



공개특허 10-2020-0034781



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0034781
(43) 공개일자 2020년03월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7005636
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월31일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년02월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/044580
- (87) 국제공개번호 WO 2019/028008
국제공개일자 2019년02월07일
- (30) 우선권주장
62/539,734 2017년08월01일 미국(US)
- (71) 출원인
리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드
투 더 큐어 10835
- (72) 발명자
후앙, 피터, 친후아
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드
투 더 큐어 10835
보렌, 브랜트, 클레이튼
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온 유사체

(57) 요 약

화학식 (I)의 화합물이 본 명세서에 제공된다. 이러한 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성을
은 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 상태, 예컨대 유방암을 포함한 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

번커, 케빈, 둄언

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

리우, 후이

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

팔리월, 순일

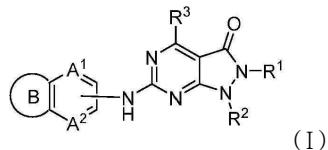
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투
더 큐어 10835

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬(C_{1-4} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 치환되는 경우, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 및 C_{2-4} 알키닐은 할로젠, C_{1-4} 할록시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬 아민 및 다이- C_{1-4} 알킬 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환되고, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬(C_{1-4} 알킬)의 고리(들)는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할록시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬 아민 및 다이- C_{1-4} 알킬 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환되며;

R^2 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴이 치환되는 경우,

아릴 및 헤테로아릴은 비치환된 C_{1-4} 알킬 및 $\begin{array}{c} R^{4a} \\ \downarrow \\ \S-Z^1-Z^2-R^{4b} \\ \downarrow \\ R^{4c} \end{array}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환되며;

R^3 는 수소 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬이고;

A^1 은 CR^{6A} 또는 N 이며;

A^2 는 CR^{6B} 또는 N 이고;

Z^1 은 단일 결합, $-C(=O)-$ 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌기이며, 여기서 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자 또는 카르보닐기로 독립적으로 임의로 치환되고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 비치환된 C_{1-6} 알킬기로 독립적으로 치환되며;

Z^2 는 N 또는 C 이고, Z^2 가 N 이면, R^{4c} 는 존재하지 않으며;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬), 비치환된 알콕시(C_{1-6} 알킬), 비치환된 C_{2-7} 아실, 2개 내지 7개의 탄소를 갖는 비치환된 $-C-$ 카르복시, 비치환된 $-C-$ 아미도 및 비치환된 C_{1-7} 알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 함께, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌을 형성하거나 - 여기서 C_{1-6} 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자, 황 원자, 설피닐기, 설포닐기, 카르보닐기 또는 $-(NR^5)-$ 로 독립적으로 임의로 치환되고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 할로젠 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 독립적으로 치환됨 -;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 Z^2 와 함께, 비치환된 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬 및 비치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클을 형성하고;

R^{4c} 는 할로겐, 하이드록시, 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^5 는 수소, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 C_{1-6} 할로알킬이고;

R^{6A} 및 R^{6B} 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬이며;

고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬, 임의로 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 임의로 치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로사이클(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 -하이드록시(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -C-아미도, 임의로 치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -N-아미도, 임의로 치환된 -N-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 일치환 아민, 임의로 치환된 이치환 아민, 임의로 치환된 일치환 아민(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 이치환 아민(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알키닐인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬(C_{1-4} 알킬)인 화합물.

청구항 7

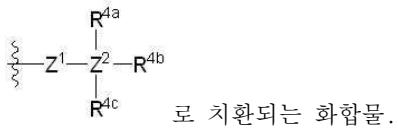
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 임의로 치환된 헤�테로아릴인 화합물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, R^2 는 비치환된 C_{1-4} 알킬로 치환되는 화합물.

청구항 10**청구항 11**

제10항에 있어서, Z^1 은 단일 결합인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, Z^1 은 $-C(=O)-$ 인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, Z^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌기이며, 여기서 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자 또는 카르보닐기로 독립적으로 임의로 치환되고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 비치환된 C_{1-6} 알킬기로 독립적으로 치환되는 화합물.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 는 N인 화합물.

청구항 15

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 는 C인 화합물.

청구항 16

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬), 비치환된 알콕시(C_{1-6} 알킬), 비치환된 C_{2-7} 아실, 2개 내지 7개의 탄소를 갖는 비치환된 $-C-$ 카르복시, 비치환된 $-C-$ 아미도 및 비치환된 C_{1-7} 알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 하이드록시 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬)인 화합물.

청구항 19

제16항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 C_{1-7} 알킬설포닐인 화합물.

청구항 20

제16항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 21

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 함께, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌을 형성하며, 여기서 C_{1-6} 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자, 황 원자, 설피닐기, 설포닐기, 카르보닐기 또는 $-(NR^5)^-$ 로 독립적으로 임의로 치환되고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 할로겐 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 치환기로 독립적으로 치환되는 화합물.

청구항 22

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 Z^2 와 함께, 비치환된 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬 및 비치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클을 형성하는 화합물.

청구항 23

제10항 내지 제13항 또는 제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4c} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 수소인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 비치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A^1 은 CR^{6A} 인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R^{6A} 는 수소인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, R^{6A} 는 할로겐인 화합물.

청구항 29

제26항에 있어서, R^{6A} 는 비치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A^1 은 N인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 는 CR^{6B} 인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^{6B} 는 수소인 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R^{6B} 는 할로겐인 화합물.

청구항 34

제31항에 있어서, R^{6B} 는 비치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 는 N인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬인 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_5 사이클로알킬인 화합물.

청구항 38

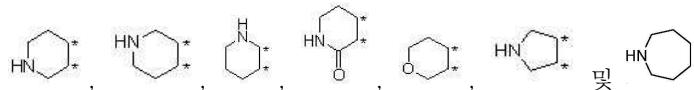
제36항에 있어서, 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_6 사이클로알킬인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 임의로 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클린 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, 고리 B는,

 및 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 별표는 고리 A¹에 대한 부착점을 나타내고, 각각의 고리는 고리 탄소에서 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 고리는 고리 질소에서 임의로 치환될 수 있는 화합물.

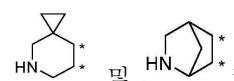
고리 에 대한 부착점을 나타내고, 각각의 고리는 고리 탄소에서 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 고리는 고리 질소에서 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 임의로 치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클린 화합물.

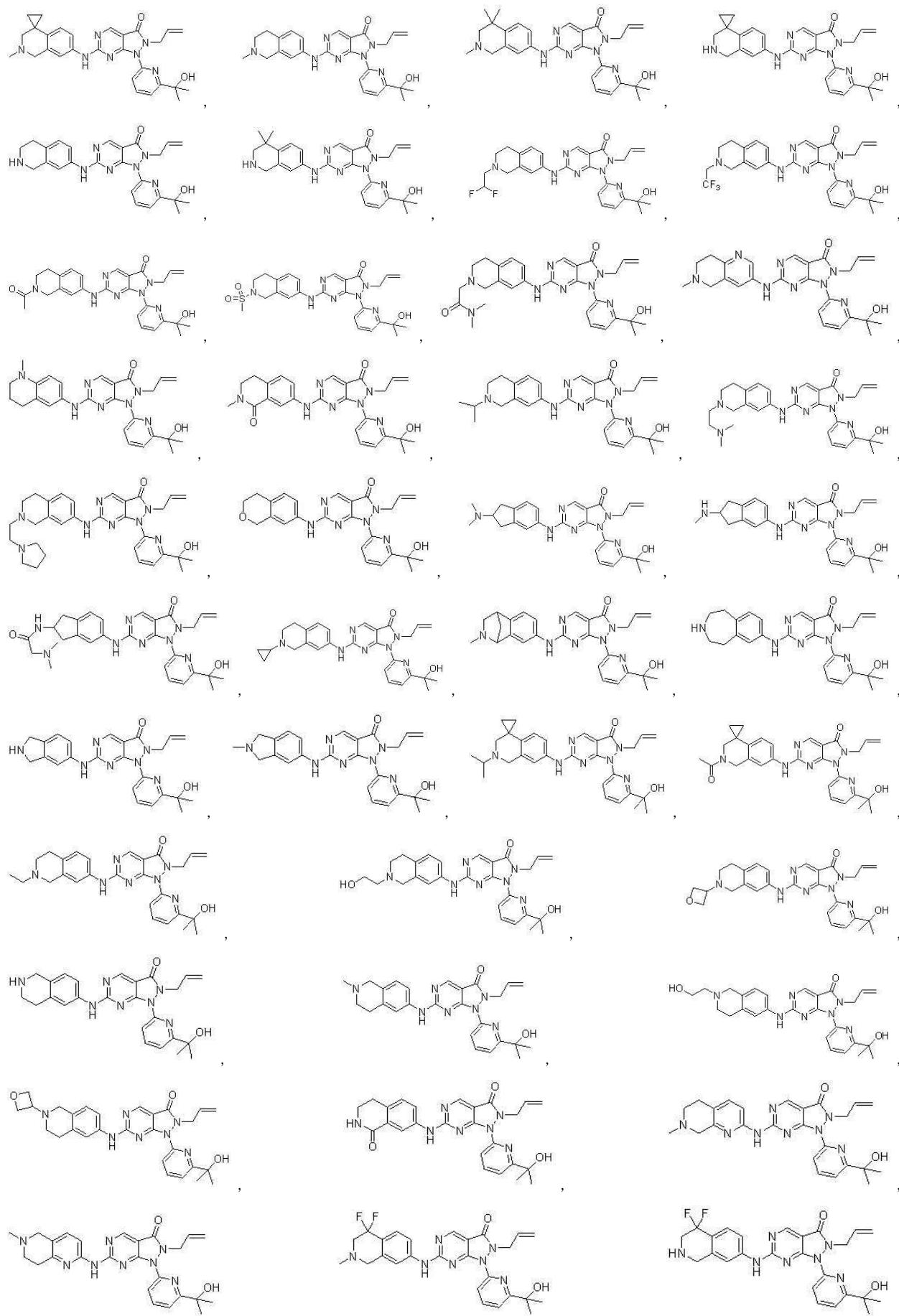
청구항 42

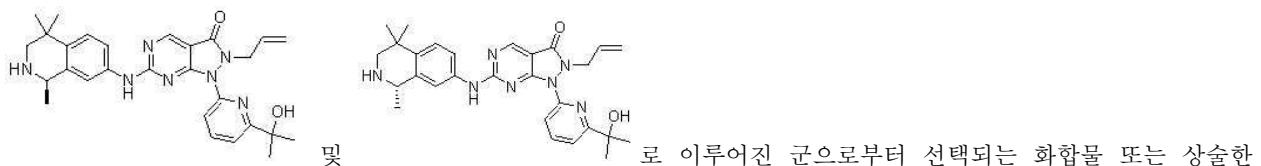
제41항에 있어서, 고리 B는,

 및 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 별표는 고리 에 대한 부착점을 나타내고, 각각의 고리는 고리 탄소에서 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 고리는 고리 질소에서 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서,



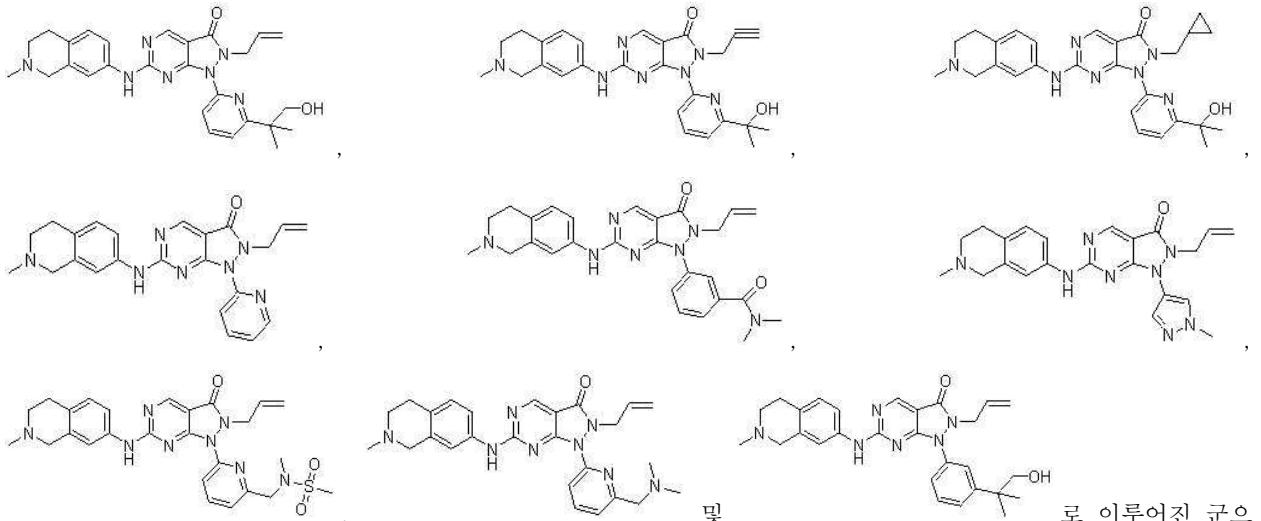


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 상술한

것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제1항에 있어서,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 46

뇌종양, 뇌경부암(cervicocerebral cancer), 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 응모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암(fetal cancer), 윌름스암(Wilms' cancer), 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양(Ewing's tumor), 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암을 앓고 있는 대상에게 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 암을 개선시키거나 치료하는 방법.

청구항 47

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 응모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 윌름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하는 방법.

청구항 48

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암,

결장암, 직장암, 난소암, 융모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 월름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 암을 개선시키거나 치료하는 방법.

청구항 49

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 융모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 월름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암 유래의 암 세포에 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량을 제공하는 것을 포함하는, WEE1의 활성을 억제시키는 방법.

청구항 50

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 융모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 월름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암을 앓고 있는 대상 또는 암 세포에 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량을 제공하는 것을 포함하는, WEE1의 활성을 억제시키는 방법.

청구항 51

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 융모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 월름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량의 용도.

청구항 52

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 융모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 월름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량의 용도.

청구항 53

뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 융모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 월름스암, 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양, 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제45항의 약제학적 조성물의 유효량의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 출원의 참조에 의한 원용

[0002] 2017년 8월 1일자로 출원된 미국 가출원 제62/539,734호를 포함하여, 외국 또는 국내 우선권 주장이 예를 들어, 본 출원과 함께 제출된 출원 데이터 시트 또는 출원서에서 확인되는 모든 출원은 37 CFR 1.57, 및 규칙 4.18 및 20.6 하에서 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 WEE1 억제제인 화합물, 및 암과 같은 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 설명

[0006] WEE1 키나제는 유사분열 진입 전에 DNA 수복을 위해 G2-M 세포-주기 체크포인트 정지에서 역할을 한다. 정상 세포는 G1 정지 시에 손상된 DNA를 수복한다. 암 세포는 종종 결손 G1-S 체크포인트를 가지며, DNA 수복을 위한 기능적 G2-M 체크포인트에 의존한다. WEE1은 다양한 암 종류에서 과발현된다.

