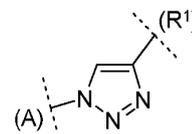
트, 탄네이트, 타트레이트, 테오클레이트, 톨루엔설포네이트, 트리에티오디드, 암모늄, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 및 프로카인을 포함한다. 기타 약학적으로 허용 가능한 염은 금속 양이온, 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 등과 함께 형성될 수 있다(참조: Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

[0150] 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 염기 또는 산 작용기를 수반하는 모화합물로부터 출발하여 통상의 화학적 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 충분한 양의 상응하는 염기 또는 산과 함께 물 또는 유기 용매, 예를 들어 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 아세트오니트릴 (또는 그의 혼합물) 중에서 반응시켜 합성할 수 있다.

[0151] 상기 언급된 것들 이외의 산 염으로서 예를 들어 반응 혼합물로부터 화합물을 정제하거나 분리하기에 유용한 것 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트)도 본 발명의 일부로 간주된다.

[0152] 예를 들어  또는  또는  와 같은 표현에서, 문자 A는 예를 들어 대상 환이 다른 환에 결합함을 더 용이하게 나타내기 위한 환 표시의 기능을 가진다.

[0153] 이들이 어떤 인접기에 결합하고 어떤 원자가를 지니는지를 결정하는 것이 중요한 2가 그룹의 경우, 상응하는 결합 파트너는 괄호로 표시하며, 필요한 경우 명확을 기하기 위하여 다음과 같이 표현한다:

[0154]  또는 (R<sup>2</sup>)-C(O)NH- 또는 (R<sup>2</sup>)-NHC(O)-;

[0155] 그룹 또는 치환체는 종종 상응하는 그룹 명칭(예를 들어, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 등)을 갖는다수의 대안적인 그룹/치환체들 중에서 선택된다. 이러한 그룹이 본 발명에 따른 화합물을 정의하기 위해 상이한 분자 부분에서 반복적으로 사용된다면, 다양한 사용이 완전히 상호 독립적인 것으로 고려되어야 함을 항상 명심해야 한다.

[0156] 본 발명의 목적에 있어서 치료적 유효량은 질환의 증상을 제거하거나 이들 증상을 예방 또는 경감시키거나 치료된 환자의 생존을 연장시킬 수 있는 물질의 양을 의미한다.

[0157] **약어 목록**

[0158] ACN 아세트오니트릴

[0159] Bu 부틸

[0160] conc. 농축

[0161] d 일

[0162] DCM 디클로로메탄

[0163] Et 에틸

[0164] EtOAc 에틸 아세테이트

[0165] h 시간

[0166] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0167] *i*Pr 이소프로필

[0168] M 몰농도

[0169] Me 메틸

[0170] min 분

[0171] mL 밀리리터

- [0172] MS 질량 분석
- [0173] N 노르말
- [0174] NMP *N*-메틸피롤리디논
- [0175] NMR 핵공명분광법
- [0176] NP 순상
- [0177] ppm 백만당부
- [0178] prep 분취용
- [0179] R<sub>f</sub> 체류 인자
- [0180] RP 역상
- [0181] RT 실온
- [0182] *tert* 삼급
- [0183] TFA 트리플루오로아세트산
- [0184] THF 테트라하이드로푸란
- [0185] TLC 박막 크로마토그래피
- [0186] tR 체류 시간
- [0187] 본 발명의 기타 특징 및 이점은 본 발명의 원리를 그 범위의 제한 없이 설명하는 하기 구체적인 실시예로부터 명백해질 것이다.
- [0188] **일반사항**
- [0189] 달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 화학 실험실에서 통상 사용되는 방법을 사용하여 상업적으로 구입할 수 있는 장치 내에서 수행된다. 공기 및/또는 습기에 민감한 출발 물질들은 보호 기체 하에 보관되며 상응하는 반응 및 조작용 보호 기체(질소 또는 아르곤) 하에 수행된다.
- [0190] 본 발명에 따른 화합물은 IUPAC 규칙에 따라 명명된다. 화합물을 구조식 및 명명 둘 다에 의해 나타내는 경우, 상충되는 경우에는 구조식이 결정적이다.
- [0191] **크로마토그래피**
- [0192] 박막 크로마토그래피는 Merck에 의해 제조된 유리(형광 표시자 F-254) 상의 실리카겔 60의 이미 만들어져 나오는 TLC 플레이트 상에서 수행한다.
- [0193] Biotage Isolera Four 장치가 Interchim Puri Flash 칼럼 (50 μm, 12 - 300 g) 또는 Millipore제인 실리카겔이 충전된 유리 칼럼 (Granula Silica Si-60A 35-70 μm)과 함께 자동화 분취용 NP 크로마토그래피를 위해 사용된다.
- [0194] 분취용 RP HPLC는 Waters에 의해 제조된 칼럼(Sunfire C18, 10 μm, 30 x 100 mm Part. No. 186003971) 또는 X-Bridge C18, 10 μm, 30 x 100 mm Part. No. 186003930)을 사용하여 수행한다. 화합물은 0.2% HCOOH가 물에 첨가되는 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 또는 H<sub>2</sub>O/MeOH의 상이한 구배, 또는 물-HCOOH-혼합물 대신 염기성 완충 수용액 (1L의 물은 5 mL 탄산수소암모늄 용액 (1 L H<sub>2</sub>O당 158 g) 및 2 mL 암모니아 (MeOH 중 7 mol/l 용액)를 함유한다)을 사용한 상이한 구배를 채용하여 용출된다.
- [0195] 중간체 화합물의 분석용 HPLC (반응 모니터링)는 Agilent 및 Waters에 의해 제조된 칼럼을 사용하여 수행한다. 분석 장치가 또한 각 경우 질량 검출기에 제공될 수 있다.
- [0196] **HPLC 질량분석법/UV 분광법**
- [0197] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 특성을 조사하기 위한 체류 시간/MS-ESI<sup>+</sup>는 Agilent에 의해 제조된 HPLC-MS 장치(질량 검출기를 수반하는 고성능 액체 크로마토그래피)를 사용하여 결정된다. 주입 피크에서 용출되는 화합물

은 체류 시간  $t_R = 0$ 으로 한다.

- [0198] **분석용 HPLC 방법 (A.M.)**
- [0199] **방법\_1 (M\_1)**
- [0200] HPLC: Agilent 1100 Series
- [0201] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0202] 칼럼: Waters, Xbridge C18, 2.5  $\mu\text{m}$ , 2.1x20 mm, Part.No. 186003201
- [0203] 용매: A: 20mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ /  $\text{NH}_3$
- [0204] B: ACN HPLC 그레이드
- [0205] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브
- [0206] 질량 범위: 120 - 800 m/z
- [0207] 주입: 5  $\mu\text{l}$
- [0208] 유량: 1.00 mL/min
- [0209] 칼럼 온도: 60 $^\circ\text{C}$
- [0210] 구배: 0.00 - 1.50 min 10%  $\rightarrow$  95% B
- [0211] 1.50 - 2.00 min 95% B
- [0212] 2.00 - 2.10 min 95%  $\rightarrow$  10% B
- [0213] **방법\_2 (M\_2)**
- [0214] HPLC: Agilent 1100/1200 Series
- [0215] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0216] 칼럼: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5  $\mu\text{m}$ , 2.1x30 mm
- [0217] 용리제: A: 5 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ /19 mM  $\text{NH}_3$  ( $\text{H}_2\text{O}$  중); B: ACN (HPLC 그레이드)
- [0218] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드 ESI
- [0219] 질량 범위: 100 - 800 m/z
- [0220] 유량: 1.4 ml/min
- [0221] 칼럼 온도: 45  $^\circ\text{C}$
- [0222] 구배: 0.00 - 0.01 min: 5% B
- [0223] 0.01 - 1.00 min: 5%  $\rightarrow$  100% B
- [0224] 1.00 - 1.37 min: 100% B
- [0225] 1.37 - 1.40 min: 100%  $\rightarrow$  5% B
- [0226] **방법\_3 (M\_3)**
- [0227] HPLC: Agilent 1100 Series
- [0228] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0229] 칼럼: WatersXBridge C18, 5.0  $\mu\text{m}$ , 2.1x50mm
- [0230] 용리제: A: 5 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ /19 mM  $\text{NH}_3$  ( $\text{H}_2\text{O}$  중); B: ACN (HPLC 그레이드)
- [0231] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드 ESI

- [0232] 질량 범위: 105 - 1200 m/z
- [0233] 유량: 1.20 ml/min
- [0234] 칼럼 온도: 35 °C
- [0235] 구배: 0.00 - 0.01 min: 5% B
- [0236]       0.01 - 1.25 min: 5% → 95% B
- [0237]       1.25 - 2.00 min: 95% B
- [0238]       2.00 - 2.01 min: 95% → 5% B

[0239] **방법\_4 (M\_4)**

- [0240] HPLC: Agilent 1100/1200 Series
- [0241] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0242] 칼럼: Waters Sunfire, C18, 5.0 μm, 2.1x50 mm, Part. No. 186002539
- [0243] 용리제: A: H<sub>2</sub>O + 0.2% HCOOH; B: ACN
- [0244] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드 ESI

- [0245] 질량 범위: 105 - 1200 m/z
- [0246] 유량: 1.20 ml/min
- [0247] 칼럼 온도: 35 °C
- [0248] 구배: 0.00 - 0.01 min: 5% B
- [0249]       0.01 - 1.50 min: 5% → 95% B
- [0250]       1.50 - 2.00 min: 100% B

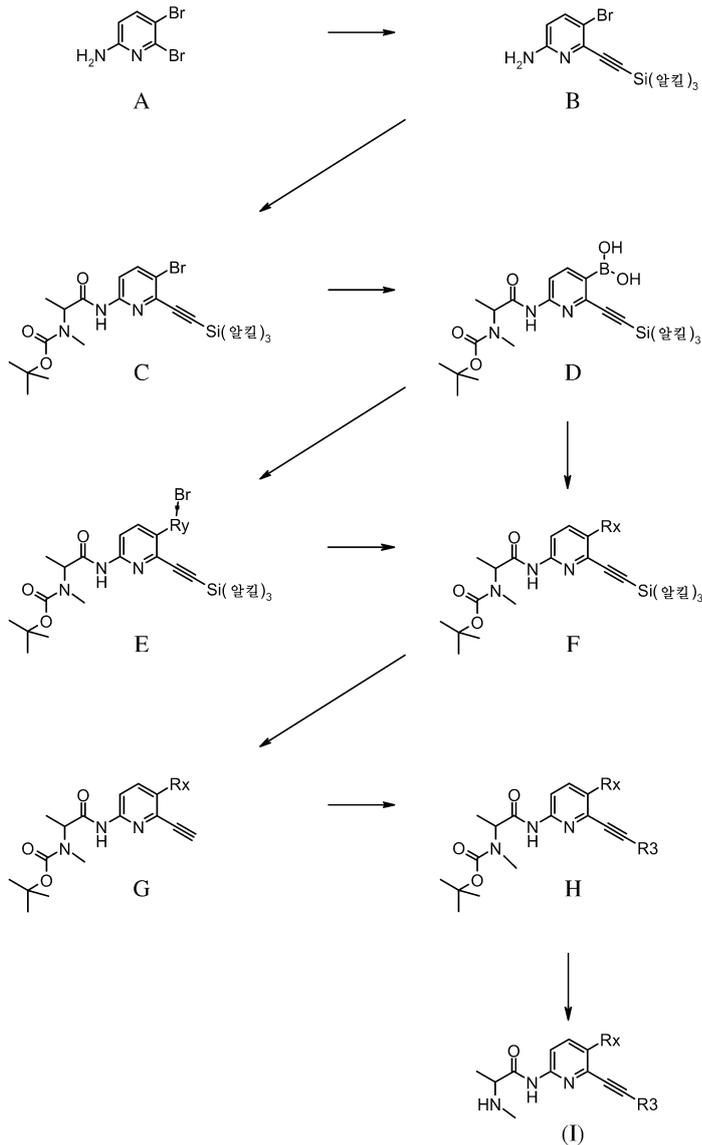
[0251] **본 발명에 따른 화합물의 제조**

[0252] 본 발명에 따른 화합물은 하기 합성 방법에 의해 제조되며, 여기에서 화학식의 치환체는 앞에서 제시된 의미를 갖는다. 이들 방법은 발명을 설명하기 위한 것이며, 발명 대상 및 청구된 화합물의 범위를 이들 실시예로 한정하지 않는다. 출발 화합물의 제조가 기재되지 않은 경우, 이들은 상업적으로 얻을 수 있거나 공지 화합물 또는 본 명세서에 기재된 방법과 유사하게 제조할 수 있다. 문헌에 기재된 물질은 공지된 합성 방법에 따라 제조한다.

[0253] 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 한가지 방법이 반응식 I에 예시된다:

[0254] 5,6-디브로모피리딘-2-아민 **A**를 트리알킬실릴아세틸렌과 커플링하여 중간체 **B**를 얻고 아미드화를 통해 중간체 **C**로 전환시킨다. 보론산 **D**는 미야우라 (Miyaura) 보릴화 반응을 통해 획득할 수 있다. 이어 스즈키 (Suzuki) 커플링 반응을 이용하여, 보론산 **D**를 화합물 **F**로 직접 전환시킬 수 있거나, 또는 중간체 **E**를 먼저 합성하고 Ry-브로모 부분이 최종 Rx 그룹으로 전환되는 후속 단계에서 **F**를 획득할 수 있다. 탈실릴화 반응으로 중간체 **G**를 얻은 후, 예를 들어 소노가시라 (Sonogashira) 커플링을 통해 **H**로 전환한다. 마지막으로, 화학식 (I)의 화합물을 탈보호 반응을 통해 획득한다. 생성물은 통상적인 수단으로 분리되고, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제된다.

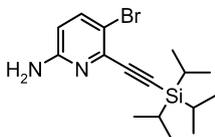
[0255] 반응식 1



[0256]

[0257] 화합물 B의 제조

[0258] B1) 5-브로모-6-[2-트리(프로판-2-일)실릴에티닐]피리딘-2-아민

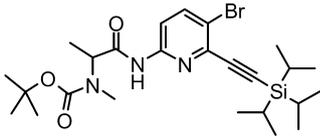


[0259]

[0260] 아르곤 분위기하에서 5,6-디브로모피리딘-2-아민 (60 g, 233 mmol), 에티닐-트리(프로판-2-일)실란 (64 ml, 285 mmol), 요오드화구리(I) (1.5 g, 7.88 mmol), 트리에틸아민 (80 ml, 577 mmol), ACN (200 ml), THF (100 ml) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (4.0 g, 5.48 mmol)의 혼합물을 2 시간동안 50°C에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 혼합물을 진공중에 농축한 후, 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 76 g (92%). HPLC-MS: M+H = 353/355; tR = 1.79 min (방법\_1).

[0261] 화합물 C의 제조

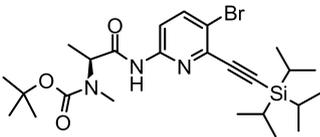
[0262] C1) tert-부틸-N-[1-[[5-브로모-6-[2-트리(프로판-2-일)실릴에티닐]피리딘-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-N-메틸카바메이트



[0263]

[0264] N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (46.4 g, 225 mmol)를 5°C에서 교반하에 2-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로판산 (72.9 g, 359 mmol) 및 DCM (200 ml)의 혼합물에 나누어 첨가하였다. 이 혼합물을 RT로 가온하고, 30분 동안 교반을 계속한 뒤, DCM (200 ml) 중의 5-브로모-6-[2-트리(프로판-2-일)실릴에티닐]피리딘-2-아민 **B1** (53 g, 150 mmol)의 혼합물을 천천히 첨가하였다. RT에서 10일 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고, 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하였다. 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 71 g (87%). HPLC-MS: M+H = 538/540; t<sub>R</sub> = 1.98 min (방법\_1).

[0265] 최종 실시예의 (R)- 또는 (S)-에난티오머를 수득하기 위해 (2R)-2-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로판산 또는 (2S)-2-[메틸-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로판산을 사용할 수 있다. 예를 들어, (2S)-2-[메틸-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로판산으로 중간체 tert-부틸 N-[(1S)-1-[(5-브로모-6-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴}에티닐)피리딘-2-일]-카바모일]-에틸]-N-메틸카바메이트가 수득된다 (**S**)-**C1**:



[0266]

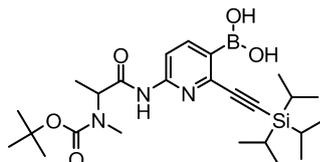
[0267] 수율: 71 g (87%). HPLC-MS: M+H = 538/540; t<sub>R</sub> = 1.98 min (방법\_1).

[0268] 따라서, 라세미 형태의 모든 후속 중간체들을 또한 R- 또는 S-에난티오머로서 수득할 수 있다. 예를 들어, D1, E1 및 F1은 (S)-C1로부터 출발하고 후술하는 과정에 따라 S-에난티오머로서 수득된다.