발명의 내용

[0007] 일부 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0008] 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0009] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0010] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 상기 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0011]

본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상에서 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0012]

본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한) 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한), 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0013]

본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 사용하여 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

WEE1은 세포 DNA 손상에 반응하여 유사분열로의 진입을 방지하는 ATR 매개 G2 세포 주기 체크포인트 포인트 제

어의 중요한 성분인 티로신 키나제이다. ATR은 CHK1을 인산화시키고 활성화시키며, 결국 WEE1을 활성화시켜, Tyr 15에서 사이클린 의존성 키나제 1(CDK1)의 선택적 인산화를 유도함으로써, CDK1-사이클린 B 복합체를 안정화시키고 세포 주기의 진행을 중단시킨다. 이러한 과정은 유사분열로 진입하기 전에 종양 세포에게 손상된 DNA를 복구하는 시간을 허용함으로써 생존 이점을 부여한다. WEE1의 역제는 G2 체크포인트를 제거하여, DNA 손상을 갖는 암 세포가 예정되지 않은 유사분열에 진입하도록 하여, 분열 세포사를 통해 세포 사멸되는 것을 촉진하게 된다. 따라서, WEE1 역제는 시스플라틴과 같은 DNA 손상제에 대해 종양을 감작시킬 가능성이 있다.

[0015] 정의

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에서의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 이 섹션에 있는 것들이 우선한다.

기가 "임의로 치환된" 것으로 기재되어 있을 때마다, 그 기는 비치환되거나 하나 이상의 지시된 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된" 것으로 기재되어 있는 경우, 치환된다면, 치환기(들)는 하나 이상의 지시된 치환기로부터 선택될 수 있다. 치환기가 지시되지 않는 경우, 지시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤�테로아릴(알킬), 헤�테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로겐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환 아민기, 이치환 아민기, 일치환 아민(알킬) 및 이치환 아민(알킬)으로부터 개별적으로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

본 명세서에 사용되는 " C_a 내지 C_b "(여기서, "a" 및 "b"는 정수임)는 기의 탄소 원자수를 지칭한다. 지시된 기는 "a" 내지 "b"(종점 포함)개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, " C_1 내지 C_4 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬기, 즉, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 및 $(CH_3)_3C-$ 를 지칭한다. "a" 및 "b"가 지정되어 있지 않은 경우, 이들 정의에 기재된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.

2개의 "R" 기가 "함께 취해진" 것으로 기재되어 있는 경우, R 기 및 이들이 부착되어 있는 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한없이, NR^aR^b 기의 R^a 및 R^b 가 "함께 취해진" 것으로 나타내는 경우, 이들은 서로 공유 결합하여 하기 고리를 형성함을 의미한다:



본 명세서에 사용되는 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 부분은 분자체 또는 직쇄일 수 있다. 분자체 알킬기의 예로는 아이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 직쇄 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 1개 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 명세서에 나타날 때마다, "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내며; 예를 들어, "1개 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등의 30개 이하의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬기는 또한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 이중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분자체 라디칼을 나타낸다. 알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "알키닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 삼중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분자체 라디칼을 나타낸다. 알키닐기

는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0024] 본 명세서에 사용되는 "사이클로알킬"은 완전 포화(이중 결합 또는 삼중 결합 없음) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스파iro 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 사이클로알킬기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 모노-사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다. 융합된 사이클로알킬기의 예로는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페닐레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이 있고; 가교된 사이클로알킬기의 예로는 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이 있으며; 스파iro 사이클로알킬기의 예로는 스파iro[3.3]헵탄 및 스파iro[4.5]데칸이 포함된다.

[0025] 본 명세서에 사용되는 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 지칭하지만; 2개 이상의 고리가 존재하는 경우, 이중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 그 기는 본 명세서에 정의된 "아릴"일 것이다). 사이클로알케닐기는 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스파iro 형태로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0026] 본 명세서에 사용되는 "아릴"은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(2개의 카르보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합고리계 포함)를 나타낸다. 아릴기의 탄소 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴기는 C₆-C₁₄ 아릴기, C₆-C₁₀ 아릴기 또는 C₆ 아릴기일 수 있다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0027] 본 명세서에 사용되는 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로 원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소를 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 고리계)를 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리(들)의 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리(들)에 4개 내지 14개의 원자, 고리(들)에 5개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 5개 내지 6개의 원자, 예컨대 9개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 6개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤�테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 아릴 고리 및 1개 이상의 헤테로아릴 고리 또는 2개 이상의 헤테로아릴 고리와 같은 2개의 고리가 하나 이상의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다. 헤�테로아릴 고리의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오웬, 벤조티오웬, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 1,2,3-옥사다이아졸, 1,2,4-옥사다이아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이속사졸, 벤조아이속사졸, 아이소티아졸, 트라이아졸, 벤조트라이아졸, 티아다이아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트라이아진을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤�테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0028] 본 명세서에 사용되는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 내지 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리계를 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1개 내지 5개의 헤�테로 원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 헤�테로사이클은 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 포함할 수 있지만, 상기 불포화 결합은 완전히 비편재화된 π 전자계가 모든 고리에 걸쳐 발생하지 않도록 위치된다. 헤�테로 원자(들)은 산소, 황 및 질소를 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤�테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 작용기를 추가로 포함할 수 있어서, 그 정의에 옥소계 및

티오계, 예컨대 락탐, 락톤, 환상 이미드, 환상 티오이미드 및 환상 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로사이클릴기 및 헤테로알리사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자, 예를 들어, 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 1개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 헤테로알리사이클릭의 모든 질소가 사차화될 수 있다. 헤테로사이클릴기 또는 헤테로알리사이클릴기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릴" 기 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예로는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이티올, 1,3-다이티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트라이옥산, 핵사하이드로-1,3,5-트라이아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이속사졸린, 아이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설록사이드, 티아모르폴린 설폰, 및 이들의 벤조 융합된 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 들 수 있다.

[0029]

본 명세서에 사용되는 "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아릴기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌기 및 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0030]

본 명세서에 사용되는 "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로아릴기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 벤조 융합된 유사체를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0031]

"헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로사이클릭기 또는 헤테로알리사이클릭기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로사이클릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0032]

본 명세서에 사용되는 "저급 알킬렌기"는 직쇄 $-CH_2-$ 테더링(tethering) 기로, 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키도록 결합을 형성한다. 예로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 및 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬렌기는 저급 알킬렌기의 하나

이상의 수소 및/또는 동일 탄소 상의 2개의 수소를 사이클로알킬기(예를 들어, )로 치환함으로써 치환될 수 있다.

[0033]

본 명세서에 사용되는 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 기를 지칭한다.

[0034]

본 명세서에 사용되는 "알콕시"는 화학식 $-OR$ 을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이고, 본 명세서에 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 1-메틸에톡시(아이소프로포시), n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및

벤족시이다. 알록시는 치환되거나 비치환될 수 있다

- [0035] 본 명세서에 사용되는 "아실"은 치환기로서, 카르보닐기를 통해 연결된, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 들 수 있다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0036] "시아노" 기는 "-CN" 기를 지칭한다.
- [0037] 본 명세서에 사용되는 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로겐"은 원소 주기율표의 제7족의 방사성 안정한 원자 중 어느 하나, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.
- [0038] "티오카르보닐" 기는 "-C(=S)R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오카르보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0039] "0-카르바밀" 기는 "-OC(=O)N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 0-카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0040] "N-카르바밀" 기는 "ROC(=O)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0041] "0-티오카르바밀" 기는 "-OC(=S)-N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 0-티오카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0042] "N-티오카르바밀" 기는 "ROC(=S)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-티오카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0043] "C-아미도" 기는 "-C(=O)N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0044] "N-아미도" 기는 "RC(=O)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0045] "S-셀폰아미도" 기는 "-SO₂N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-셀폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0046] "N-셀폰아미도" 기는 "RSO₂N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-셀폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0047] "0-카르복시" 기는 "RC(=O)O-" 기를 나타내며, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 0-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0048] 용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 "-C(=O)OR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0049] "니트로" 기는 "-NO₂" 기를 지칭한다.
- [0050] "설페닐" 기는 "-SR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴

(알킬)일 수 있다. 설피닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0051] "설피닐" 기는 "-S(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 설피닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설피닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0052] "설포닐" 기는 "SO₂R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 설피닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0053] 본 명세서에 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환된 알킬기(예를 들어, 모노-할로알킬, 다이-할로알킬, 트라이-할로알킬 및 폴리할로알킬)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로아이소부틸 및 웨타플루오로에틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0054] 본 명세서에 사용되는 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환된 알콕시기(예를 들어, 모노-할로알콕시, 다이-할로알콕시 및 트라이-할로알콕시)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로아이소부록시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0055] 본 명세서에 사용되는 용어 "아미노"는 -NH₂ 기를 지칭한다.

[0056] "일치환 아민" 기는 "-NHR_A" 기를 지칭하며, 여기서 R_A는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. R_A는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일치환 아미노기의 예로는 -NH(메틸), -NH(페닐) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0057] "이치환 아미노" 기는 "-NR_AR_B" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. R_A 및 R_B는 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 이치환 아미노기의 예로는 -N(메틸)₂, -N(페닐)(메틸), -N(에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0058] 본 명세서에 사용되는 "일치환 아민(알킬)" 기는 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 본 명세서에 제공된 일치환 아민을 지칭한다. 일치환 아민(알킬)은 치환되거나 비치환될 수 있다. 일치환 아민(알킬)기의 예로는 -CH₂NH(메틸), -CH₂NH(페닐), -CH₂CH₂NH(메틸), -CH₂CH₂NH(페닐) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0059] 본 명세서에 사용되는 "이치환 아민(알킬)" 기는 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 본 명세서에 제공된 이치환 아민을 지칭한다. 이치환 아민(알킬)은 치환되거나 비치환될 수 있다. 이치환 아민(알킬)기의 예로는 -CH₂N(메틸)₂, -CH₂N(페닐)(메틸), -NCH₂(에틸)(메틸), -CH₂CH₂N(메틸)₂, -CH₂CH₂N(페닐)(메틸), -NCH₂CH₂(에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0060] 치환기의 수가 명시되어 있지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로겐을 포함할 수 있다. 다른 예로서, "C₁-C₃ 알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 포함하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 라디칼은 라디칼을 포함하는 화학종이 다른 화학종에 공유 결합될 수 있도록 단일의 홀전자를 갖는 화학종을 나타낸다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 반드시 유리 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0062] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 그다지 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부의 실시 형태에서, 염은 화합물의 산부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로겐화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 디아하이드로젠 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 셀론산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄셀론산, p-

톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소글루타르산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염 또는 리튬염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 또는 마그네슘염, 탄산염, 중탄산염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇ 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에 있어서, 당업자는 염이 질소계 기(nitrogen-based group; 예를 들어, NH₂)의 양성자 첨가에 의해 형성되는 경우, 질소계 기는 양전하와 결합될 수 있고(예를 들어, NH₂는 NH₃⁺가 될 수 있음), 양전하는 음전하를 띤 반대 이온(예컨대, Cl⁻)에 의해 균형을 유지할 수 있음을 이해한다.

[0063]

하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확히 표시되지 않으면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열, 또는 이들의 혼합체가 될 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure), 거울상 이성질체적으로 풍부한(enantiomerically enriched), 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체적으로 순수한(diastereomerically pure), 부분입체 이성질체적으로 풍부한(diastereomerically enriched) 또는 입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성시키는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본 명세서 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이들의 혼합체일 수 있음이 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호면 이성질체도 포함시키고자 하는 것으로 이해된다.

[0064]

본 명세서에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자가를 갖는 경우, 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1(프로톤) 및 수소-2(듀테튬)로 채워지는 것으로 이해되어야 한다.

[0065]

본 명세서에 기재된 화합물이 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 듀테튬과 같은 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 소정의 치료상 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타낸 각 화학 원소는 상기 원소의 어떤 동위원소도 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자는 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 모든 위치에서, 수소 원자는 수소-1(프로톤) 및 수소-2(듀테튬)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본 명세서에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

[0066]

본 명세서에 기재된 방법 및 배합물은 결정질 형태(화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 충전 배열을 포함하는 다형체로도 알려짐), 비결정질 상, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 시에 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 게다가, 본 명세서에 제공된 화합물은 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0067]

다양한 값이 제공되는 경우, 상한치 및 하한치, 그리고 그 범위의 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시 형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0068]

본 명세서에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 상술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되지 않는', '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌' 등을 의미하는 것으로 해석되어야 하고; 본 명세서에 사용되는 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~을(를) 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함하다(include)'는 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되고 있는 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, '바람직하게는(preferably)', '바람직한(preferred)', '원하는' 또는 '바람직한(desirable)' 및 유사한 의미의 단어의 사용은 특정한 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나,

심지어는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되어서는 안되며, 대신에 특정 실시 형태에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것뿐이다. 게다가, 용어 "포함하는 (comprising)"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징부 또는 구성요소를 포함하지만, 추가의 특징부 또는 구성요소도 포함할 수 있음을 의미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'과 연결된 항목들의 그룹은 이러한 항목들 하나 하나가 상기 그룹 내에 존재해야 한다는 것을 요구하는 것으로 해석되어서는 안되고, 오히려 문맥상 달리 언급하지 않는 한 '및/또는'으로 해석되어야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'과 연결된 항목들의 그룹은 그러한 그룹 사이에 상호 배타성을 요구하는 것으로서 해석되어서는 안 되고, 오히려 문맥상 달리 언급하지 않는 한, '및/또는'으로 해석되어야 한다.

[0069]

본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 치환은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수 있다. 부정 관사("a" 또는 "an")는 복수형을 배제하지 않는다. 소정의 수단이 서로 상이한 종속항에서 언급되어 있다는 사실만으로는 이들 수단의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

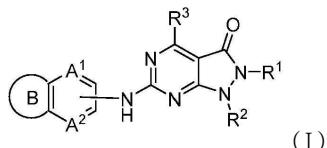
[0070]

화합물

[0071]

본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0072]



[0073]

상기 식에서, R¹은 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₄ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₄ 알키닐, 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬 및 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬(C₁₋₄ 알킬)로부터 선택될 수 있으며, 여기서 치환되는 경우, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐 및 C₂₋₄ 알키닐은 할로겐, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노-C₁₋₄ 알킬 아민 및 다이-C₁₋₄ 알킬 아민으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있고, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 사이클로알킬(C₁₋₄ 알킬)의 고리(들)는 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노-C₁₋₄ 알킬 아민 및 다이-C₁₋₄ 알킬 아민으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있으며; R²는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있고, 여기서 아릴 또는 헤�테로아릴이 치환되는 경우, 아릴 및 헤�테로아릴은 비치환된 C₁₋₄ 알킬 및

$\begin{array}{c} \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{Z}^1 - \text{Z}^2 - \text{R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{R}^{4c} \end{array}$

로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있으며; R³는 수소 또는 비치환된 C₁₋₄ 알킬일 수 있고; A¹은 CR^{6A} 또는 N (질소)일 수 있으며; A²는 CR^{6B} 또는 N (질소)일 수 있고; Z¹은 단일 결합, -C(=O)- 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌기일 수 있으며, 여기서 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자 또는 카르보닐기로 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, C₁₋₆ 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 비치환된 C₁₋₆ 알킬기로 독립적으로 치환될 수 있으며; Z²는 N (질소) 또는 C (탄소)일 수 있고, Z²가 N이면, R^{4c}는 존재하지 않으며; R^{4a} 및 R^{4b}는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 비치환된 하이드록시(C₁₋₆ 알킬), 비치환된 알콕시(C₁₋₆ 알킬), 비치환된 C₂₋₇ 아실, 2개 내지 7개의 탄소를 갖는 비치환된 -C-카르복시, 비치환된 -C-아미도 및 비치환된 C₁₋₇ 알킬설포닐로부터 독립적으로 선택될 수 있거나; R^{4a} 및 R^{4b}는 함께, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌을 형성할 수 있거나 - 여기서 C₁₋₆ 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자, 황 원자, 설피닐기, 설포닐기, 카르보닐기 또는 -(NR⁵)-로 독

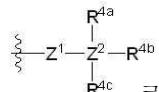
립적으로 임의로 치환될 수 있고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 할로겐 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 치환기로 독립적으로 치환될 수 있음 -; R^{4a} 및 R^{4b} 는 Z^2 와 함께, 비치환된 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬 및 비치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; R^{4c} 는 할로겐, 하이드록시, 비치환된 C_{1-6} 알킬 및 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있으며; R^5 는 수소, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 C_{1-6} 할로알킬일 수 있고; R^{6A} 및 R^{6B} 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬일 수 있으며; 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬, 임의로 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤�테로사이클릴 또는 임의로 치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클릴일 수 있고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 -하이드록시(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -C-아미도, 임의로 치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -N-아미도, 임의로 치환된 -N-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 일치환 아민, 임의로 치환된 이치환 아민, 임의로 치환된 일치환 아민(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 이치환 아민(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -N-아미도, 임의로 치환된 일치환 아민, 임의로 치환된 이치환 아민(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 설포닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0074] 일부 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예컨대 하기의 임의로 치환된 버전일 수 있다: 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸 및 tert-부틸. 일부 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐일 수 있다. 예를 들어, R^1 은 치환된 또는 비치환된 에테닐, 치환된 또는 비치환된 프로페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 부테닐일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 예컨대 치환된 또는 비치환된 에티닐, 치환된 또는 비치환된 프로피닐, 또는 치환된 또는 비치환된 부티닐일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 예를 들어, R^1 은 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로프로필, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로부틸, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로펜틸, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로헥실, 임의로 치환된 바이사이클릭 (융합된, 가교된 또는 스피로) 사이클로펜틸, 또는 임의로 치환된 바이사이클릭 (융합된, 가교된 또는 스피로) 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 바이사이클로[1.1.1]펜틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 사이클로프로필일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬(C_{1-4} 알킬)일 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬(C_{1-4} 알킬)의 일부일 수 있는 적절한 C_{3-6} 사이클로알킬의 예가 본 명세서에 기재되어 있으며, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로프로필, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로부틸, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로펜틸, 임의로 치환된 모노사이클릭 사이클로헥실, 임의로 치환된 바이사이클릭 (융합된, 가교된 또는 스피로) 사이클로펜틸, 또는 임의로 치환된 바이사이클릭 (융합된, 가교된 또는 스피로) 사이클로헥실이 포함된다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 (C_{1-4} 알킬)의 경우, C_{1-4} 알킬은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌일 수 있으며, 각각은 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 (C_{1-4} 알킬)은 비치환된 메틸렌, 비치환된 에틸렌, 비치환된 프로필렌 또는 비치환된 부틸렌일 수 있다.

[0075] 일부 실시 형태에서, R^2 는 임의로 치환된 아릴일 수 있으며, 예를 들어, R^2 는 임의로 치환된 폐닐 또는 임의로

치환된 나프틸일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^2 는 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. R^2 의 임의로 치환된 헤�테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 임의로 치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴일 수 있다. 다양한 헤�테로아릴이 R^2 에 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 임의로 치환된 모노사이클릭, 질소 함유 헤�테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^2 는 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있다. 다수의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0076] 일부 실시 형태에서, R^2 가 치환되는 경우, R^2 는 비치환된 C_{1-4} 알킬로 치환될 수 있다. C_{1-4} 알킬의 예가 본 명세

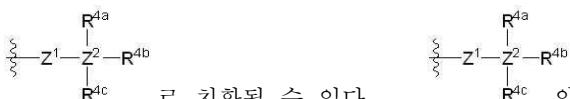


서에 기재되어 있다. 다른 실시 형태에서, R^2 가 치환되는 경우, R^2 는 Z^1 을 단일 결합일 수 있다. 다른 실시 형태에서, Z^1 은 $-C(=O)-$ 일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, Z^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌기일 수 있으며, 여기서 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자 또는 카르보닐기로 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 비치환된 C_{1-6} 알킬기로 독립적으로 치환될 수 있다. 다양한 C_{1-6} 알킬렌기가 당업자에게 알려져 있으며, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다양한 C_{1-6} 알킬기가 또한 당업자에게 공지되어 있다. C_{1-6} 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, tert-부틸, 펜틸 (직쇄상 또는 분지상) 및 헥실 (직쇄상 또는 분지상)이 있다. 또 다른 실시 형태에서, Z^1 은 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Z^2 는 N (질소)일 수 있다. 본 명세서에 주어진 바와 같이, Z^2 가 N (질소)이면, R^{4c} 는 존재하지 않는다. 다른 실시 형태에서, Z^2 는 C (탄소)일 수 있다.

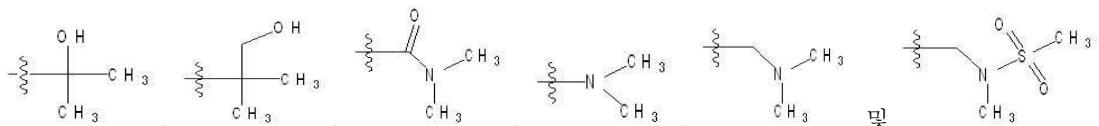
[0077] 일부 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 하이드록시 (C_{1-6} 알킬), 비치환된 알콕시(C_{1-6} 알킬), 비치환된 C_{2-7} 아실, 2개 내지 7개의 탄소를 갖는 비치환된 $-C-$ 카르복시, 비치환된 $-C-$ 아미도 및 비치환된 C_{1-7} 알킬설포닐로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 하이드록시 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 예를 들어, R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 하이드록시일 수 있으며, R^{4a} 및 R^{4b} 중 다른 하나는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, tert-부틸, 펜틸 (직쇄상 또는 분지상) 및 헥실 (직쇄상 또는 분지상)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 하이드록시일 수 있으며, R^{4a} 및 R^{4b} 중 다른 하나는 메틸일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬)일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 C_{1-7} 알킬설포닐일 수 있다. 일례로서, R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 비치환된 C_{1-6} 알킬 (예컨대, 메틸)일 수 있으며, R^{4a} 및 R^{4b} 중 다른 하나는 비치환된 C_{1-7} 알킬설포닐 (예컨대, 비치환된 메틸-설페닐)일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 메틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 함께, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌을 형성할 수 있으며, 여기서 C_{1-6} 알킬렌기를 구성하는 1개 또는 2개 이상의 메틸렌기는 산소 원자, 황 원자, 살피닐기, 살포닐기, 카르보닐기 또는 $-(NR^5)-$ 로 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, C_{1-6} 알킬렌기가 치환되는 경우, 하나 이상의 메틸렌기는 할로겐 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 Z^2 와 함께, 비치환된 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬 및 비치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 모노사이클

릭 C₃₋₆ 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 있다. 비치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴의 예로는 아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리딜을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0078] 일부 실시 형태에서, 상기 단락의 것들을 포함하여, R^{4c}는 할로겐, 하이드록시, 비치환된 C₁₋₆ 알킬 및 비치환된 하이드록시(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R^{4c}가 할로겐인 경우, R^{4c}는 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 단락의 것들을 포함하여, R^{4c}는 하이드록시일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 상기 단락의 것들을 포함하여, R^{4c}는 비치환된 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. C₁₋₆ 알킬의 예가 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 단락의 것들을 포함하여, R^{4c}는 메틸일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 상기 단락의 것들을 포함하여, R^{4c}는 비치환된 하이드록시(C₁₋₆ 알킬)일 수 있다.



[0079] 본 명세서에 기재된 바와 같이, R²는 R^{4c}로 치환될 수 있다. R^{4c}의 예로는 다음을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:

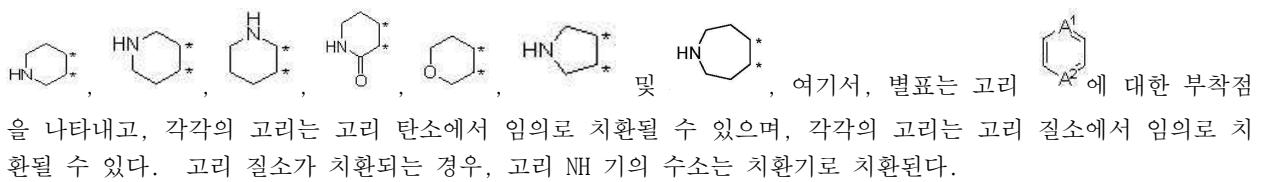


[0080] [0081] 일부 실시 형태에서, R³는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R³는 비치환된 C₁₋₄ 알킬일 수 있다. 예를 들어, R³는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸 및 tert-부틸일 수 있다.

[0082] 일부 실시 형태에서, A¹은 CR^{6A}일 수 있다. 다른 실시 형태에서, A¹은 N(질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 단락의 것들을 포함하여, A²는 CR^{6B}일 수 있다. 다른 실시 형태에서, A²는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{6A}는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{6A}는 할로겐일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^{6A}는 비치환된 C₁₋₄ 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{6B}는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{6B}는 할로겐일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^{6B}는 비치환된 C₁₋₄ 알킬일 수 있다. 적절한 할로겐 및 C₁₋₄ 알킬의 예가 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, A¹ 및 A²는 각각 N일 수 있다. 다른 실시 형태에서, A¹은 CH일 수 있으며; A²는 CH일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, A¹은 N일 수 있으며; A²는 CR^{6B}일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, A¹은 CR^{6A}일 수 있으며; A²는 N일 수 있다.

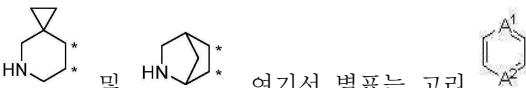
[0083] 일부 실시 형태에서, 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C₅₋₇ 사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B는 임의로 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 B는 임의로 치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 C₅ 사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 C₆ 사이클로알킬일 수 있다.

[0084] 고리 B의 고리의 예로는 다음을 들 수 있다:



[0086]

고리 B의 고리의 추가의 예로는 다음을 들 수 있다:



[0087]

여기서 별표는 고리 A^1 및 A^2 에 대한 부착점을 나타내고, 각각의 고리는 고리 탄소에서 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 고리는 고리 질소에서 임의로 치환될 수 있다. 고리 질소가 치환되는 경우, 고리 NH 기의 수소는 치환기로 치환된다.

[0088]

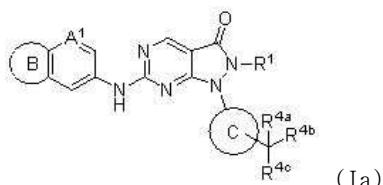
고리 B가 치환되는 경우, 고리 B에 부착된 어느 하나의 수소가 질소에 부착된 임의의 수소를 포함하여 "임의로 치환된"에 대해 열거된 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B의 질소는 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B의 적어도 하나의 탄소가 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B의 1개의 탄소가 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 1개의 위치에서 치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B는 2개의 위치에서 치환될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 B는 3개의 위치에서 치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B는 비치환될 수 있다.

[0089]

일부 실시 형태에서 고리 B는 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 -하이드록시(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -C-아미도, 임의로 치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -N-아미도, 임의로 치환된 -N-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 일치환 아민, 임의로 치환된 이치환 아민, 임의로 치환된 일치환 아민(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 이치환 아민(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 설포닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 -N-아미도, 임의로 치환된 일치환 아민, 임의로 치환된 이치환 아민, 임의로 치환된 일치환 아민(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 이치환 아민(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 설포닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 할로겐, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{1-6} 할로알킬, 비치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬), 비치환된 아실, 비치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 비치환된 일치환 아민, 비치환된 이치환 아민, 비치환된 하이드록시(C_{1-6} 알킬), 비치환된 일치환 아민(C_{1-6} 알킬), 비치환된 이치환 아민(C_{1-6} 알킬), 치환된-N-아미도(여기서, 치환된-N-아미도는 $-NH-C(=O)-(CH_2)_{1-4}-NR^{7A}R^{7B}$ 일 수 있고, R^{7A} 및 R^{7B} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있음) 및 비치환된 설포닐(여기서, 비치환된 설포닐은 $-S(=O)_2-$ 비치환된 C_{1-4} 알킬일 수 있음)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0090]

일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다:



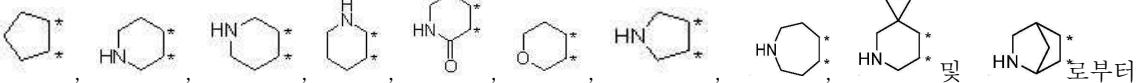
[0091]

상기 식에서, R^1 은 비치환된 알케닐일 수 있고; 고리 C는 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있으며; R^{4a} 는 하이드록시일 수 있고; R^{4b} 및 R^{4c} 는 각각 비치환된 C_{1-4} 알킬일 수 있으며; A^1 은 CH 또는 N일 수 있고; 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{5-7} 사이클로알킬, 임의로 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤�테로사이클릴 또는 임의로 치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클릴일 수 있으며, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 할로겐, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{1-6} 할로알킬, 비치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬), 비치환된 아실, 비치환된 -C-아미도(C_{1-6} 알킬), 비치환된 일치환 아민, 비치환된 이치환 아민, 비치환된

하이드록시(C₁₋₆ 알킬), 비치환된 일치환 아민(C₁₋₆ 알킬), 비치환된 이치환 아민(C₁₋₆ 알킬), 치환된-N-아미도(여기서, 치환된-N-아미도는 -NH-C(=O)-(CH₂)₁₋₄-NR^{7A}R^{7B}이고, R^{7A} 및 R^{7B}는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬임) 및 비치환된 설포닐(여기서, 비치환된 설포닐은 -S(=O)₂-비치환된 C₁₋₄ 알킬-임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0093] 화학식 (Ia)의 일부 실시 형태에서, A¹은 CH일 수 있다. 화학식 (Ia)의 일부 실시 형태에서, R¹은 -CH₂CH=CH₂일 수 있다. 화학식 (Ia)의 일부 실시 형태에서, 고리 C는 질소 함유 모노사이클릭 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐일 수

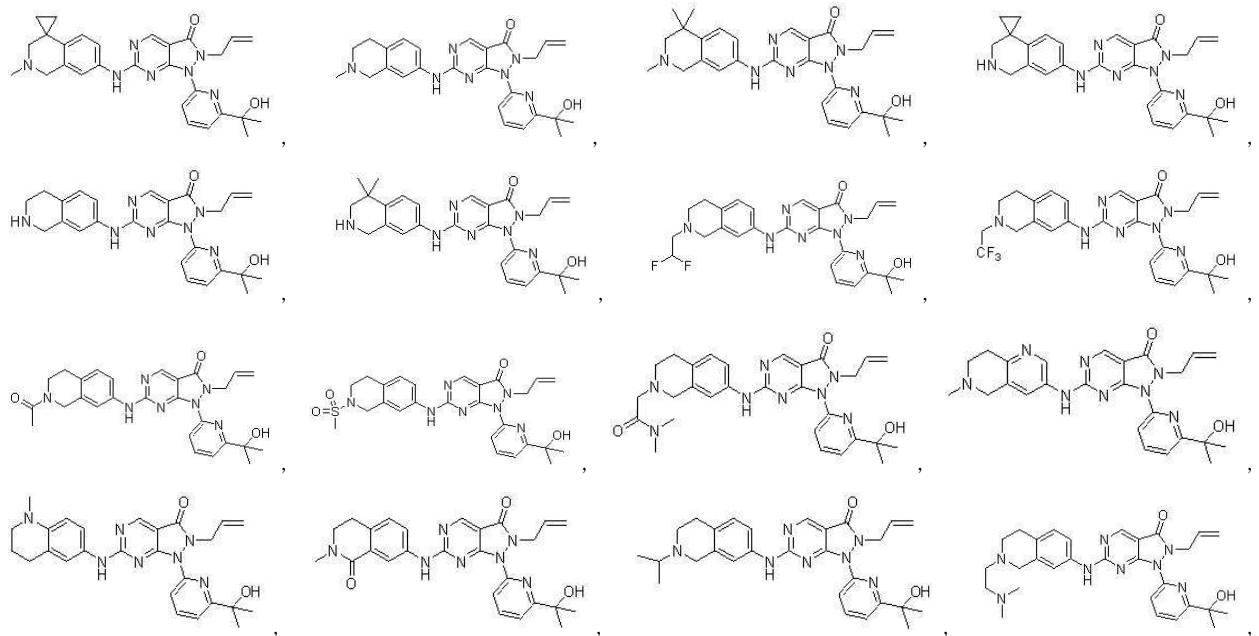
있다. 고리 C가 피리디닐인 경우, 고리 C 및 R^{4c}는 하기 구조를 가질 수 있다:  여기서 R^{4a}는 하이드록시일 수 있고; R^{4b} 및 R^{4c}는 각각 비치환된 C₁₋₄ 알킬일 수 있다. 화학식 (Ia)의 일부 실시 형태에서,