[0269] **화합물 D의 제조**

[0270] D1)

[6-[2-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로판노일아미노]-2-[2-트리(프로판-2-일)실릴에티닐]피리딘-3-일]보론산



[0271]

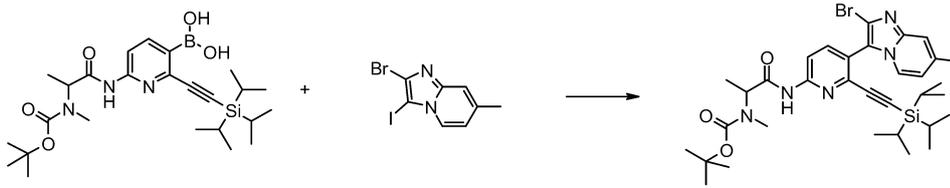
[0272] tert-부틸-N-[1-[[5-브로모-6-[2-트리(프로판-2-일)실릴에티닐]피리딘-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-N-메틸카바메이트 **C1** (53 g, 98 mmol), 비스(네오펜틸 글리콜레이트)디보론 (44.5 g, 197 mmol), KOAc (29 g, 295 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (2.16 g, 2.95 mmol) 및 디옥산 (250 ml)의 혼합물을 아르곤 분위기하에서 7시간 동안 55°C에서 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하였다. 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 44 g (89%). HPLC-MS: M+H = 504; t<sub>R</sub> = 1.67 min (방법\_1).

[0273] **화합물 E의 제조**

[0274] E1)

tert-부틸

N-(1-[(5-(2-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-(2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에티닐)피리딘-2-일)카바모일]-에틸]-N-메틸카바메이트



[0275]

[0276]

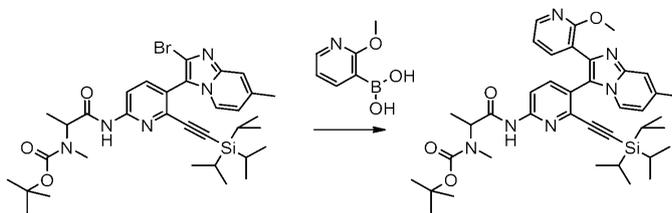
[6-[2-[메틸-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로파노일아미노]-2-[2-트리(프로판-2-일)실릴에틸닐]피리딘-3-일]보론산 **D1** (14.7 g, 29.2 mmol), 2-브로모-3-아이오도-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 **S2** (11.8 g, 35.1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.3 g, 87.7 mmol), 디옥산 (150 ml), 물 (30 ml) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (2.14 g, 2.92 mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기하에서 4시간 동안 110°C에서 교반하였다. RT에서 물 (100 ml)을 첨가하고, 혼합물 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하고, 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 6.9 g (36%). HPLC-MS: M+H = 668; tR = 1.82 min (방법\_1).

[0277]

**화합물 F의 제조**

[0278]

**F1) tert-부틸 N-[1-({5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐}피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트**



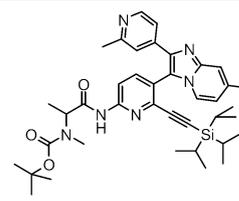
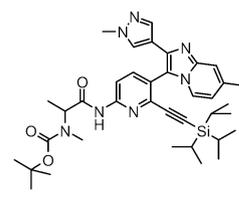
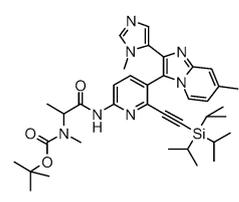
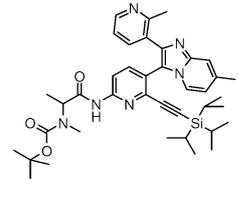
[0279]

[0280]

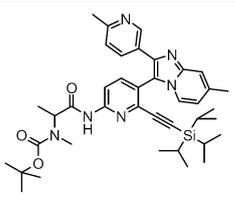
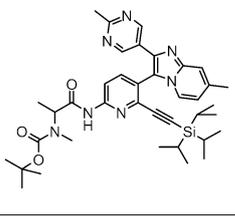
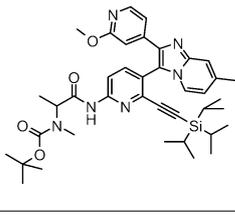
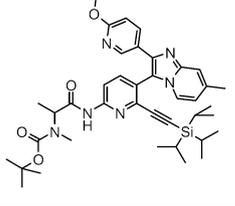
tert-부틸 N-[1-({5-[2-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐}피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트 **E1** (1.0 g, 1.50 mmol), (2-메톡시피리딘-3-일)보론산 (1.0 g, 6.54 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (475 mg, 4.48 mmol), 디옥산 (10 ml), 물 (2 ml) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (218 mg, 298 μmol)의 혼합물을 아르곤 분위기하에서 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. RT에서 물 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하고, 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 990 mg (95%). HPLC-MS: M+H = 697; tR = 2.02 min (방법\_4).

[0281]

하기 중간체들을 상응하는 보론산 (F2 + F5-F9에 대해) 또는 보론산 피나콜 에스테르 (F3-F4에 대해)를 사용하여 E1으로부터 유사하게 제조하였다:

#	구조	화학명	$t_{ret}$ [분]	[M+H]	A.M.
F2		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]카바메이트	1.23	681	M <sub>2</sub>
F3		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-[7-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]카바메이트	1.19	670	M <sub>2</sub>
F4		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-[7-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다조 1-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]카바메이트	1.19	670	M <sub>2</sub>
F5		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]카바메이트	1.23	681	M <sub>2</sub>

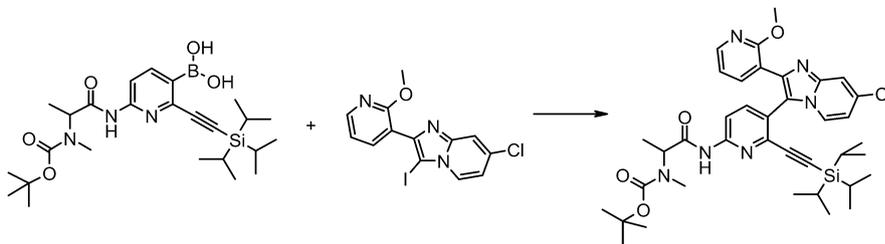
[0282]

<p><b>F6</b></p> 	<p>tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-[7-메틸-2-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]카바메이트</p>	<p>1.75</p>	<p>681</p>	<p>M_1</p>
<p><b>F7</b></p> 	<p>tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-[7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]카바메이트</p>	<p>1.22</p>	<p>682</p>	<p>M_2</p>
<p><b>F8</b></p> 	<p>tert-부틸 N-[1-((5-[2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트</p>	<p>2.43</p>	<p>697</p>	<p>M_4</p>
<p><b>F9</b></p> 	<p>tert-부틸 N-[1-((5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트</p>	<p>1.27</p>	<p>697</p>	<p>M_2</p>

[0283]

[0284]

**F10) tert-부틸 N-[1-((5-[7-클로로-2-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트**

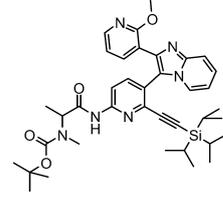


[0285]

[0286]

[6-[2-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]프로파노일아미노]-2-[2-트리(프로판-2-일)실릴에틸닐]피리딘-3-일]보론산 **D1** (895 mg, 1.78 mmol), 3-{7-클로로-3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘 **S4a** (685 mg, 1.78 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (565 mg, 5.33 mmol), 디옥산 (8 ml), 물 (1.5 ml) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (130 mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기하에서 3시간 동안 100℃에서 교반하였다. RT에서 물 (100 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하고, 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 480 mg (38%). HPLC-MS: M+H = 717; tR = 1.30 min (방법\_2).

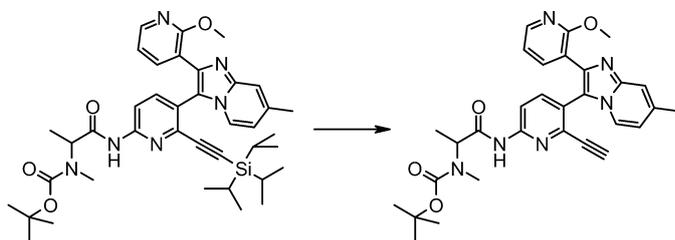
[0287] 하기 중간체를, S4b를 사용하여 유사하게 제조하였다:

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
F11		tert-부틸 N-[1-((5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]-에틸닐}피리딘-2-일)-카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	1.25	683	M_2

[0288]

[0289] 화합물 G 및 H의 제조

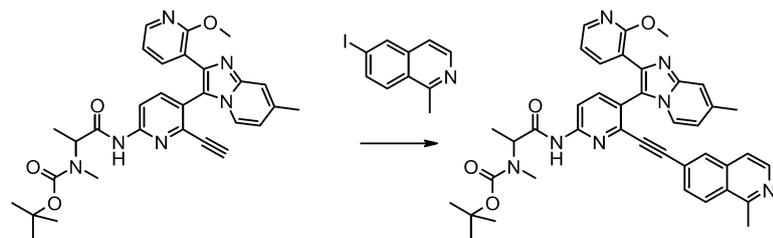
[0290] G1) tert-부틸 N-[1-((6-에틸닐-5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트



[0291]