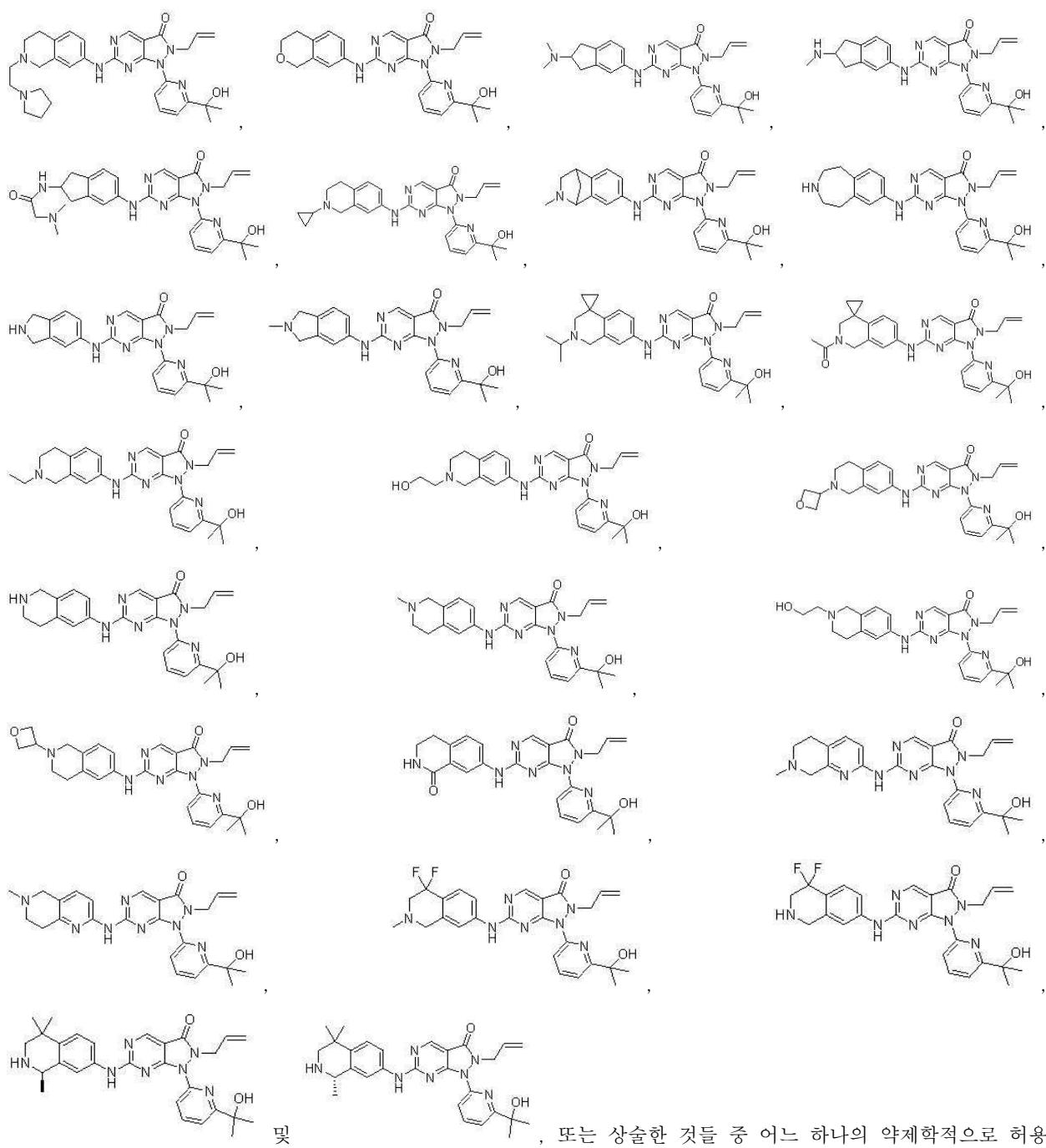
고리 B는 

선택될 수 있으며, 여기서 별표는 고리 A¹에 대한 부착점을 나타내고, 각각의 고리는 고리 탄소에서 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 고리는 고리 질소에서 임의로 치환될 수 있다. 본 명세서에 주어진 고리 B는 비치환되거나, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0094] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I) 및 (Ia)의 고리 B는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, -C(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)NH(CH₃), -CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(=O)NH(CH₃), -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₂NH(CH₃), -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂피롤리디닐 및 -CH₂CH₂피롤리디닐로 치환될 수 있다.

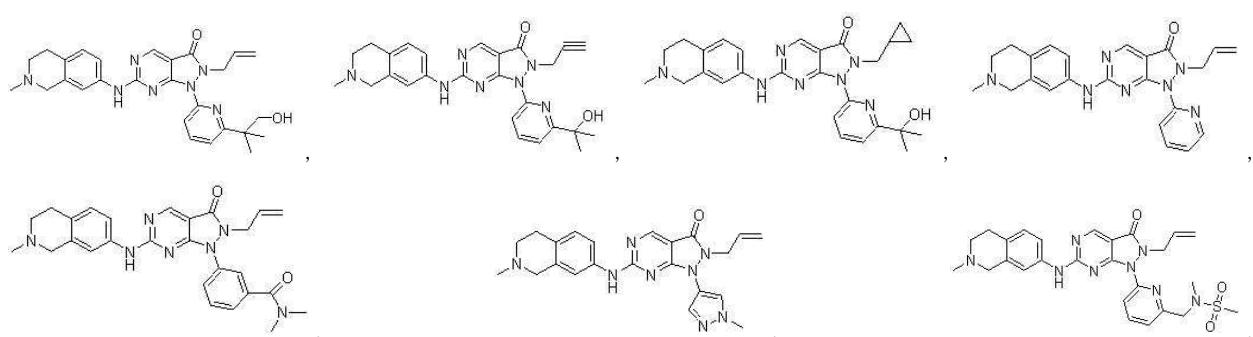
[0095] 화학식 (I)의 화합물의 예로는,

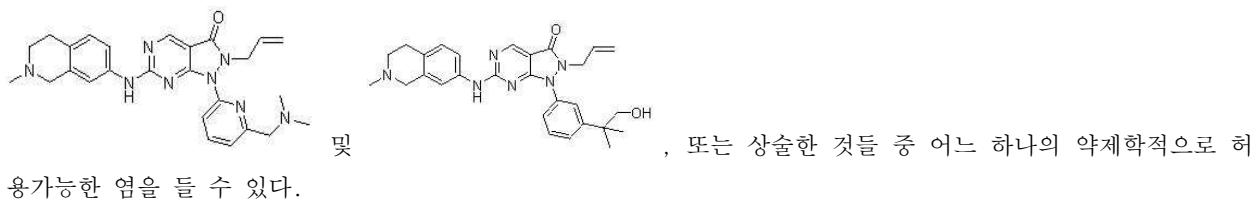




[0097]

화학식 (I)의 화합물의 예로는,



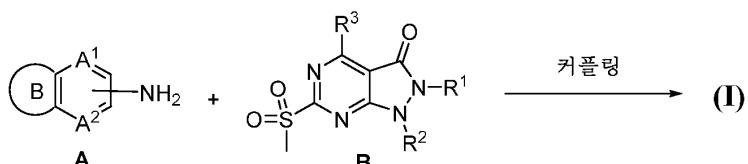


합성

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 제공된 상세한 교시 내용에 따라 가이드된 주지의 기술을 사용하여 당업자에 의해 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 본 명세서에 나타내 바와 같이 일반적인 반응 도식 1에 따라 제조된다.

일반적으로, 일반적인 반응 도식 1에 예시된 화학식 (I)의 화합물을 생성하기 위한 일반식 (A)의 화합물과 일반식 (B)의 화합물 사이의 커플링 반응은 실시예에 기재된 시약 및 조건의 적절한 조정에 의해, 본 명세서의 실시예에 기재된 반응과 유사한 방법으로 행해질 수 있다. 일반식 (A) 및 (B)의 출발 화합물 또는 다른 전구물질을 생성하는데 필요한 임의의 예비 반응 단계는 당업자에 의해 행해질 수 있다. 일반적인 반응 도식 1에서, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 및 고리 B는 본 명세서에 기재된 바와 같을 수 있다.

일반적인 반응 도식 1



약제학적 조성물

본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

용어 "약제학적 조성물"은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 염과 다른 화학 성분, 예컨대 희석제 또는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설휠산, 에탄설휠산, p-톨루엔설휠산, 및 살리실산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 조성물은 대체로 구체적인 의도된 투여 경로에 맞추어서 조정될 것이다.

용어 "생리학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실시키지도 않고, 조성물을 전달하고자 하는 동물에게 상당한 손상 또는 상해를 미치지도 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 규정한다.

본 명세서에 사용되는 "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 혼입을 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 셀록사이드(DMSO)는 많은 유기 화합물이 대상의 세포 또는 조직으로 흡수되는 것을 용이하게 하는 통상적으로 사용되는 담체이다.

본 명세서에 사용되는 "희석제"는 약리학적 활성이 상당히 결여되어 있지만 약제학적으로 필요하거나 바람직 할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는, 제조 및/또는 투여하기에 질량이 너무 적은 강력한 약물의 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 본 기술 분야에서의 희석제의 통상적인 형태는 완충 수용액, 예컨대 제한 없이, 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산염 완충 식염수이다.

본 명세서에 사용되는 "부형제"는 약제학적 조성물에 첨가되어 조성물에, 제한 없이, 별크, 컨시스턴시 (consistency), 안정성, 결합 능력, 유통, 봉해 능력 등을 제공하는 기본적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 안정제, 예컨대 산화방지제 및 금속 퀼레이트제가 부형제이다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 산화방지제 및/또는 금속 퀼레이트제를 포함한다. "회석제"는 일종의 부형제이다.

- [0111] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 그 자체로 투여 또는 그것이, 병용 요법에서와 같이, 다른 활성 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 인간 환자에게 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 제형 및 투여에 대한 기법은 당업자에게 알려져 있다.
- [0112] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은, 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화, 캡슐화, 봉입(entrappling) 또는 정제화(tableting) 공정에 의해 제조될 수 있다. 게다가, 활성 성분은 그 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된다. 본 명세서에 개시된 약제학적 배합물에 사용되는 많은 화합물은 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.
- [0113] 화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 다수의 기법이 본 기술 분야에 존재하며, 이에는 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입 및 비경구 투여 - 근육내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 수내 주사, 경막내 주사, 직접 뇌 실내 주사, 복막내 주사, 비강내 주사 및 안구내 주사를 포함함 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구 투여될 수 있다.
- [0114] 또한, 화합물, 염 및/또는 조성물을 전신 방식보다는 오히려 국부 방식으로, 예를 들어 환부로 직접 화합물의 주입 또는 임플랜테이션(implantation)을 통하여, 종종 데포 제제 또는 서방성 제제로 투여할 수 있다. 더욱이, 화합물을 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 조직 특이적 항체로 코팅된 리포좀으로 투여할 수 있다. 리포좀은 기관에 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 예를 들어, 호흡기 질환 또는 질병을 표적으로 하는 비강내 또는 폐 전달이 바람직할 수 있다.
- [0115] 조성물은, 필요에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여에 대한 사용설명서가 첨부될 수 있다. 또한, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지문이 첨부될 수 있으며, 이러한 통지문은 인간 또는 수의용(veterinary) 투여를 위한 약물의 형태에 대한 기관의 승인을 반영한 것이다. 그러한 통지문은 예를 들어, 처방약에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물(insert)일 수 있다. 또한, 적합한 약제학적 담체 중에 제형화된, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물을 제조하여, 적절한 용기에 넣고, 표시된 질환의 치료를 위해 라벨링할 수 있다.
- [0116] 용도 및 치료 방법
- [0117] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.
- [0118] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 상기 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재

된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0119] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상에서 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0120] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한) 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한), 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포를 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다.

[0121] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 사용하여 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 것을 포함할 수

있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 암 세포를 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0122]

본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상 또는 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 개시된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0123]

적절한 암의 예로는 뇌종양, 뇌경부암(cervicocerebral cancer), 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암 (예를 들어, 비소세포폐암 및 소세포폐암), 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 음모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 윌름스암(Wilms' cancer), 피부암, 악성 흑색종, 신경경색증, 골육종, 유잉종양(Ewing's tumor), 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0124]

본 명세서에 기재된 바와 같이, 암은 하나 이상의 항암제에 대하여 내성을 갖게 될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 항암제 (예컨대, 하나 이상의 WEE1 억제제)에 대해 내성을 갖게 된 암을 치료 및/또는 개선하는 데 사용될 수 있다. 대상이 내성을 일으킬 수 있는 항암제의 예로는 WEE1 억제제(예컨대, AZD1775)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항암제에 대하여 내성을 갖게 된 암은 본 명세서에 기재된 암일 수 있다.

[0125]

몇몇 알려진 WEE1 억제제는 대상에서 하나 이상의 바람직하지 않은 부작용을 일으킬 수 있다. 바람직하지 않은 부작용의 예로는 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 설사, 구토, 메스꺼움, 복통 및 변비를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)은 알려진 WEE1 억제제와 관련된 하나 이상의 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예컨대, AZD1775, 공식적으로 MK1775 (CAS No.: 955365-80-7, 2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-(4-(4-메틸페페라진-1-일)페닐아미노)-1,2-다이하이드로페라졸로[3,4-d]페리미딘

-3-온)로 알려짐)를 투여받은 대상이 경험한 동일한 부작용의 중증도에 비해 25% 적은 부작용(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들 중 하나)의 중증도를 초래할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예를 들어, AZD1775)를 투여받은 대상이 경험한 부작용의 수에 비해 25% 적은 부작용의 수를 초래한다. 일부 실시 형태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예컨대, AZD1775)를 투여받은 대상이 경험한 동일한 부작용의 중증도에 비해 약 10% 내지 약 30% 범위로 적은 부작용(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들 중 하나)의 중증도를 초래한다. 일부 실시 형태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예를 들어, AZD1775)를 투여받은 대상이 경험한 부작용의 수에 비해 약 10% 내지 약 30% 범위로 적은 부작용의 수를 초래한다.

[0126] WEE1의 활성을 억제하는 것이 유익한, 암의 성장을 치료, 개선 및/또는 억제하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서의 단락[0064] 내지 [0079]에서 표제 "화합물" 아래에 기재된 실시 형태 중 어느 하나에 제공되어 있다.

[0127] 본 명세서에 사용되는 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 과충류 및 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은 마우스, 래트, 토끼, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지 및 유인원, 특히 인간을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 어린이 및/또는 유아, 예를 들어 발열 증세를 보이는 어린이 또는 유아일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 대상은 성인일 수 있다.

[0128] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적" 및 "요법"은 반드시 질환 또는 상태의 완전한 치유 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 상태의 원치 않는 징후 또는 증상을 어느 정도까지 완화시키는 것이 치료 및/또는 요법인 것으로 간주될 수 있다. 또한, 치료는 대상의 웰빙(well-being) 또는 외모에 대한 전반적인 느낌을 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다.

[0129] 용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 지시된 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 활성 화합물, 또는 약제학적 제제의 양을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, 화합물, 염 또는 조성물의 치료적 유효량은 질환 또는 상태의 증상을 예방, 완화 또는 개선시키거나, 치료되는 대상의 생존을 연장시키는데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있으며, 치료되는 질환 또는 상태의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 유효량의 결정은 본 명세서에 제공된 개시내용을 고려하여 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 용량으로서 필요한 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료되는 동물-인간을 포함함-의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 용량은 원하는 효과를 달성하도록 조정될 수 있지만, 체중, 식이, 병용 투약(concurrent medication)과 같은 인자들 및 의학 분야의 당업자가 인식할 기타 인자들에 좌우될 것이다.

[0130] 예를 들어, 화합물 또는 방사선의 유효량은 (a) 암으로 인한 하나 이상의 증상의 경감, 완화 또는 소실, (b) 종양 크기의 감소, (c) 종양의 제거 및/또는 (d) 종양의 장기 질환 안정(성장 정지)을 가져오는 양이다. 폐암(예컨대, 비소세포폐암)의 치료에서, 치료적 유효량은 기침, 숨참 및/또는 통증을 완화시키거나 제거하는 양이다. 다른 예로서, WEE1 억제제의 유효량 또는 치료적 유효량은 WEE1 활성 및/또는 인산화(예컨대, CDC2의 인산화)의 감소를 가져오는 양이다. WEE1 활성의 감소는 당업자에게 알려져 있고, WEE1 내인성 키나제 활성 및 하류 기질 인산화의 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0131] 치료에 사용하기 위해 필요한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 질환 또는 상태의 특성 및/또는 증상, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상의의 재량에 따를 것이다. 약제학적으로 허용가능한 염의 투여의 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 상황에서는 특히 공격성 질환 또는 상태를 효과적이고도 적극적으로 치료하기 위해 본 명세서에 기재된 투여량 범위를 초과하거나, 심지어는 훨씬 더 초과하는 양으로 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다.

[0132] 그러나, 일반적으로, 적절한 용량은 종종 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 것이다. 예를 들어, 적절한 용량은 약 0.10 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 약 7.5 mg/kg(복용자의 체중)/일, 예컨대 약 0.15 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 약 5.0 mg/kg(복용자의 체중)/일, 약 0.2 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 4.0 mg/kg(복용자의 체중)/일의 범위, 또는 그 사이의 임의의 양일 수 있다. 화합물은 예를 들어, 단위 제형 당 1 내지 500 mg, 10 내지 100 mg, 5 내지 50 mg 또는 그 사이의 임의의 양의 활성 성분을 함유하는 단위 제형으로 투여될 수 있

다.

[0133] 바람직한 용량은 편의상 단회 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들어 하루에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 서브 용량(sub-dose)으로 제시될 수 있다. 서브 용량 자체는 예를 들어, 다수의 별개의 느슨하게 간격진 투여로 더욱더 분할될 수 있다.

[0134] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 투여되는 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방법은 연령, 체중, 병의 중증도, 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물 및 이들 화합물이 사용되는 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 원하는 결과를 달성하는데 필요한 투여량 레벨인, 유효 투여량 레벨의 결정은 일상적 방법, 예를 들어 인간 임상 시험, 생체내 검사 및 시험관내 연구를 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서의 이의 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 이러한 비교는 기존의 약물, 예컨대 시스플라틴 및/또는 쟈시타빈에 대한 비교에 의해 행해질 수 있다.

[0135] 투여량 및 투여 간격은 조절 작용 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 부분의 혈장 중 농도를 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 달라질 것이지만, 생체내 및/또는 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개별 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, 혈장 농도를 측정하는데 HPLC 검정 또는 생물학적 검정이 사용될 수 있다. 투여 간격은 또한, MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 그 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안에 MEC보다 높은 혈장 중 농도를 유지하는 계획을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0136] 담당 의사가 독성 또는 장기 기능 이상으로 인해 투여를 언제 어떻게 종료, 중단 또는 조절하는지를 안다는 것에 주목해야 한다. 반대로, 담당 의사는 임상 반응이 충분하지 않다면(독성 배제), 치료를 보다 높은 레벨로 조절하는 것도 알 것이다. 대상으로 하는 질환의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료하고자 하는 질환 또는 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 질환 또는 상태의 중증도는 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 게다가, 용량 및 아마도 투여 빈도는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상기에서 논의된 것과 견줄만한 프로그램은 수의학에서 사용될 수 있다.

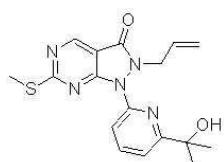
[0137] 본 명세서에 개시된 화합물, 염 및 조성물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 화학 부분을 공유하는 특정 화합물, 또는 그러한 화합물의 서브세트의 독성은 세포주, 예컨대 포유류 세포주, 바람직하게는 인간 세포주에 대한 시험관내 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 그러한 연구의 결과는 종종 동물, 예컨대 포유동물, 또는 보다 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 개 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성을 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇 가지 공인된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 측정하기 위한 모델을 선택할 때, 당업자는 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 처방을 선택하기 위해 최신 기술에 따를 수 있다.

실시예

[0139] 하기 실시예에서는 추가의 실시 형태가 더욱 상세히 개시되며, 이러한 실시예는 본 발명의 청구범위의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다.

중간체 1

[0141] 2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온

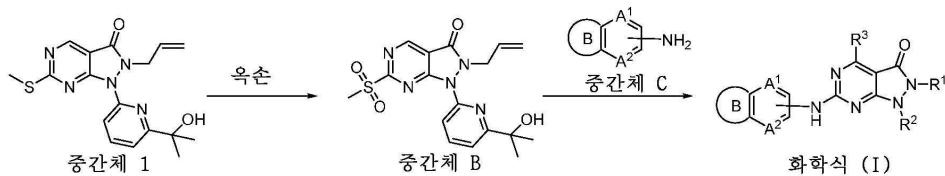


[0142] [0143] 중간체 1을 중간체 1의 합성의 한정된 목적을 위해 본 명세서에 참조로 포함되는 WO 2008/133866 및 문헌 [Matheson et al., ACS Chemical Biology (2016) 11(4):921-930]에 따라 제조하였다.

일반적인 절차 A

[0145]

2단계 커플링 방법



[0146]

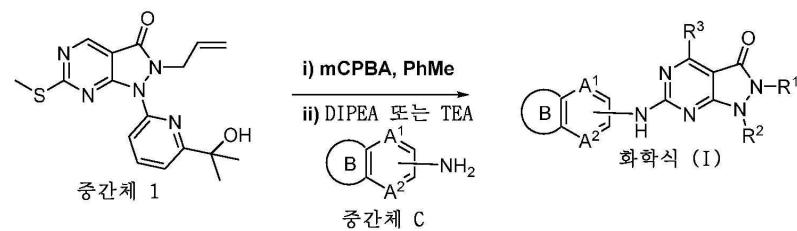
RT (실온)에서 THF/물 중의 **중간체 1** (1 eq)의 용액 (0.2 내지 0.5 M)에, 옥손 (3 eq)을 첨가하여, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시켜, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 담황색 반고체로서의 **중간체 B**를 얻었다. 톨루엔 중의 **중간체 B** (1 eq)의 교반 용액 (0.3 내지 0.5 M)에, DIPEA (3 eq) 및 **중간체 C** (1 eq)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EA로 추출하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC로 정제하여, 생성물 **화학식 (I)**을 얻었다.

[0148]

일반적인 절차 B

[0149]

원 포트 커플링 방법



[0150]

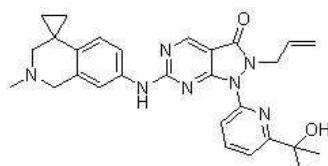
톨루엔 중의 **중간체 1** (1 eq)의 용액 (0.2 내지 0.5 M)에, mCPBA (2.0 eq)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. DIPEA (5.0 eq) 및 상응하는 아민 (1.0 eq)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. NaHCO_3 를 첨가하여, 혼합물을 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 또는 역상 HPLC로 정제하여, 생성물 **화학식 (I)**을 얻었다.

[0152]

실시예 1

[0153]

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((2'-메틸-2',3'-다이하이드로-1'H-스페로-[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온



[0154]

2-(2-요오도페닐)아세트산 (100 g, 381.67 mmol)을 MeOH (400 mL)에 용해시켰다. SOCl_2 (34 mL, 458.01 mmol)를 RT에서 교반하면서 첨가하여, 반응 혼합물을 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 얻어진 조물질을 아세트산에틸 (250 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 (1 x 100 mL) 및 염수 (1 x 100 mL)로 세정하여, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매를 제거하여, 갈색 오일로서의 메틸 2-(2-요오도페닐)아세테이트 (100 g, 95%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 276.9 [$\text{M}^+\text{H}]^+$.

[0156]

DMF (350 mL) 중의 메틸 2-요오도벤조에이트 (100 g, 362.31 mmol)의 용액에, 시안화구리(I) (35.6 g, 398.55 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 130°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 5% NH₄OH 수용액 (350 mL)으로 회색시켰다. 30분간 교반한 후에, 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 침압 하에 놓축시켰다. 얻어진 조합물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 7% EA/석유 에테르)로

정제하여, 갈색 오일로서의 메틸 2-(2-시아노페닐)아세테이트 (56 g, 86%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 176.0 $[M+H]^+$.

[0157] 수소화나트륨 (14.5 g, 604.20 mmol)을 무수 DMF (500 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 이러한 용액에, DMF (50 mL) 중의 메틸 2-(2-시아노페닐)아세테이트 (53 g, 302.87 mmol)를 첨가하여, RT에서 20분간 교반하였다. 그 다음에, 0°C에서 1,2-다이브로모에탄 (52.4 mL, 605.7 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30 분간, RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 냉수 (300 mL)를 첨가하여, 혼합물을 아세트산에틸 (3 x 750 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세정하여, 농축시켰다. 얻어진 조흔합물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 5% EA/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 1-(2-시아노페닐)사이클로프로판-1-카르복실레이트 (40 g, 65%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 202.1 $[M+H]^+$.

[0158] 메틸 1-(2-시아노페닐)사이클로프로판카르복실레이트 (38 g, 56.18 mmol), MeOH (500 mL) 및 라니 Ni (19 g)를 스틸 봄(steel bomb)에 첨가하였다. 혼합물을 50 PSI 수소 하에 RT에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM으로 세정하였다. 용매를 제거하여, 얻어진 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 30% EA/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 1',2'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-3'-온 (25 g, 78%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 174.0 $[M+H]^+$.

[0159] 질산칼륨 (15.4 g, 152.48 mmol)을 5분간에 걸쳐서 1',2'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-3'-온 (25 g, 144.51 mmol)의 황산용액 (650 mL)에 첨가하였다. 반응물을 10분간 교반한 다음에, 냉수에 부었다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 수세하여, 황색 고체로서의 7'-니트로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-3'(2'H)-온 (20 g, 63%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 219.0 $[M+H]^+$.

[0160] $BF_3 \cdot OEt_2$ (47.3 mL, 366.4 mmol)를 THF (40 mL) 중의 $NaBH_4$ (10.4 g, 275.3 mmol)의 0°C 혼탁액에 첨가한 후에, 1시간 동안 교반하였다. THF (400 mL) 중의 7'-니트로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-3'(2'H)-온 (20 g, 91.74 mmol)의 용액을 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시켜, 포화 $NaHCO_3$ 로 중화시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOH에 용해시켜, HCl (5N)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 다음에, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 로 중화시켜, 수중을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켜, 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (14.6 g, 78%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 205.0 $[M+H]^+$.

[0161] $NaCNBH_3$ (9.8 g, 157.45 mmol)를 MeOH (400 mL) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (14.6 g, 71.57 mmol)의 용액에 첨가하였다. 포름알데히드 (37% aq., 5.8 mL, 213.10 mmol) 및 아세트산 (4.0 mL, 71.57 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 로 중화시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석시켜, 5% MeOH:DCM (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조흔합물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서의 2'-메틸-7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (11.5 g, 73%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 219.2 $[M+H]^+$.

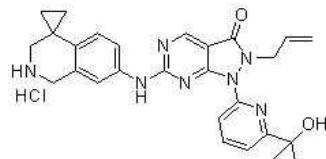
[0162] 2'-메틸-7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (1.5 g, 6.88 mmol)을 스틸 봄에 첨가한 다음에, MeOH (50 mL) 및 라니 Ni (0.75 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM으로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, 건조시켜, 담황색 고체로서의 2'-메틸-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-아민 (0.78 g, 63%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 189.2 $[M+H]^+$.

[0163] 실시예 1을 2'-메틸-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-아민을 사용하여 일 반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 용점: 115–117°C¹H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 10.17 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H),

7.38-7.33 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.68 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 0.93-0.79 (m, 4H); MS (ESI) m/z 498.2 [M+H]⁺.

[0164] 실시예 2

2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온 하이드로클로라이드



[0166]

0°C에서 1,4-다이옥산: H₂O (45 mL, 2:1) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (3 g, 14.63 mmol)의 교반 용액에, 1 N NaOH (15 mL)를 첨가하였다. 5분 후에, 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트 (3.7 mL, 16.91 mmol)를 0°C에서 첨가하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 KHSO₄ (pH: 2-3)로 산성화시킨 후에, 혼합물을 아세트산에틸 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (25 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 얻어진 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% EA/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 고체로서의 *tert*-부틸 7'-니트로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카르복실레이트 (2.5 g, 56%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 249.0 [M-C₄H₈+H]⁺.

[0168]

RT에서 EtOH (50 mL) 중의 *tert*-부틸 7'-니트로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카르복실레이트 (1.0 g, 3.28 mmol)의 교반 용액에, 염화제1주석 (3.74 g, 19.67 mmol), 이어서 염화암모늄 (1.04 g, 19.672 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 조반응물을 감압 하에 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석시켜, pH를 포화 NaHCO₃로 pH 8-9로 조절하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH: DCM (3 x 100 mL)으로 세정하고, 농축시켜, 황백색 고체로서의 *tert*-부틸 7'-아미노-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카르복실레이트 (615 mg, 93%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 275.4 [M+H]⁺.

[0169]

tert-부틸 7'-(2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-6-일아미노)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카르복실레이트를 *tert*-부틸-7'-아미노-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카르복실레이트를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. MS (ESI) m/z 584.6 [M+H]⁺.