[0292] tert-부틸 N-[1-((5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-{2-[트리스(프로판-2-일)실릴]에틸닐}피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트 **F1** (1.1 g, 1.59 mmol), THF (20 ml) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 mol/l 용액, 1.8 ml, 1.8 mmol)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 염수로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하여 조 **G1**을 얻고 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

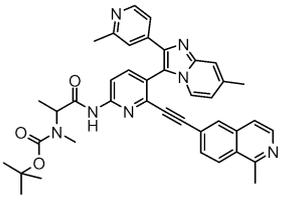
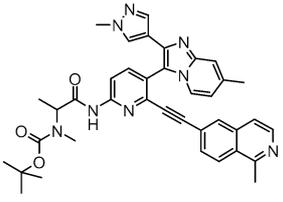
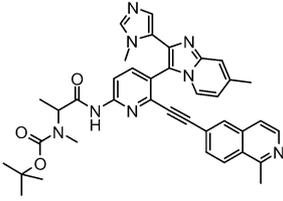
[0293] H1) tert-부틸 N-[1-((5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트



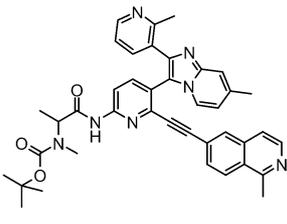
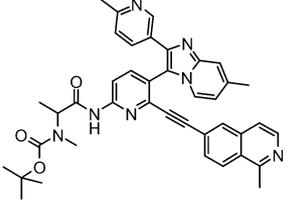
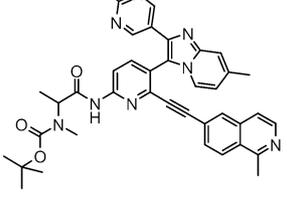
[0294]

[0295] 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (114 mg, 162 μmol)을 tert-부틸 N-[1-((6-에틸닐-5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트 **G1** (439 mg, 812 μmol), 6-아이오도-1-메틸이소퀴놀린 **S5** (437 mg, 1.62 mmol), 요오드화구리(I) (15 mg, 79 μmol), 트리에틸아민 (350 μl, 2 mmol) 및 NMP (2 ml)의 혼합물에 아르곤 분위기하에서 RT에서 첨가하고, 50°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공중에 농축하고, 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 223 mg (40%). HPLC-MS: M+H = 682; tR = 1.00 min (방법\_2).

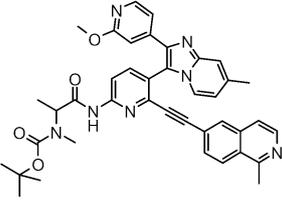
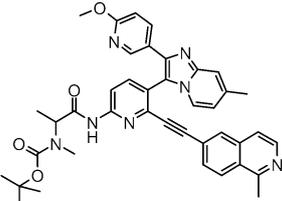
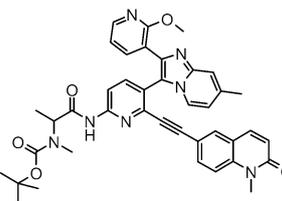
[0296] 하기 중간체들을, 6-아이오도-1-메틸-이소-퀴놀린 **S5**, 6-아이오도-1-메틸-1,2-디하이드로퀴놀린-2-온 또는 아이오도벤젠을 사용하여 유사하게 제조하였다:

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
H2		tert-부틸 N-메틸-N-[1-(5-(7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)카바모일)-에틸]카바메이트	0.98	666	M_2
H3		tert-부틸 N-메틸-N-[1-(5-(7-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)카바모일)-에틸]카바메이트	0.95	655	M_2
H4		tert-부틸 N-메틸-N-[1-(5-(7-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다조 1-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)카바모일)-에틸]카바메이트	0.93	655	M_2

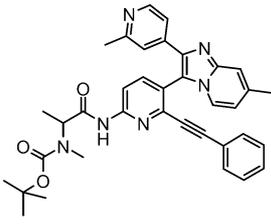
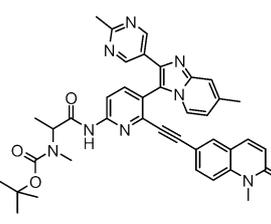
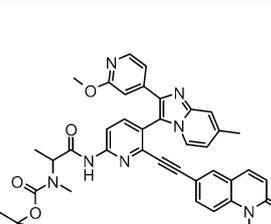
[0297]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
H5		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-(7-메틸-2-(2-메틸피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)카바모일)-에틸]카바메이트	0.96	666	M_2
H6		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-(7-메틸-2-(6-메틸피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)카바모일)-에틸]카바메이트	0.99	666	M_2
H7		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-(7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)카바모일)-에틸]카바메이트	0.96	667	M_2

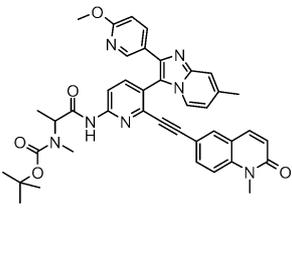
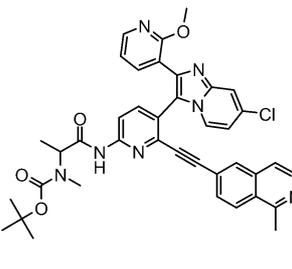
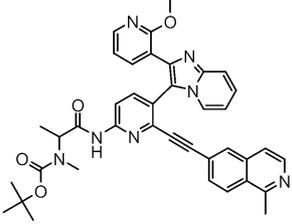
[0298]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
H8		tert-부틸 N-[1-({5-[2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	1.02	682	M_2
H9		tert-부틸 N-[1-({5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	1.03	682	M_2
H10		tert-부틸 N-[1-({5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	0.96	698	M_2

[0299]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
H11		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-(7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-페닐에티닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]카바메이트	1.02	601	M_2
H12		tert-부틸 N-메틸-N-[1-((5-(7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-(1-메틸-2-옥소-1,2-다하이드로퀴놀린-6-일)에티닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]카바메이트	0.92	683	M_2
H13		tert-부틸 N-[1-((5-(2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-(1-메틸-2-옥소-1,2-다하이드로퀴놀린-6-일)에티닐)피리딘-2-일)카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	0.98	698	M_2

[0300]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
H14		tert-부틸 N-[1-({5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	0.99	698	M <sub>2</sub>
H15		tert-부틸 N-[1-({5-[7-클로로-2-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	1.04	702	M <sub>2</sub>
H16		tert-부틸 N-[1-({5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트	0.98	668	M <sub>2</sub>

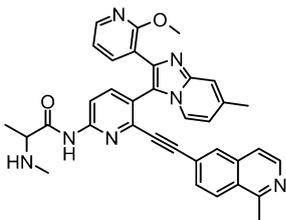
[0301]

[0302]

[0303]

실시예 (1)의 제조:

실시예 1 N-{5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)프로판아미드

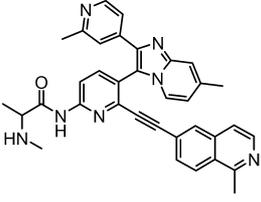
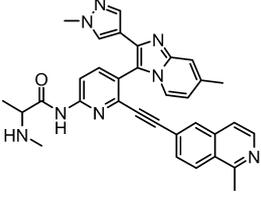
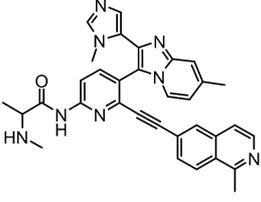


[0304]

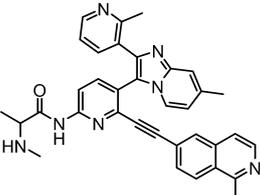
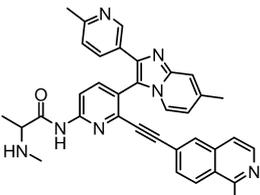
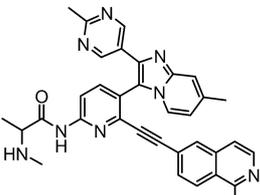
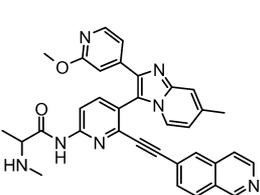
[0305]

tert-부틸 N-[1-({5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일}카바모일)에틸]-N-메틸카바메이트 **H1** (223 mg, 327 μmol), DCM (10 ml) 및 TFA (2 ml)의 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 톨루엔 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공중에 농축하였다. 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 88 mg (46%). HPLC-MS: M+H = 582; t<sub>R</sub> = 1.17 min (방법\_1).