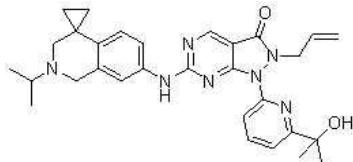
[0170]

0°C에서 1,4-다이옥산 (2 mL) 중의 *tert*-부틸 7'-(2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-6-일아미노)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카르복실레이트 (110 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에, 1,4-다이옥산 중의 4.0 M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 다이에틸 에테르 (2x)로 공증류(co-distillation)시켜, 황백색 고체로서의 실시예 2 (110 mg, 88%)를 얻었다. 용점: 246-248°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.30 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.69 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.11-1.05 (d, $J=5.6$ Hz, 4H); MS (ESI) m/z 484.2 [M+H]⁺.

[0171] 실시예 3

[0172]

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2'-아이소프로필-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0173]

[0174] DMF (6 mL) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (0.7 g, 3.41 mmol)의 교반 용액에, K_2CO_3 (1.88 g, 13.66 mmol), 이어서 2-요오도프로판 (0.68 mL, 6.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EA (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 조반응물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 30% EA/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 액체로서의 2'-아이소프로필-7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (0.45 g, 53%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 247.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0175]

[0175] RT에서 에탄올 (12 mL) 중의 2'-아이소프로필-7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (0.38 g, 1.54 mmol)의 교반 용액에, SnCl_2 (1.75 g, 9.27 mmol), 이어서 NH_4Cl (0.48 g, 9.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 조반응물을 감압 하에 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석시켜, pH를 포화 NaHCO_3 로 pH 8-9로 조절하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH: DCM (3 x 100 mL)로 세정하고, 농축시켜, 황색 고체로서의 2'-아이소프로필-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-아민 (0.18 g, 54%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 217.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0176]

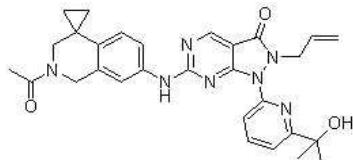
[0176] 실시예 3을 2'-아이소프로필-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-아민을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 용점: 118-120°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.17 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.32 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.06 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.00-0.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0177]

실시예 4

[0178]

6-((2'-아세틸-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온



[0179]

[0180] 0°C에서 THF (10 mL) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (500 mg, 2.45 mmol)의 교반 용액에, Et_3N (0.825 mL, 6.13 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, 0°C에서 염화아세틸 (0.19 mL, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시켜, EA (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (15 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 펜坦으로 트리튜레이션(trituration)하여, 담황색 고체로서의 1-(7'-니트로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-일)에탄온 (386 mg, 63%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 247.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0181]

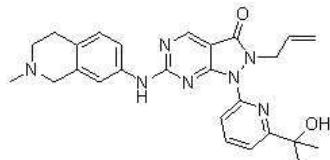
[0181] RT에서 EtOH (20 mL) 중의 1-(7'-니트로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-일)에탄온 (380 mg, 1.54 mmol)의 교반 용액에, SnCl_2 (1.76 g, 9.27 mmol), 이어서 NH_4Cl (0.49 g, 9.27 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 조반응물을 감압 하에 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석시켜, pH를 포화 NaHCO_3 로 pH 8-9로 조절하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30%

MeOH:DCM (3 x 100 mL)로 세정하고, 농축시켜, 담황색 액체로서의 1-(7'-아미노-1'H-스페로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-일)에탄온 (305 mg, 91%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 217.3 [M+H]⁺.

[0182] 실시예 4를 1-(7'-아미노-1'H-스페로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-일)에탄온을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 용점: 181-183°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, VT NMR (80°C)) δ 10.27 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=10 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=10 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.04-4.83 (m, 3H), 4.70-4.66 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 0.99-0.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 526.3 [M+H]⁺.

[0183] 실시예 5

[0184] 2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0185]

[0186] 온도를 15°C 미만으로 유지하면서, 4°C의 농축된 H₂SO₄ 용액 (62 mL)에, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (15 g, 112.78 mmol)을 적가하였다. 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하면서, 4°C의 교반 혼합물에, NaNO₃ (12.5 g, 148.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄OH (185 mL)에 첨가하여 최종 pH = 8로 하였다. 혼합물을 DCM (3 x 150 mL)으로 추출하고, 염수 (75 mL)로 세정하여, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거하였다. 얻어진 조물질을 EtOH (50 mL)에 용해시켜, 진한 HCl (14 mL)을 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 다이에틸 에테르로 세정하여, 이성질체의 혼합물로서의 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (13 g, 86%)을 얻었다. MS (ESI) m/z : 179.1 [M+H]⁺.

[0187]

무수 1,2-다이클로로에탄 (200 mL) 중의 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (10 g, 56.18 mmol)의 교반 용액에, 포르말린 (2.3 mL, 61.80 mmol, 37% aq. 포름알데히드), 이어서 NaCNBH₃ (52 g, 245.35 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 24시간 동안 격렬하게 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여, 혼합물을 EA (200 mL)로 희석시켰다. 포화 NaHCO₃ (200 mL)를 격렬하게 교반하면서 첨가하였다. 층을 분리하여, 수층을 아세트산에틸 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 중에서 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 조생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, MeOH/DCM)로 정제하여, 3-위치 이성질체의 혼합물 (5 g, 26.041 mmol)을 얻었다. 위치 이성질체의 혼합물 (4 g)을 SFC-Prep (럭스 아밀로스(Lux Amylose)-2, (4.6 x 250 mm), 90% CO₂:10% 0.5% DEA(에탄올))로 정제하여, 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (1.5 g)을 얻었다. MS (ESI) m/z 193.0 [M+H]⁺.

[0188]

EtOH (75 mL) 중의 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (700 mg, 3.64 mmol)의 교반 용액에, 10% Pd/C (350 mg)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 분위기 하에 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 조반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH: DCM (3 x 10 mL)으로 세정하였다. 용매를 제거하여, 담황색 고체로서의 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (560 mg, 94%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 163.2 [M+H]⁺.

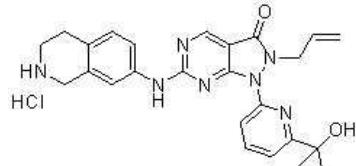
[0189]

실시예 5를 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 용점: 213-215°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.00 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.68 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.77 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.46

(s, 6H); MS (ESI) m/z 472.5 [$M+H$]⁺.

[0190] 실시예 6

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-6-((1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온 하이드로클로라이드



[0192]

0°C에서 1,4-다이옥산: H₂O (2:1, 60 mL) 중의 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (4 g, 22.41 mmol)의 교반 용액에, 1 N NaOH (20 mL)를 첨가하였다. 5분 후에, 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트 (5.66 mL, 24.68 mmol)를 0°C에서 첨가하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 KHSO₄ (pH: 2-3)로 산성화시킨 후에, 혼합물을 EA (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (25 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 얻어진 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% EA/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 고체로서의 *tert*-부틸 7-니트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (4.8 g, 77%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 223.2 [$M-C_4H_8+H$]⁺.

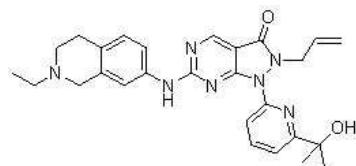
[0194] EtOH (50 mL) 중의 *tert*-부틸 7-니트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (3.5 g, 12.59 mmol)의 교반 용액에, 습윤 10% Pd/C (3 g)를 첨가하여, 반응물을 H₂ 분위기 하에 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 조반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL)으로 세정하고, 농축시켜, 담황색 액체로서의 *tert*-부틸 7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (2.6 g, 83%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 193.2 [$M-C_4H_8+H$]⁺.

[0195] *tert*-부틸 7-(2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 *tert*-부틸 7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. MS (ESI) m/z 558.3 [$M+H$]⁺.

[0196] 0°C에서 1,4-다이옥산 (2 mL) 중의 *tert*-부틸 7-(2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (130 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에, 1,4-다이옥산 중의 4.0 M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 다이에틸 에테르 (2x)로 공증류시켜, 황백색 고체로서의 실시예 6 (92 mg, 83%)을 얻었다. 용-점: 234-236°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.24 (br s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.04 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.69 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.39 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H); MS (ESI) m/z 458.5 [$M+H$]⁺.

[0197] 실시예 7

2-알릴-6-((2-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온



[0199]

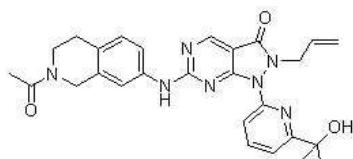
[0200] DMF (20 mL) 중의 7-나트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (5 g, 28.09 mmol)의 교반 용액에, K₂CO₃ (15.5 g, 112.36 mmol), 이어서 요오드화에틸 (4.4 mL, 56.18 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여, 혼합물을 아세트산에틸 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 30% EA/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 액체로서의 2-에틸-7-나트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (3.1 g, 54%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 207.1 [M+H]⁺.

[0201] EtOH (50 mL) 중의 2-에틸-7-나트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (3.1 g, 15.05 mmol)의 교반 용액에, 습윤 10% Pd/C (3 g)를 첨가하여, 반응물을 H₂ 분위기 하에 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL)으로 세정하고, 농축시켜, 황색 액체로서의 2-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (2.1 g, 79%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 177.0 [M+H]⁺.

[0202] 실시예 7을 2-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.26 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.98 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=18.4 Hz, 1H), 4.68 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.75 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.12 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 486.5 [M+H]⁺.

실시예 8

[0204] 6-((2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온



[0205]

[0206] 0°C에서 THF (15 mL) 중의 7-나트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (1 g, 5.62 mmol)의 교반 용액에, Et₃N (1.6 mL, 14.04 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, 0°C에서 염화아세틸 (0.35 mL, 5.62 mmol)을 첨가하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)로 희석시켜, EA (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (15 mL) 및 염수 (25 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 진공 중에서 농축시켰다. 조흔합물을 펜탄으로 트리튜레이션하여, 담황색 고체로서의 1-(7-나트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에탄온 (600 mg, 50%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 221.2 [M+H]⁺.

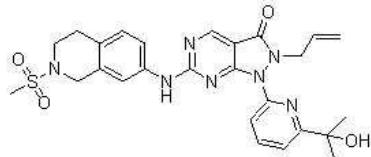
[0207] EtOH (30 mL) 중의 1-(7-나트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에탄온 (600 mg, 2.72 mmol)의 교반 용액에, 습윤 10% Pd/C (600 mg)를 첨가하여, 반응물을 H₂ 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 조반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM (3 x 30 mL)으로 세정하고, 농축시켜, 담황색 액체로서의 1-(7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에탄온 (320 mg, 62%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 191.3 [M+H]⁺.

[0208] 실시예 8을 1-(7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에탄온을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 용점: 222-224 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.26 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.99 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.61 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.70 (t, *J*=6.0 Hz, 1 Hz), 2.10 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 500.5 [M+H]⁺.

[0209]

실시예 9

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0211]

0°C에서 DMF (5 mL) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (500 mg, 2.45 mmol)의 교반 용액에, K₂CO₃ (1.55 g, 11.23 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, 0°C에서 염화메탄설포닐 (0.4 mL, 5.62 mmol)을 첨가하여, 반응물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시켜, EA (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (15 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조흔합물을 펜탄으로 트리튜레이션하여, 담황색 고체로서의 2-(메틸설포닐)-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (505 mg, 70%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 257.3 [M+H]⁺.

[0212]

RT에서 EtOH (20 mL) 중의 2-(메틸설포닐)-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (500 mg, 1.95 mmol)의 교반 용액에, 염화제1주석 (2.26 g, 11.72 mmol), 이어서 NH₄Cl (0.621 g, 11.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액 (pH 8-9)으로 염기성화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL)으로 세정하였다. 여과액을 농축시켜, 황백색 고체로서의 2-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (356 mg, 80%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 227.2 [M+H]⁺.

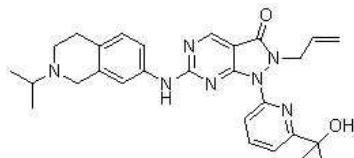
[0213]

실시예 9를 2-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.28 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.80 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.44 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 536.2 [M+H]⁺.

[0214]

실시예 10

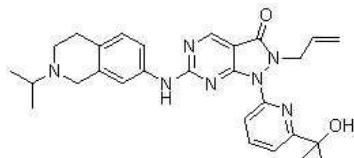
2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0215]

실시예 10

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0216]

실시예 10

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온

[0217]

실시예 10

DMF (20 mL) 중의 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (4 g, 22.47 mmol)의 교반 용액에, K₂CO₃ (12.42 g, 89.88 mmol), 이어서 2-요오도프로판 (11.23 mL, 112.35 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 반응물에 첨가하고, 반응물을 EA (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 30% EA/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 액체로서의 2-아이소프로필-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (3.2 g, 65%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 221.0 [M+H]⁺.

[0218]

실시예 10

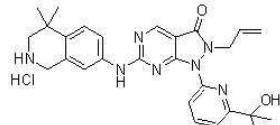
EtOH (50 mL) 중의 2-아이소프로필-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (0.4 g, 1.81 mmol)의 교반 용액에, 습윤 10% Pd/C (0.3 g)를 첨가하여, 반응물을 H₂ 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 조반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL)으로 세정하고, 농축시켜, 갈색

오일로서의 2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (0.280 g, 81%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 191.2 [$M+H$]⁺.

[0220] **실시예 10**을 2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 용점: 159–161°C; ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.97 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72–5.59 (m, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.98 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.87 (sep, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.76–2.64 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.08 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.5 [$M+H$]⁺.

[0221] 실시예 11

[0222] 2-알릴-6-((4,4-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온 하이드로클로라이드



[0223]

[0224] 4,4-다이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린의 합성의 제한된 목적을 위해 본 명세서에 참조로 포함되는 U.S. 7,507,748호에 따라, 4,4-다이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린을 합성하였다.

[0225] 0°C에서 1,4-다이옥산: H_2O (2:1, 12 mL) 중의 4,4-다이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (750 mg, 3.66 mmol)의 교반 용액에, 1N NaOH 용액 (4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 5분간 교반한 다음에, Boc_2O (0.92 mL, 4.02 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 KHSO_4 (pH: 2–3)로 산성화시켜, EA (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (25 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 20% EA/석유에테르)로 정제하여, 담황색 액체로서의 tert-부틸-4,4-다이메틸-7-니트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (700 mg, 63%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 307.2 [$M+H$]⁺.

[0226] RT에서 에탄올 (50 mL) 중의 tert-부틸-4,4-다이메틸-7-니트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.7 g, 2.29 mmol)의 교반 용액에, SnCl_2 (2.6 g, 13.72 mmol), 이어서 NH_4Cl (0.72 g, 13.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 70°C로 가열하였다. TLC에 의한 반응 완료 후에, 반응물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 (pH: 8–9)로 염기성화시켜, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 30% MeOH: DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 황백색 고체로서의 tert-부틸-7-아미노-4,4-다이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (500 mg, 79%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 277.5 [$M+H$]⁺.

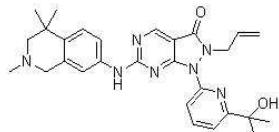
[0227] tert-부틸 7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-4,4-다이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 tert-부틸-7-아미노-4,4-다이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. 조잔류물을 역상 HPLC (물/ CH_3CN , 0.1% 포름산)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (170 mg, 22%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 586.4 [$M+H$]⁺.

[0228] 0°C에서 1,4-다이옥산 (5 mL) 중의 tert-부틸 7-(2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일-아미노)-4,4-다이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (170 mg, 0.290 mmol)의 용액에, 1,4-다이옥산 중의 4 N HCl (10 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 다이에틸에테르로 공증류시켜, 황백색 고체로서의 **실시예 11** (160 mg)을 얻었다. ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.32 (br s, 1H), 9.12 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (br s,

1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.70–5.63 (m, 1H), 5.0 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) 4.69 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (m, 6H); MS (LCMS) m/z 486.3 [$M+H$]⁺.

[0229] 실시예 12

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((2,4,4-트라이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0231]

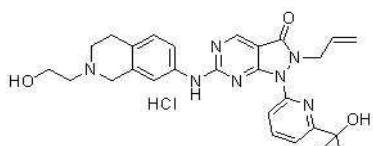
DCE (20 mL)에 용해시킨 4,4-다이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (1.0 g, 4.85 mmol)의 교반 용액에, 0°C에서 포름알데히드 (37% 수용액) (0.8 mL, 7.28 mmol), 이어서 NaCNBH₃ (4.46 g, 21.36 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N NaOH로 켄칭 (quenching)하고, 물 (50 mL)로 희석시켜, EA (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 냉수 및 염수 (100 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 15% EA/석유 에테르)로 정제하여, 황색 고체로서의 2,4,4-트라이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (900 mg, 84%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 221.1 [$M+H$]⁺.

RT에서 EtOH (30 mL) 중의 2,4,4-트라이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (500 mg, 2.26 mmol)의 교반 용액에, SnCl₂ (2.58 g, 13.57 mmol) 및 NH₄Cl (0.72 g, 13.57 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 70°C로 가열하였다. TLC에 의한 반응 완료 후에, 반응물을 진공 중에서 농축시키고, 물로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ (pH: 8-9)로 염기성화시켰다. 혼합물을 세라이트 패드를 통해 여과하여, 여과액을 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 오일로서의 2,4,4-트라이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (400 mg, 92%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 6.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).

[0234] 실시예 12를 2,4,4-트라이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 합성하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10.22 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.01 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.75–5.60 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); MS (LCMS) m/z 500.3 [$M+H$]⁺.

[0235] 실시예 13

2-알릴-6-((2-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온 하이드로클로라이드



[0237]

DMF (80 mL) 중의 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (3.0 g, 16.85 mmol)의 교반 용액에, K₂CO₃ (9.3 g, 67.42 mmol), 이어서 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란 (8.0 g, 33.71 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 물 (200 mL)을 첨가하여, 혼합물을 Et₂O (2 x 200 mL)로 추출하였다.

합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 15% EA/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 오일로서의 2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)에틸)-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (2.0 g, 35%)을 얻었다; MS (LCMS) m/z 337.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

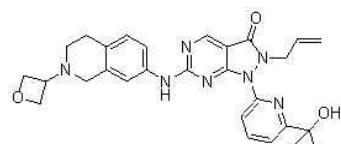
[0239] RT에서 EtOH (50 mL) 중의 2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)에틸)-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (1.0 g, 2.98 mmol)의 교반 용액에, SnCl_2 (3.38 g, 17.86 mmol), 이어서 NH_4Cl (0.946 g, 17.86 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 용매를 진공 중에서 제거하여, 물로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 용액 (pH 8-9)으로 염기성화시켜, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 혼합물을 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL)으로 추출하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, 갈색 반고체로서의 2-(*tert*-부틸다이메틸-실릴옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (750 mg, 82%)을 얻었다; MS (LCMS) m/z 307.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0240] 2-알릴-6-(2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1*H*-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3(2*H*)-온을 2-(*tert*-부틸다이메틸-실릴옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다; MS (LCMS) m/z 616.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0241] 0°C에서 1,4-다이옥산 (2 mL) 중의 2-알릴-6-(2-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1*H*-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3(2*H*)-온 (130 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에, 1,4-다이옥산 중의 4.0 M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 다이에틸 에테르 (2x)로 공중류시켜, 황백색 고체로서의 실시예 13 (103 mg, 97%)을 얻었다. mp: 210-212°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.47 (brs, 1H), 10.35 (brs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.46 (s, 6H); MS (LCMS) m/z 502.3 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 14

[0243] 2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-6-((2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온



[0244]

[0245] 0°C에서 MeOH (10 mL) 중의 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (850 mg, 4.77 mmol)의 교반 용액에, 옥세탄-3-온 (152 mg, 0.77 mmol) 및 ZnCl_2 (1.7 g, 23.87 mmol), 이어서 NaCNBH_3 (3.2 g, 23.87 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (25 mL)로 희석시키고, EA (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (중성 알루미나)로 정제하여, 황백색 고체로서의 7-니트로-2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (750 mg, 68%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 235.3 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

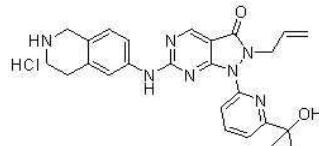
[0246] MeOH (5 mL) 중의 7-니트로-2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (750 mg, 3.20 mmol)의 교반 용액에, 10% 습윤 Pd/C (150 mg, 20% w/w)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민 (600 mg, 91%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 205.3 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0247] 실시예 14를 2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라

제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.98–7.94 (m, 1H), 7.75 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J =7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.71–5.62 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J =18.0 Hz, 1H), 4.69–4.64 (m, 4H), 4.55 (t, J =6.0 Hz, 2H), 3.65–3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.79–2.74 (m, 2H), 2.54–2.49 (m, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 514.2 [M+H] $^+$.

[0248] 실시예 15

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온 하이드로젠 클로라이드



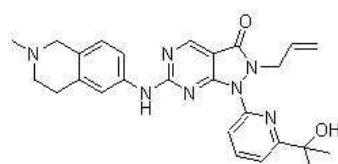
[0250]

tert-부틸 6-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-6-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 tert-부틸 6-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다; MS (ESI) m/z 558.3 [M+H] $^+$.

[0252] 0°C에서 1,4-다이옥산 (5 mL) 중의 tert-부틸 6-(2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-6-일-아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (120 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 1,4-다이옥산 중의 4M HCl (10 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 다이에틸 에테르를 첨가하여, 반응물을 농축시켰다. 이러한 과정을 반복한 후에, 고 진공에서 건조시켜, 황백색 고체로서의 실시예 15 (114 mg)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 ,) δ 10.36 (s, 1H), 9.16 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.04 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.82–7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J =8.8 Hz, 1H), 5.72–5.60 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.99 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J =17.2 Hz, 1H), 4.74–4.68 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.45–3.38 (m, 2H), 3.00 (t, J =6.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 458.3 [M+H] $^+$.

[0253] 실시예 16

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0255]

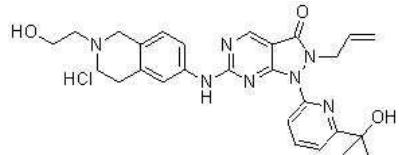
0°C에서 THF (10 mL) 중의 tert-부틸-6-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (500 mg, 2.01 mmol)의 교반 용액에, LiAlH₄ (382 mg, 10.07 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na₂SO₄로 켄칭한 다음에, 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 반고체로서의 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민 (350 mg)을 얻었다. MS (ESI) m/z 163.0 [M+H] $^+$.

[0257] 실시예 16을 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 합성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.01 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.72–5.60 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.99 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J =17.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J =6.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H),

2.85-2.78 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 472.2 [M+H]⁺.

[0258] 실시예 17

2-알릴-6-((2-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온 하이드로젤클로라이드



[0260]

톨루엔 (40 mL) 중의 *tert*-부틸 6-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (4 g, 16.13 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (2.82 mL, 16.13 mmol), 이어서 무수 프탈산 (2.63 g, 17.74 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응물을 RT로 냉각시키고, EA (200 mL)로 희석하여, 포화 NaHCO₃ (2 x 50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 하에 증발시켜, 담갈색 고체로서의 *tert*-부틸 6-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (5.1 g, 85% 수율)를 얻었다; MS (ESI) m/z 401.3 [M+Na]⁺.

[0262]

0°C에서 CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 *tert*-부틸 6-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (2 g, 5.29 mmol)의 교반 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (20 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 반응 완료 후에, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조잔류물을 *n*-펜탄으로 트리튜레이션하여, 황백색 고체로서의 2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온 하이드로클로라이드 (1.6 g, 94%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 279.4 [M+H]⁺.

[0263]

아세톤 (20 mL) 중의 2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온 하이드로클로라이드 (2 g, 7.19 mmol)의 RT 용액에, (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란 (2.58 g, 10.79 mmol), 이어서 K₂CO₃ (2.98 g, 21.58 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 EA (200 mL)로 희석하여, 포화 NaHCO₃ (100 mL), 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 진공 하에 증발시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 5% EA/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 2-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온 (1.1 g, 35%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 437.5 [M+H]⁺.

[0264]

EtOH:H₂O (9:1, 10 mL) 중의 2-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온 (500 mg, 1.14 mmol)의 교반 용액에, NH₂NH₂ (0.07 mL, 2.29 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 반응 완료 후에, 반응물을 농축시키고, DCM (10 mL)에 용해시켜, 10분간 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 여과하여, 침전된 고체를 분리하였다. 여과액을 감압 하에 증발시켜, 황색 고체로서의 2-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민 (240 mg, 68%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 307.4 [M+H]⁺.

[0265]

2-알릴-6-((2-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온을 2-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 합성하였다; MS (ESI) m/z 617.1 [M+H]⁺.

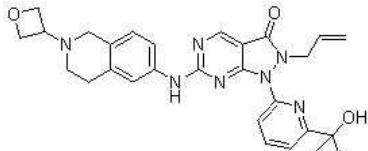
[0266]

다이옥산 (4 mL) 중의 2-알릴-6-((2-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온 (300 mg, 0.49 mmol)의 0°C 교반 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 반응 완료 후에, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 황색 고체로서의 실시예 17 (233 mg, 95%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.82

(br s, 1H), 7.78 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72–5.64 (m, 1H), 4.99 (dd, $J=10.0$, 0.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, $J=17.2$, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.34–4.26 (m, 1H), 3.86 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.80–3.73 (m, 1H), 3.44–3.19 (m, 4H), 3.05–2.97 (m, 1H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 502.5 [$M+H]^+$.

[0267] 실시예 18

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0269]

DCM (15 mL) 중의 *tert*-부틸 6-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (1 g, 4.02 mmol)의 0°C 교반 용액에, Et₃N (1.7 mL, 12.07 mmol), 이어서 (CF₃CO)₂O (0.85 mL, 6.03 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 반응물을 DCM (20 mL)으로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (2 x 20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 증발시켜, 갈색 고체로서의 *tert*-부틸 6-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3,4-다이하이드로 아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (1.2 g, 81%)를 얻었다; MS (ESI) m/z 289.4 [(M-tBu)+H]⁺.

DCM (30 mL) 중의 *tert*-부틸-6-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (5.7 g, 16.56 mmol)의 0°C 교반 용액에, 다이옥산 중의 4M HCl (30 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 수용액 (100 mL)으로 처리하여, DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 증발시켜, 2,2,2-트라이플루오로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일) 아세트아미드 (3.8 g, 94%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 245.3 [M+H]⁺.

DCM (38 mL) 중의 2,2,2-트라이플루오로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아세트아미드 (3.8 g, 15.57 mmol)의 용액에, 옥세탄-3-온 (1.12 g, 15.57 mmol) 및 촉매량의 AcOH를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. Na(OAc)₃BH (9.9 g, 46.72 mmol)를 첨가하여, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 반응 완료 후에, 반응물을 DCM (100 mL)으로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정하였다. 분리된 유기층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 증발시켜, 2,2,2-트라이플루오로-N-(2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아세트아미드 (2.8 g, 60%)를 얻었다; MS (ESI) m/z 301.3 [M+H]⁺.

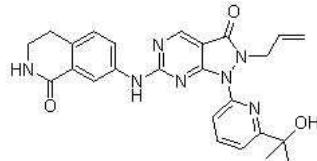
MeOH (5 mL) 중의 2,2,2-트라이플루오로-N-(2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)아세트아미드 (450 mg, 1.50 mmol)의 RT 교반 용액에, K₂CO₃ (0.62 g, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 32시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여, 여과액을 증발시켰다. 조물질을 걸럼 크로마토그래피 (SiO₂, 30% EA/석유 에테르)로 정제하여, 2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민 (220 mg, 72 %)을 얻었다; MS (ESI) m/z 205.2 [M+H]⁺.

실시예 18을 2-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.70–5.63 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.62 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H). 2.82

(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.55–2.50 (m, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 514.5 [M+H]⁺.

[0275] 실시예 19

7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온

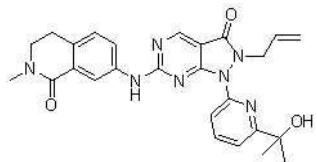


[0277]

실시예 19를 시판 중인 7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 1 H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.43 (brs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.06 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 8.02–7.97 (m, 1H), 7.89 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 5.74–5.61 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.99 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.86–4.77 (m, 1H), 4.72 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.42–3.35 (m, 2H), 2.86 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 472.2 [M+H]⁺.

[0279] 실시예 20

7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-2-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온



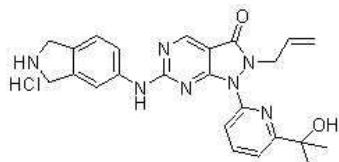
[0281]

7-아미노-2-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성의 제한된 목적을 위해 본 명세서에 참조로 포함되는 WO 2016/086200호에 따라, 7-아미노-2-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 제조하였다.

실시예 20을 7-아미노-2-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.47(br s, 1H), 8.04 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.73–5.63 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.00 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J=6.0$ Hz, 2H). 3.08 (s, 3H), 2.94 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 486.3 [M+H]⁺.

[0284] 실시예 21

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-6-(아이소인돌린-5-일아미노)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온 하이드로젠 클로라이드



[0286]

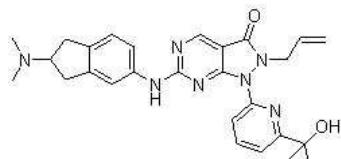
tert-부틸-5-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-아이소인돌린-2-카르복실레이트를 tert-부틸 5-아미노아이소인돌린-2-카르복실레이트를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다; MS (ESI) m/z 544.3 [M+H]⁺.

[0288] 1,4-다이옥산 (2 mL) 중의 tert-부틸-5-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다

이하이드로-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-6-일)아미노)아이소인돌린-2-카르복실레이트 (105 mg, 0.19 mmol)의 0 °C 교반 용액에, 1,4-다이옥산 중의 4M HCl (3 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, Et₂O로 공증류시켜, 황백색 고체로서의 **실시예 21** (90 mg)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (br s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.73–5.62 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.54–4.46 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 444.2 [M+H]⁺.

[0289] **실시예 22**

2-알릴-6-((2-(다이메틸아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-3-온



[0291]

0°C에서 DCM (15 mL) 중의 5-니트로-1*H*-인덴-2(3*H*)-온 (1 g, 5.65 mmol)의 교반 용액에, AcOH (1.6 mL, 28.25 mmol), 이어서 *N,N*-다이메틸아민 (THF 중의 2M) (5.6 mL, 11.30 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에, NaCNBH₃ (4.79 g, 22.60 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 물로 희석시키고, pH를 1N NaOH로 11로 조절하였다. 혼합물을 5% MeOH:DCM (2 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (15 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 다크 오일로서의 *N,N*-다이메틸-5-니트로-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-2-아민 (1.1 g, 94%)을 얻었다; MS (LCMS) *m/z* 207.0 [M+H]⁺.