[0306] 하기 실시예들을 H2 - H16으로부터 유사하게 제조하였다:

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
2		N-{5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.13	566	M_1
3		N-{5-[7-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.10	555	M_1
4		N-{5-[7-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다조 1-5-일)이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.09	555	M_1

[0307]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
5		N-{5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.12	566	M_1
6		N-{5-[7-메틸-2-(6-메틸피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.14	566	M_1
7		N-{5-[7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)-이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.12	567	M_1
8		N-{5-[2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.21	582	M_1

[0308]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
9		N-{5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.23	582	M_1
10		N-{5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.10	598	M_1
11		N-{5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-페닐에틸)피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.19	501	M_1

[0309]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
12		N-{5-[7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.04	583	M_1
13		N-{5-[2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.13	598	M_1
14		N-{5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일}-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.15	598	M_1

[0310]

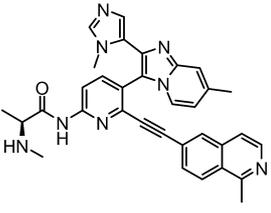
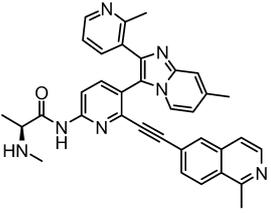
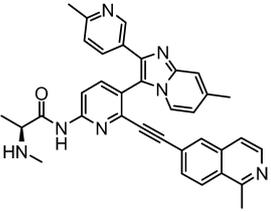
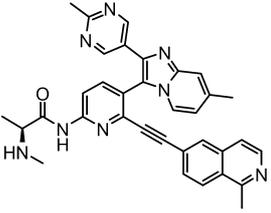
#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
15		N-(5-[7-클로로-2-(2-메톡시피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.22	602	M_1
16		N-(5-[2-(2-메톡시-피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.11	508	M_1

[0311]

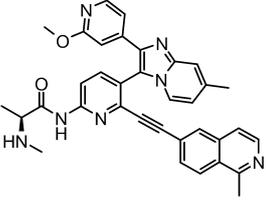
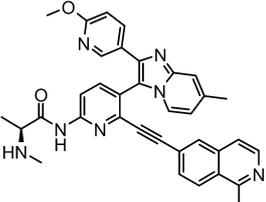
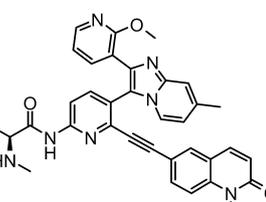
[0312] 합성 경로에서 C1 대신 (S)-C1을 사용하여 실시예들의 (S)-에난티오머를 수득하였다:

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
(S)-1		(2S)-N-(5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.17	582	M_1
(S)-2		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.13	566	M_1
(S)-3		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일)-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.10	555	M_1

[0313]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
(S)-4		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.09	555	M_1
(S)-5		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.12	566	M_1
(S)-6		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(6-메틸피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.14	566	M_1
(S)-7		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.12	567	M_1

[0314]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
(S)-8		(2S)-N-[5-[2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸-아미노)-프로판아미드	1.21	582	M_1
(S)-9		(2S)-N-[5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸-아미노)-프로판아미드	1.23	582	M_1
(S)-10		(2S)-N-[5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸닐]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.10	598	M_1

[0315]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
(S)-11		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-(2-페닐에틸)피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.19	501	M_1
(S)-12		(2S)-N-(5-[7-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.04	583	M_1
(S)-13		(2S)-N-(5-[2-(2-메톡시피리딘-4-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.13	598	M_1

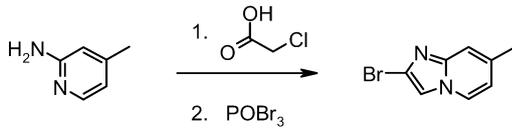
[0316]

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
(S)-14		(2S)-N-(5-[2-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.15	598	M_1
(S)-15		(2S)-N-(5-[7-클로로-2-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.22	602	M_1
(S)-16		(2S)-N-(5-[2-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-[2-(1-메틸이소퀴놀린-6-일)에틸]피리딘-2-일]-2-(메틸아미노)-프로판아미드	1.11	508	M_1

[0317]

[0318] 빌딩 블록 S의 제조

[0319] S1) 2-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘

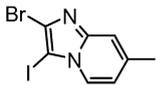


[0320]

[0321] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.7 g, 114 mmol)을 RT에서 물 (100 ml) 중의 2-클로로아세트산 (19.6 g, 207 mmol)에 나누어 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 4-메틸피리딘-2-아민 (22.5 g, 208 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 가열환류시킨 후, RT로 냉각하였다. 혼합물을 진공중에서 그의 부피가 절반 이하가 되도록 농축하고, 냉 에탄올 (200 ml)을 첨가하였다. 침전을 수집하여 냉 에탄올로 세척하고, 진공중에서 건조시킨 다음, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0322] 조 중간체 및 POBr<sub>3</sub> (90 g, 341 mmol)을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각하고, DCM (500 ml) 및 수성 NaOH (1 mol/l, 1000 ml)의 냉각된 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. RT에서 1시간 동안 교반한 후, 유기상을 모으고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하고, 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 8.6 g (20%). HPLC-MS: tR = 0.79 min (방법\_1).

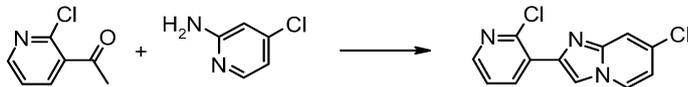
[0323] S2) 2-브로모-3-아이오도-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘



[0324]

[0325] 2-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 S1 (8.6 g, 40.8 mmol), N-아이오도숙신이미드 (9.2 g, 40.8 mmol) 및 ACN (500 ml)의 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 침전을 수집하여 ACN으로 세척한 뒤, 진공중에 건조하였다. 수율: 11.8 g (86%). HPLC-MS: tR = 1.09 min (방법\_1).

[0326] S3a) 2-클로로-3-{7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}피리딘



[0327]

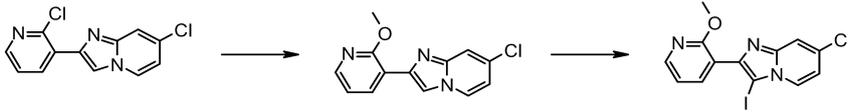
[0328] 테트라-N-부틸암모늄 트리브로마이드 (3.18 g, 6.60 mmol)를 RT에서 THF (15 ml) 중의 1-(2-클로로피리딘-3-일)에탄-1-온 (1 g, 6.43 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 4-클로로피리딘-2-아민 (0.83 g, 6.43 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0.56 g, 6.67 mmol) 및 에탄올 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. RT에서 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하고, 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 0.88 g (52%). HPLC-MS: tR = 0.80 min (방법\_2).

[0329] 하기 중간체들을 유사하게 제조하였다:

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
S3b		2-클로로-3-{이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}피리딘	0.84	230	M_1
S3c		2-클로로-3-{7-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}피리딘	0.79	244	M_2

[0330]

[0331] S4a) 3-{7-클로로-3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘



[0332]

[0333] 2-클로로-3-{7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}피리딘 S3a (0.86 g, 3.26 mmol), 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 5.4 mol/l, 4 ml, 21.6 mmol) 및 메탄올 (6 ml)의 혼합물을 60°C에서 2일, 이어 80°C에서 2일 동안 교반하였다. RT에서 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하였다. 조 중간체 **desiido-S4a** (3-{7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘, HPLC-MS: M+H = 260; tR = 1.05 min (방법\_1)은 추가 정제없이 직접 사용된다).

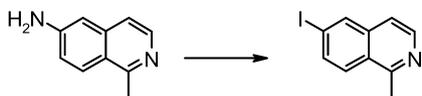
[0334] N-아이오도숙신이미드 (0.73 g, 3.26 mmol) 및 ACN (15 ml)을 조 물질에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 침전을 수집하여 ACN으로 세척한 뒤, 진공중에 건조하였다. 여액을 진공중에 농축하고, EtOAc를 첨가한 후, 혼합물을 10% 티오황산나트륨을 함유하는 수용액으로 세척하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하고, 침전과 합쳐 표제 화합물을 얻고 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 0.69 g (55%). HPLC-MS: M+H = 386; tR = 1.13 min (방법\_1)

[0335] 하기 중간체들을 S3b 및 S3c로부터 유사하게 제조하였다:

#	구조	화학명	t <sub>ret</sub> [분]	[M+H]	A.M.
<b>Desiido-S4b</b>		3-{이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘	0.90	226	M_1
<b>S4b</b>		3-{3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘	1.00	352	M_1
<b>Desiido-S4c</b>		2-메톡시-3-{7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}피리딘	0.81	240	M_2
<b>S4c</b>		3-{3-아이오도-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘	0.87	366	M_2

[0336]

[0337] S5) 6-아이오도-1-메틸이소퀴놀린



[0338]

[0339] 염산 (2 mol/l, 1.5 l) 및 2-메틸프로판-2-올 (1.5 l) 중의 1-메틸이소퀴놀린-6-아민 (27 g, 171 mmol)의 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 아질산나트륨 (12 g, 177 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 RT로 가온하고, 5분 간 교반한 뒤, 다시 0°C로 냉각하였다. 요오드화나트륨 (45 g, 302 mmol)을 첨가하고, 혼합물 RT에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수산화나트륨으로 수성상을 염기성으로 만든 후 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공중에 농축하였다. 생성물을 RP HPLC로 정제하였다. 수율: 5.2 g (11%). HPLC-MS: M+H = 270; tR = 1.70 min (방법\_3).

[0340] **생물학적 방법**

[0341] XIAP BIR3 및 cIAP1 BIR3 결합 측정법 (DELFI)

[0342] 인간 XIAP (아미노산 241 내지 356 포함; XIAP BIR3) 및 cIAP1 (아미노산 256 내지 363 포함; cIAP1 BIR3)의 BIR3 도메인을 GST-융합 단백질로서 Ecoli로부터 발현시키고, 정제하였다. 성숙한 인간 SMAC의 N-말단을 나타내는 펩티드 AVPIAQKSE-Lys(Biotin) (SMAC 펩티드)를 단백질-펩티드 상호작용 분석에서 상호작용 파트너로서 사용하였다.

[0343] BIR3 도메인 (10 nM)을 분석 완충액 (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 0.1% BSA, 1 mM DTT, 0.05% TritonX100)에서 SMAC 펩티드 (10 nM)와 저해 화합물의 존재하에 1 시간동안 실온에서 배양하였다. 분석 혼합물을 스트렙타비딘 코팅된 플레이트로 옮기고, 실온에서 1 시간동안 배양하여 비오틴화된 펩티드 및 관련 BIR3 도메인이 플레이트에 결합되도록 하였다. 수 회 세척 단계 후, Eu 표지된 항-GST 항체 (예를 들면, Perkin Elmer DELFIA Eu-N1-antiGST AD0250)를 첨가하여 Perkin Elmer의 지시에 따라 BIR3 도메인-SMAC 펩티드 상호작용을 검출하였다. 요약하면, 항체를 첨가하고 (Perkin Elmer DELFIA 분석 완충액 2013-01에서 1:5000으로 희석), 1 시간동안 배양하였다. Delfia 세척 완충액 (Perkin Elmer DELFIA Wash 2013-05)를 사용한 3회 세척 단계후, 증진 용액 (Perkin Elmer 증진 용액 2013-02)을 첨가하고, 10 분동안 배양을 계속하였다. 시간 분해 유포럼 형광을 Wallac Victor에서 표준 분석 세팅을 이용하여 측정하였다.

[0344] 일련적으로 희석된 화합물 (예를 들면, 1:5)의 존재하에서 BIR3 도메인을 SMAC 펩티드와 배양하여 얻은 분석 결과로부터 저해 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다. DELFIA 분석 결과를 화합물 농도에 대해 플롯팅하고, Software GraphPad Prizm을 이용하여 최대 저해의 절반 농도 (IC<sub>50</sub> 값)를 계산하였다.

[0345] 실시예의 생물학적 활성을 나타내는 IC<sub>50</sub> 값을 하기 표에 나타내었다. 모든 IC<sub>50</sub> 값은 nM로 보고되었으며, (S)-이성체의 활성을 나타낸다:

#	cIAP1 BIR-3	XIAP BIR-3
(S)-1	1	207
(S)-2	1	N/A
(S)-3	1	252
(S)-4	1	303
(S)-5	2	677
(S)-6	1	108
(S)-7	1	124
(S)-8	1	147
(S)-9	1	267
(S)-10	1	260
(S)-11	1	13
(S)-12	2	333
(S)-13	1	219
(S)-14	1	1269
(S)-15	2	175
(S)-16	2	304

[0346]

[0347] 시토크롬 P450 동종효소 저해 시험

[0348] 특이적 기질의 대사 산물로의 전환 저해를 인간의 간 마이크로솜을 사용하여 37°C에서 측정하고 시토크롬 P450 동종효소의 저해를 결정하는데 사용한다. 다음 시토크롬 P450 동종효소에 대해서 이들 기질 및 대사 반응을 모니터링한다: P450 2C9: 디클로페낙의 하이드록실화; P450 3A4: 미다졸람의 하이드록실화; P450 2D6: 텍스트로메타폰의 탈메틸화; P450 2C19: 메페니토인의 하이드록실화; P450 2C8: 아모디아퀸의 탈에틸화.

[0349] 최종 배양 부피는 TRIS 완충액 (0.1 M), MgCl<sub>2</sub> (5 mM), 측정되는 P450 동종효소에 좌우되는 인간 간 마이크로솜의 특정 농도 (P450 2C9, P450 3A4: 0.1 mg/ml, P450 2D6: 0.2 mg/ml; P450 2C9: 0.5 mg/ml, P450 2C8: 0.05 mg/ml) 및 각 동종효소에 대한 개별 기질의 특정 농도 (P450 2C9: 디클로페낙 10 μM; P450 3A4: 미다졸람 5 μM; P450 2D6: 텍스트로메타폰 5 μM; P450 2C19: S-메페니토인 70 μM; P450 2C8: 아모디아퀸 1 μM)를 함유한다.

[0350] 시험 화합물의 효과를 5 가지 상이한 농도 (예를 들어, 후속하는 일련의 1:4 희석과 함께 최고 농도 10-50 μM)

M)에서 또는 시험 화합물 없이 (고 대조군) 이중으로 결정하였다. 짧은 예비배양 기간 후, 반응을 보조 인자 (NADPH, 1 mM)로 개시하고, 배양액을 8°C로 냉각시키고 이어서 아세토니트릴 1 부피를 첨가하여 중단시켰다. 내부 표준 용액 - 일반적으로 형성된 대사 산물의 안정한 동위원소 -을 배양 중단 후 첨가하였다. 피크 면적 분석물 (= 형성된 대사 산물) 및 내부 표준을 LC-MS/MS에 의해 결정하였다. 이들 배양에서 내부 표준에 대한 분석물의 생성된 피크 면적비를 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군 활성과 비교하였다. 각 분석 실행에 대해 측정되는 P450 동종효소에 좌우되는 양성 대조군 저해제 (P450 2C9: 설파페나졸, P450 3A4: 케토코나졸, P450 2D6: 퀴니딘, P450 2C19: 트라닐사이프로민, P450 2C8: 몬테루카스트)의 IC<sub>50</sub>을 측정하였다. 분석 결과를 화합물 농도에 대해 플롯하고 Software GraphPad Prizm을 사용하여 저해 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값 (최대 저해 농도의 절반)을 계산하였다.

[0351] 개별 시토크롬 P450 동종효소에 대한 실시예들의 저해 활성을 나타내는 IC<sub>50</sub> 값을 하기 표에 나타내었다. 모든 IC<sub>50</sub> 값은 μM로 보고되었으며, (S)-이성체의 저해 활성을 나타낸다:

#	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-1	>50	11	38	35	>50
(S)-2	1.9	0.9	>50	>50	>50
(S)-3	>50	14	>50	>50	>50
(S)-4	36	9.8	27	6.4	>50
(S)-5	>50	1.3	>50	>50	>50
(S)-6	>50	25	>50	>50	>50
(S)-7	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-8	38	1.6	>50	>50	>50
(S)-9	>50	15	>50	>50	>50
(S)-10	>50	9.3	45	>50	>50
(S)-11	14	15	>50	32	46
(S)-12	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-13	12	4.5	>50	>50	>50
(S)-14	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-15	32	2.2	19	16	>50
(S)-16	>50	3.4	21	29	>50

[0352]

용해도 측정 (DMSO 용액 침전법)

[0353]

화합물의 10 mM DMSO 스톱 용액을 사용하여 그의 수용해도를 측정하였다. DMSO 용액을 수성 매질 (pH = 6.8의 McIlvaine 완충액)으로 250 μM의 최종 농도로 희석시켰다. 주변 온도에서 24시간 동안 진탕한 후, 잠재적으로 형성된 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 신호를 기지 농도의 표준 용액의 신호와 비교하여 LC-UV 방법에 의해 여액의 농도를 측정하였다.

[0354]

[0355]

pH 6.8에서의 실시예들의 용해도를 하기 표에 나타내었다. 모든 값은 μg/ml로 보고되었으며, (S)-이성체를 나타낸다:

#	Sol[ $\mu\text{g/ml}$ ]pH 6,8
(S)-1	35
(S)-2	8
(S)-3	1
(S)-4	39
(S)-5	<1
(S)-6	1
(S)-7	<1
(S)-8	<1
(S)-9	2
(S)-10	35
(S)-11	N/A
(S)-12	<1
(S)-13	<1
(S)-14	<1
(S)-15	20
(S)-16	17

[0356]

[0357]

본 발명에 따른 화학식 (I) 화합물의 생물학적 성질에 기초하여, 이들의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 디아스테레오머, 이들의 혼합물 및 상기 언급된 모든 형태의 염은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료용으로 적합하다.

[0358]

예를 들어, 본 발명에 따른 화합물로 치료할 수 있는 암으로는 뇌종양, 예를 들어, 청신경 초종, 정상세포종, 예를 들어, 모양세포성(pilocytic) 정상세포종, 소섬유(fibrillary) 정상세포종, 원형질성(protoplasmic) 정상세포종, 평대세포 정상세포종(gemistocytary astrocytoma), 역형성 정상세포종 및 교모세포종(glioblastoma), 뇌 림프종, 뇌 전이, 뇌하수체 종양, 예를 들어, 프로락틴노마(prolactinoma), HGH(human growth hormone; 인간 성장 호르몬) 생성 종양 및 ACTH(adrenocorticotropic hormone; 부신피질 자극 호르몬) 생성 종양, 두개인두종, 수모 세포종(medulloblastoma), 수막종 및 희소돌기교아세포종; 신경 종양(신생물), 예를 들어, 식물 신경계의 종양, 예를 들어, 신경모세포종 심파티쿰(neuroblastoma sympathicum), 신경절신경종(ganglioneuroma), 부신절종(갈색세포종, 크롬친화성 세포종) 및 경동맥 소체 종양, 말초 신경계의 종양, 예를 들어, 절단 신경종, 신경섬유종, 신경초종(neurinoma)(신경집중(neurilemmoma), 슈반세포종(Schwannoma)) 및 악성 슈반세포종, 및 중추신경계의 종양, 예를 들어, 뇌 및 골수 종양; 창자암, 예를 들어, 직장, 결장, 직장결장, 항문, 대장 암종, 소장 및 십이지장의 종양; 눈꺼풀 종양, 예를 들어, 기저세포암 또는 기저세포 암종; 췌장암 또는 췌장 암종; 방광암 또는 방광 암종; 폐암(기관지 암종), 예를 들어, 소세포 기관지 암종(귀리 세포 암종) 및 비소세포 기관지 암종(NSCLC), 예를 들어, 평판 상피세포 암종, 샘암종 및 거대세포 기관지 암종; 유방암, 예를 들어, 침윤성 도관 암종, 콜로이드 암종, 소엽 침입성 암종, 관형 암종, 샘낭 암종 및 유두 암종과 같은 유방 암종; 비호지킨 림프종(NHL), 예를 들어, 버킷 림프종, 저악성 비호지킨 림프종(NHL) 및 균상식육종; 자궁암 또는 자궁 내막 암종 또는 황체 암종; CUP 증후군(Cancer of Unknown Primary; 원발부위 미상 암); 난소암 또는 난소 암종, 예를 들어, 점액성 암, 자궁내막암 또는 장액 암; 담낭암; 담관 암, 예를 들어, 클라츠킨 종양; 고환암, 예를 들어, 정상피종 및 비정상피종; 림프종(lymphosarcoma), 예를 들어, 악성 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 예를 들어, 만성 림프 백혈병, 백혈병성 세망내피종, 면역종, 형질세포종(다발성 골수종), 면역모세포종, 버킷 림프종, T-영역 균상식육종, 거대 세포 미분화 림프모구세포종 및 림프모구세포종; 후두암, 예를 들어, 성대 종양, 성문상부(supraglottal), 성문 및 성문하부(subglottal) 후두 종양; 골암, 예를 들어, 골연골증, 연골증, 연골모세포종, 연골점액성 섬유종, 골증, 유골 골증, 골모세포종, 호산구성 육아종, 거대 세포 종양, 연골육종, 골육종, 유잉 육종, 세망육종, 형질세포종, 섬유 형성이상, 미성숙(juvenile) 골낭(bone cyst) 및 동맥류성 골낭; 두경부 종양, 예를 들어, 입술, 혀, 구강저, 구강, 잇몸, 구개, 침샘, 목구멍, 비강, 부비강, 후두 및 중이의 종양; 간암, 예를 들어, 간세포 암종 또는 간세포 암종(HCC); 백혈병, 예를 들어, 급성 림프/림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)과 같은 급성 백혈병; 만성 백혈병, 예를 들어, 만성 림프 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML); 위암 또는 위 암종, 예를 들어, 유두형, 관형 및 점액성 샘암종, 인환(signet ring) 세포 암종, 선형편평 암종, 소세포 암종 및 미분화 암종; 흑색종, 예를 들어, 표재 확장성 흑색종, 결절성 흑색종, 악성 흑지 흑색종 및 선단 흑자성 흑색종; 신장암, 예를 들어, 신장 세포 암종 또는 부신종 또는 그라비츠 종양; 식도암 또는 식도 암종; 음경암; 전립선암; 인후암 또는 인후 암종, 예를 들어, 비강인두

암종, 구인두 암종 및 하인두 암종; 망막모세포종, 예를 들어 질암 또는 질 암종 등; 평판 상피 암종, 샘암종, 동일반응계의 암종, 악성 흑색종 및 육종; 갑상선 암종, 예를 들어, 유두형, 여포성 및 수질 갑상선 암종, 및 역형성 암종; 유극세포암, 표피양암종(epidormoid carcinoma) 및 피부의 평판 상피 암종; 흉선종, 요도암 및 외음부암이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0359] 본 발명에 따른 화합물로 치료될 수 있는 바람직한 암은 폐암, 간암, 결장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 신장암, 위암, 두부암, 경부암, 림프종 및 백혈병이다,
- [0360] 본 발명의 신규 화합물은 임의로 방사선치료 또는 다른 "최신의(state-of-the-art)" 화합물, 예를 들어, 세포증식 저해성 또는 세포독성 물질, 세포증식 저해제, 항-혈관생성 물질, 스테로이드 또는 항체와 병용하여 상기 질환의 예방, 단기간 또는 장기간 치료에 사용할 수 있다.
- [0361] 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 사용하거나 본 발명에 따른 기타 활성 물질과 병용하여 사용할 수 있으며, 임의로 다른 약리학적 활성 물질과 병용하여 사용할 수도 있다.
- [0362] 본 발명에 따른 화합물과 배합하여 투여할 수 있는 화학요법제로는, 호르몬, 호르몬 유사체 및 항호르몬(예: 타목시펜, 토레미펜, 팔록시펜, 플베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시프로게스테론, 옥트레오티드), 아로마타제 저해제(예: 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄), LHRH 작용제 및 길항제(예: 고세렐린 아세테이트, 루프롤리드), 성장 인자 저해제(성장 인자는, 예를 들어, "혈소관 유래 성장 인자" 및 "간세포 성장 인자"이고, 저해제는, 예를 들어, "성장 인자" 항체, "성장 인자 수용체" 항체 및 티로신 키나제 저해제, 예를 들어, 세툽시마브, 게피티니브, 이마티니브, 라파티니브 및 트라스투주마브이다); 항대사물(예: 안티플레이트, 예를 들어, 메토틱세이트, 랄티트렉세드, 피리미딘 유사체, 예를 들어, 5-플루오로우라실, 카페시타빈 및 겐시타빈, 퓨린 및 아데노신 유사체, 예를 들어, 머캅토피린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈, 플루다라빈); 항종양 항생제(예: 안트라사이클린, 예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 스트렙토조신); 백금 유도체(예: 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴); 알킬화제(예: 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부셀판, 다카르바진, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로미드, 니트로소우레아, 예를 들어, 카무스틴 및 로무스틴, 티오테파); 유사분열 저해제(예: 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 빈크리스틴; 및 탁산, 예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀); 토포아이소머라제 저해제(예: 에피도도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드 및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론) 및 각종 화학요법제, 예를 들어, 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론 알파, 류코보린, 리톡시마브, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드론에이트 및 포르피머가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0363] 기타 가능한 배합 파트너는 2-클로로데속시아데노신, 2-플루오로데속시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 알테스류킨, 알리트레티노인, 알트레타민, 알보시디브, 아모나피드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠오네, 아포민, 아라노즈, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나피드, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주마브, 비리코다르 디시트레이트, BCX-1777, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992, BIBF 1120, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리오스타틴-1, 보르테조미브, 브로스탈리신, 부셀판, CA-4 프로드럭, CA-4, 캡셀(CapCe11), 칼시트리올, 카네르티니브, 칸포스파미드, 카페시타빈, 카복시프탈라토프라틴, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세픽심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕시브, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌기티드, 시클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, 클로파라빈, 콜치신, 콤프레타스타틴 A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 크립토포신 52, CTP-37, CP-461, CV-247, 시아노도폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 덤시퀘티드, 데속시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족사네트, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 둘라스타틴 10, 도라니다졸, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오티드, 에파프록시랄, 에플로르니틴, EKB-569, EKB-509, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주마브, ER-86526, 에를로티니브, ET-18-OCH3, 에티닐시티딘, 에티닐로에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 펜레티니드, 플록수리딘, 폴산, FOLFOX, FOLFIRI, 포르메스탄, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티니브, 겐투주마브, 기마테칸, 글루포스파미드, GCS-100, G17DT 이뮤노젠, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016,

그라니세트론, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 히알uron산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모마브, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IMC-1C11, 이뮤놀, 인디술람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터류킨-2, 이오나파르니브, 이프로플라틴, 이로폴벤, 이소호말리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 컨쥬게이트된 오에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, 로바플라틴, 레플루노미드, 레노그라스티م, 류프롤리드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸리드, 루테티움 텍사피린, 로메트렉솔, 로속산트론, LU 223651, 루르토테칸, 마포스파미드, 마리마스타트, 메클로로에타민, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보블린, MK-2206, MLN518, 모텍사핀 가둘리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네오바스타트, 니메술리드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오메프라졸, 온코파지, 오르미플라틴, 오르타탁셀, 옥산트라졸, 오에스트로겐, 파투필론, 페그필그라스티م, PCK-3145, 페그필그라스티م, PBI-1402, PEG-파클리탁셀, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티니브, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페틸알콜, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 폐녹소디올 0, PKI166, 플레비트렉세드, 플라카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스트린, RAF-265, 라모세트론, 란피르나제, RDEA-119/BAY 869766, 레백카마이신 유사체, 레비미드, RG-7167, 리족신, rhu-MAb, 리세드로네이트, 리톡시마브, 로페콕시브, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르비프로펜, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스티, 사트라플라틴, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, 소라페니브, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록삼산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타리퀴타르, 탁소테레, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라미드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄록스, 테라루비신, 티벡타신, 티아조푸린, 티피파르니브, 티라파자민, 토클라데신, 토무렉스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID-107, 트랜스레티산, 트라스주투마브, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 유로시딘, 발루비신, 바탈라니브, 빈크리스틴, 빈플루닌, 비롤리진, WX-UK1, 백터빅스, 젤로다, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, 졸레드로나트 및 조수퀴다르이다.

- [0364] 적합한 제제로는, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 좌제, 용액제, - 특히 (피하, 정맥내, 근육내) 주사 및 주입용 용액제-, 엘릭시르제, 에멀전 또는 분산성 분말이 포함된다. 약학적 활성 화합물(들)의 함량은 조성물 총량의 0.1 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 50 중량% 범위, 즉 이하 구체화된 용량 범위를 달성하기에 충분한 양이어야 한다. 구체화된 용량은, 필요한 경우, 일일 수회 제공될 수 있다.
- [0365] 적합한 정제는, 예를 들어, 활성 물질(들)을 공지 부형제, 예를 들어, 불활성 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스, 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산, 결합제, 예를 들어, 전분 또는 젤라틴, 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 활석, 및/또는 방출 지연제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 혼합하여 얻을 수 있다. 정제는 여러 개의 층을 포함할 수도 있다.
- [0366] 피복 정제는 정제와 유사하게 제조된 코어를 정제 피복용으로 일반적으로 사용되는 물질, 예를 들어, 폴리돈 또는 셀락, 아라비아 고무, 활석, 이산화티탄 또는 당으로 피복함으로써 제조할 수 있다. 지연 방출을 달성하거나 비혼화성을 방지하기 위해, 코어는 또한 다수의 층으로 이루어질 수 있다. 유사하게, 정제 피복은 가능하게는 위에서 언급한 정제용 부형제를 사용하여 지연 방출을 달성하기 위한 다수의 층으로 이루어질 수 있다.
- [0367] 본 발명에 따른 활성 물질 또는 이들의 배합물을 함유하는 시럽제 또는 엘릭시르제는 감미제, 예를 들어, 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당; 및 향미 증강제, 예를 들어, 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향미제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 또한 현탁 보조제 또는 증점제, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스; 습윤제, 예를 들어, 지방 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물; 또는 방부제, 예를 들어, p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.
- [0368] 주사 및 주입용 용액제는 일반적인 방법으로, 예를 들어, 등장성 제제, 방부제, 예를 들어, p-하이드록시벤조에이트, 또는 안정화제, 예를 들어, 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염을 첨가하고 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여 제조하며, 물을 희석제로서 사용하는 경우, 예를 들어, 유기 용매를 임의로 용매화제 또는 용해 조제로서 사용할 수 있으며 주사 바이알 또는 앰플 또는 주입 병 속으로 옮길 수 있다.

- [0369] 하나 이상의 활성 물질 또는 활성 물질의 배합물을 함유하는 캡슐제는, 예를 들어, 활성 물질을 불활성 담체, 예를 들어, 락토스 또는 소르비톨과 혼합하고, 이들을 젤라틴 캡슐에 충전시켜 제조할 수 있다.
- [0370] 적당한 좌제는, 예를 들어, 이러한 목적으로 제공되는 담체, 예를 들어, 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0371] 사용될 수 있는 부형제로는, 예를 들어, 물, 약학적으로 허용가능한 유기 용매, 예를 들어, 파라핀(예: 석유 분획), 식물성유(예: 땅콩 또는 참기름), 일 또는 다작용성 알콜(예: 에탄올 또는 글리세롤), 담체, 예를 들어, 천연 미네랄 분말(예: 카올린, 점토, 활석, 초크), 합성 미네랄 분말(예: 고분산된 규산 및 규산염), 당(예: 사탕수수, 락토스 및 글루코스), 유화제(예: 리그닌, 소모된 설파이트액(spent sulphite liquor), 메틸셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트, 활석, 스테아르산 및 나트륨 라우릴 설페이트)가 포함된다.
- [0372] 제제는 일반적인 방법으로 투여하며, 바람직하게는 경구 또는 경피 경로로, 가장 바람직하게는 경구 경로로 투여한다. 경구 투여를 위해, 정제는 물론, 위에서 언급한 담체 이외에, 첨가제, 예를 들어, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘을 각종 첨가제, 예를 들어, 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 함께 함유할 수 있다. 또한, 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석을 정제화 공정에서 동시에 사용할 수 있다. 수성 현탁액의 경우, 활성 물질은 상기 부형제 이외에 다양한 향미 증강제 또는 착색제와 배합할 수 있다.
- [0373] 비경구 사용을 위해, 적당한 액상 담체를 갖는 활성 물질 용액이 사용될 수 있다.
- [0374] 그러나, 체중, 투여 경로, 개개의 약물에 대한 반응, 제형의 성질, 및 약물 투여 시간 또는 간격에 따라, 때때로 특정된 용량으로부터 벗어날 필요가 있을 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 상기 제시된 최소 용량 미만으로 사용하는 것이 충분할 수 있지만, 다른 경우에는 상한선을 초과하여야 할 수도 있다. 다량으로 투여하는 경우, 이들을 다수의 소량 용량으로 나누어 하루에 걸쳐 여러 번 투여하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0375] 하기 제형 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 예시한다.

[0376] 약학적 제형의 예

[0377]	A) <u>정제</u>	정제당
[0378]	화학식 (I)의 활성 물질	100 mg
[0379]	락토스	140 mg
[0380]	옥수수 전분	240 mg
[0381]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0382]	마그네슘 스테아레이트	5 mg
[0383]	총	500 mg

[0384] 미분된 활성 물질, 락토스 및 옥수수 전분의 일부를 함께 혼합하였다. 혼합물을 스크리닝한 다음, 폴리비닐피롤리돈 수용액으로 습윤시키고, 혼련시키고, 습식 과립화하고, 건조시켰다. 과립, 나머지 옥수수 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고, 함께 혼합하였다. 혼합물을 압착시켜 적당한 형태와 크기를 갖는 정제를 제조하였다.

[0385]	B) <u>정제</u>	정제당
[0386]	화학식 (I)의 활성 물질	80 mg
[0387]	락토스	55 mg
[0388]	옥수수 전분	190 mg
[0389]	미세결정성 셀룰로스	35 mg
[0390]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0391]	나트륨-카복시메틸 전분	23 mg

[0392] 마그네슘 스테아레이트 2 mg

[0393] 총 400 mg

[0394] 미분된 활성 물질, 옥수수 전분의 일부, 락토스, 미세결정성 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합하고, 혼합물을 스크리닝하고, 나머지 옥수수 전분과 물로 처리하여 과립을 형성하고, 이를 건조시키고 스크리닝하였다. 나트륨카복시메틸 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합하고, 혼합물을 압착시켜 적당한 크기를 갖는 정제를 형성하였다.

[0395] C) 앰플 용액

[0396] 화학식 (I)의 활성 물질 50 mg

[0397] 염화나트륨 50 mg

[0398] 주사용수 5 ml

[0399] 그의 자체 pH 또는 임의로 pH 5.5 내지 6.5에서 활성 물질을 물에 용해시키고, 염화나트륨을 첨가하여 등장성이 되도록 하였다. 얻어진 용액을 여과하여 발열원을 제거하고, 여액을 무균 조건하에 앰플로 옮긴 다음, 멸균시키고, 용합에 의해 밀봉하였다. 앰플은 활성 물질을 5 mg, 25 mg 및 50 mg 함유하였다.