[0293]

EtOH (50 mL) 중의 *N,N*-다이메틸-5-니트로-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-2-아민 (1.09 g, 5.27 mmol)의 RT 교반 용액에, SnCl₂ (5.5 g, 28.98 mmol), 이어서 NH₄Cl (1.54 g, 28.98 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석시키고, pH를 포화 NaHCO₃로 조절하였다 (pH 8–9). 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH: DCM (3 x 100 mL)으로 추출하고, 농축시키고, 갈색 고체로서의 *N,N*-다이메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-2,5-다이아민 (550 mg, 59%)을 얻었다; MS (LCMS) *m/z* 177.1 [M+H]⁺.

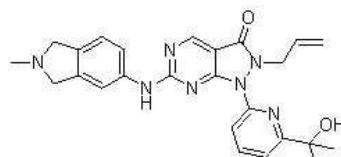
[0294]

실시예 22를 *N,N*-다이메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-2,5-다이아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. mp: 186–188 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72–5.61 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.04–2.89 (m, 3H), 2.80–2.65 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.46 (s, 6H); MS (LCMS) *m/z* 486.3 [M+H]⁺.

[0295]

실시예 23

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((2-메틸아이소인돌린-5-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-3-온



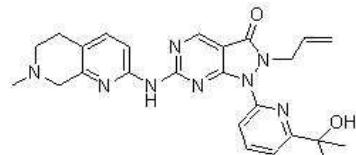
[0297]

실시예 23을 시판 중인 2-메틸아이소인돌린-5-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72–5.60 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J*=18.4 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 458.2 [M+H]⁺.

[0299] 실시예 24

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0301]

압력 투브에서, DMF (50 mL) 중의 4-요오도페리딘-3-아민 (12 g, 54.54 mmol)의 교반 용액에, TEA (11.01 g, 109.08 mmol), Pd(OAc)₂ (3.67 g, 5.45 mmol), 및 (*O*-톨릴)₃P (3.32 g, 10.90 mmol)를 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 탈가스한 후에, 아크릴산에틸 (6.544 g, 65.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 EA (200 mL)로 희석시키고, 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (150 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EA/석유 에테르)로 정제하여, 반고체로서의 에틸 (E)-3-(3-아미노페리딘-4-일) 아크릴레이트 (6.0 g, 57%)를 얻었다; MS (ESI) *m/z* 193.0 [M+H]⁺.

[0302]

RT에서 EtOH (60 mL) 중의 에틸 (E)-3-(3-아미노페리딘-4-일) 아크릴레이트 (5.0 g, 26.04 mmol)의 교반 용액에, NaOEt (EtOH 중의 21% w/v, 42 mL, 130.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서의 1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (900 mg, 23%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 147.0 [M+H]⁺.

[0303]

1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (900 mg, 6.16 mmol)을 EtOH (6 mL)에 혼탁시켜, 10분간 70°C로 가열하였다. 브롬화 벤질 (6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류시킨 다음에, RT로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과하여, EtOH로 세정하고, 진공 하에 건조시켜, 황백색 고체로서의 7-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로-1,7-나프티리딘-7-온 (1.3 g, 89%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 237.1 [M+H]⁺.

[0304]

EtOH (10 mL) 중의 7-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로-1,7-나프티리딘-7-온 (1.3 g, 5.49 mmol)의 0°C 교반 용액에, NaBH₄ (1.037 g, 27.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분간 교반하였다. 반응물을 RT로 가온시켜, 6N HCl (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 90분간 교반하였다. pH를 2N NaOH 용액을 사용하여 10으로 조절한 다음에, EA (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 황백색 고체로서의 7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (850 mg)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 241.1 [M+H]⁺.

[0305]

스틸 봄에서, MeOH (8.0 mL) 중의 7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (900 mg, 3.75 mmol)의 교반 용액에, Pd/C (300 mg) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 분위기 (50 psi) 하에 RT에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 반고체로서의 5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (TFA 염) (700 mg, 66%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 151.0 [M+H]⁺.

[0306]

MeOH (10 mL) 중의 5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (TFA 염) (700 mg, 4.66 mmol)의 교반 용액에, 파라포름알데히드 (1.4 g, 46.6 mmol) 및 Pd/C (500 mg)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 반고체로서의 7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (600 mg, 78%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 165.1 [M+H]⁺.

[0308] POCl_3 (4 mL)와 7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (600 mg, 3.65 mmol)의 혼합물을 48시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 물에 용해시켰다. pH를 포화 NaHCO_3 로 8로 조절하고, 혼합물을 DCM 중의 10% MeOH (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 담황색 고체로서의 2-클로로-7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘 (250 mg, 37%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 183.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

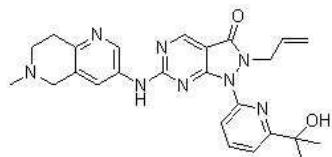
[0309] 압력 투브에서, 1,4-다이옥산 (5 mL) 중의 2-클로로-7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘 (250 mg, 1.37 mmol)의 교반 용액에, 벤조페논 이민 (495 mg, 2.74 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.113 g, 3.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 아르곤으로 탈가스한 다음에, Xantphos (79 mg, 0.14 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62 mg, 0.07 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 10% MeOH/DCM으로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜, 반고체로서의 조제의 *N*-(7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2-일)-1,1-다이페닐메탄이민 (1.0 g)을 얻었다. MS (ESI) m/z 328.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0310] MeOH (10 mL) 중의 *N*-(7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2-일)-1,1-다이페닐메탄이민 (1.0 g, 3.05 mmol)의 교반 용액에, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.059 g, 15.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (30 mL)에 용해시켜, EA (1×20 mL)로 추출하였다. 수증의 pH를 포화 NaHCO_3 를 사용하여 8로 조절하여, 혼합물을 10% MeOH/DCM (3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 황백색 고체로서의 7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2-아민 (120 mg, 79%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 164.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0311] 중간체 B (120 mg)를 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. 0°C에서 THF (4 mL) 중의 7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,7-나프티리딘-2-아민 (120 mg, 0.74 mmol)의 교반 용액에, THF 중의 1M LiHMDS (2.2 mL, 2.20 mmol)를 첨가한 후에, 중간체 B (290 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하여, EA (2×15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴, 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여, 황백색 고체로서의 실시예 24 (22 mg)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0312] 실시예 25

[0313] 2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-6-((6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-3-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-3-온



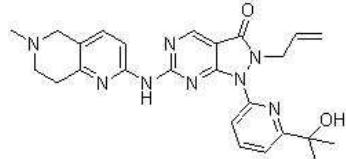
[0314]

[0315] 실시예 25를 시판 중인 6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-3-아민을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.33 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.99 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87-2.81 (m,

2H), 2.72–2.65 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.2 [M+H]⁺.

[0316] 실시예 26

2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온

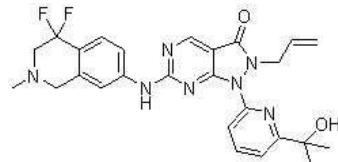


[0318]

조제의 중간체 B (170 mg)를 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. THF (5 mL) 중의 6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민 (170 mg, 1.04 mmol)의 교반 용액에, LiHMDS (THF 중의 1M) (3.2 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 10분간 교반하여, 0°C로 냉각시켰다. THF (5 mL) 중의 중간체 B (447 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl (5 mL)로 켄칭하여, EA (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조화합물을 아세토니트릴로 트리튜레이션하여, 황백색 고체로서의 실시예 26 (70 mg)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72–5.61 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.83 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.4 [M+H]⁺.

[0320] 실시예 27

2-알릴-6-((4,4-다이플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-3-온



[0322]

RT에서 DMSO (150 mL) 중의 2-브로모-5-클로로벤조니트릴 (15 g, 69.76 mmol)의 교반 용액에, 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트 (35.22 g, 174.4 mmol) 및 구리 분말 (23.05 g, 362.75 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 65°C로 가열하여, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% KH₂PO₄ 수용액에 부어, RT에서 30분간 교반하였다. 반응물을 EA (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 갈색 오일로서의 에틸 2-(4-클로로-2-시아노페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트 (17 g, 조제)를 얻었다. 진한 H₂SO₄ (50 mL)와 에틸 2-(4-클로로-2-시아노페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트 (17 g, 65.63 mmol)의 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 부어, EA (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조흔 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EA/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 7-클로로-4,4-다이플루오로아이소퀴놀린-1,3(2H,4H)-다이온 (2.5 g, 15%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 230.40 [M-H]⁻.

[0324]

0°C에서 BF₃-Et₂O (6.14 g, 43.28 mmol)를 THF (15 mL) 중의 NaBH₄ (1.23 g, 32.46 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중의 7-클로로-4,4-다이플루오로아이소퀴놀린-1,3(2H,4H)-다이온 (2.5 g, 10.82 mmol)을 첨가하여, 반응물을 2시간 동안 환류시켰다. pH를 포화 NaHCO₃를 사용하여 8로 조절한 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 EtOH (30 mL)에 용해시켰다. 6N HCl (1 mL)을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 물

(20 mL)에 용해시켰다. pH를 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 8로 조절하여, EA (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 7-클로로-4,4-다이플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (2.2 g, 98%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 204.3 [M+H]⁺.

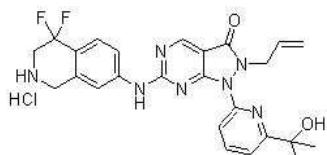
[0325] 포름산 (30 mL) 중의 7-클로로-4,4-다이플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (2.2 g, 10.83 mmol)의 교반 용액에, 과라포름알데히드 (3.24 g, 108.3 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 물 (15 mL)에 용해시켰다. pH를 포화 NaHCO₃를 사용하여 8로 조절하여, 혼합물을 EA (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EA/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 7-클로로-4,4-다이플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (1.2 g, 51%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 218.3 [M+H]⁺.

[0326] 중간체 B (2.2 g)를 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. 0°C에서 아이소프로판을 (25 mL) 중의 중간체 B (2.2 g, 5.65 mmol)의 교반 용액에, NH₃ 수용액 (10 mL)을 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하여, 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 황백색 고체로서의 2-알릴-6-아미노-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3*H*-파라졸로[3,4-*d*] 파리미딘-3-온 (530 mg, 29%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 327.5 [M+H]⁺.

[0327] 1,4-다이옥산 (15 mL) 중의 2-알릴-6-아미노-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3*H*-파라졸로[3,4-*d*] 파리미딘-3-온 (1.0 g, 3.07 mmol) 및 7-클로로-4,4-다이플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (0.665 g, 3.07 mmol)의 교반 용액에, NaOtBu (0.588 g, 6.13 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 10분간 아르곤으로 탈가스하였다. Brettphos (65 mg, 0.122 mmol) 및 G3 전촉매(precatalyst) (27 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 마이크로웨이브에서 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, DCM 중의 10% MeOH로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EA/석유 에테르)로 정제하였다. 화합물을 추가로 역상 HPLC (물/아세토니트릴, 0.1% 포름산)로 정제하여, 백색 고체로서의 실시예 27 (35 mg)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (br s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 3H), 6.07–5.94 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.19 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.07 (t, *J*=12.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.43 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 508.13 [M+H]⁺.

실시예 28

[0329] 2-알릴-6-((4,4-다이플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3*H*-파라졸로[3,4-*d*]파리미딘-3-온 하이드로젠 클로라이드



[0330]

[0331] 0°C에서 DCM (40 mL) 중의 7-클로로-4,4-다이플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (3.8 g, 18.71 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (9.78 mL, 56.13 mmol) 및 다이-*tert*-부틸 디아카르보네이트 (6.24 mL, 28.06 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (150 mL)으로 회석시켜, 물 (200 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% EA/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 *tert*-부틸 7-클로로-4,4-다이플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (3.5 g, 61%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.64 (s,

2H), 4.0 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

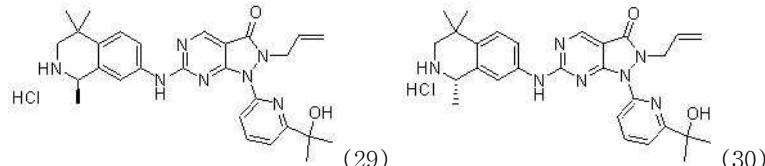
[0332] 1,4-다이옥산 (15 mL) 중의 2-알릴-6-아미노-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-3-온 (1.0 g, 3.07 mmol) 및 *tert*-부틸 7-클로로-4,4-다이플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (0.929 g, 3.07 mmol)의 교반 용액에, NaOtBu (0.588 g, 6.13 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 아르곤으로 탈가스하였다. Brettphos (65 mg, 0.122 mmol) 및 G₃ 전촉매 (27 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 마이크로웨이브에서 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, DCM 중의 10% MeOH로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조화합물을 역상 HPLC (아세토니트릴, 10 mM NH₄HCO₃)로 정제하여, 백색 고체로서의 *tert*-부틸 7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-6-일)아미노)-4,4-다이플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (100 mg)를 얻었다; MS (ESI) *m/z* 594.2 [M+H]⁺.

[0333] 0°C에서 Et₂O (4 mL) 중의 *tert*-부틸 7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-6-일)아미노)-4,4-다이플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카르복실레이트 (100 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에, Et₂O 중의 2M HCl (3 mL)을 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 펜坦 및 다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 담황색 고체로서의 실시예 28 (73 mg, mmol, 82%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (br s, 1H), 10.13 (br s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.08 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 494.2 [M+H]⁺.

실시예 29 및 30

[0335] (R)-2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((1,4,4-트라이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-3-온 하이드로젠 클로라이드 (29)

[0336] (S)-2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)페리딘-2-일)-6-((1,4,4-트라이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-3-온 하이드로Zen 클로라이드 (30)



[0337]

[0338] 페리딘 (1.78 mL, 22.11 mmol) 중의 2-메틸-2-페닐프로판-1-아민 (3 g, 20.10 mmol)의 RT 교반 용액에, Ac₂O (2.28 mL, 24.12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 90°C로 가열하였다. 완료 후에, 반응물을 엎음에 부어, 진한 HCl (20 mL)을 첨가하였다. 수층을 EA (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 NaHCO₃ (30 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 감압 하에 증발시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 20% EA/헥산)로 정제하여, *N*-(2-메틸-2-페닐프로필)아세트아미드 (2.7 g, 70%)를 얻었다; MS (ESI) *m/z* 192.4 [M+H]⁺.

[0339]

PPA (200 mL, 10 vol) 중의 *N*-(2-메틸-2-페닐프로필)아세트아미드 (20 g, 104.5 mmol)를 3시간 동안 200°C로 가열하였다. 완료 후에, 혼합물을 엎음에 부어, NH₃ 수용액으로 염기성화시켰다. 혼합물을 EA (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (200 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 증발시켜, 1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 (15 g, 83%)을 얻었다; MS (ESI) *m/z* 174.2 [M+H]⁺.

[0340]

0°C에서 MeOH (10 mL) 중의 1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 (8 g, 46.17 mmol)의 교반 용액에, NaBH₄ (2.07 g, 55.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 농축시켜, 혼합물을 포화 NH₄Cl과 EA에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 감압 하에 증발시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 화합물 1,4,4-트라이메틸-

1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (4.8 g, 59%)을 얻었다; MS (ESI) m/z 176.2 [M+H]⁺.

[0341] -10°C에서 H₂SO₄ (4 mL) 중의 1,4,4-트라이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (400 mg, 2.71 mmol)의 교반 용액에, HNO₃ (0.1 mL, 2.44 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -10°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 잘게 부순 열음에 끓고, 포화 NaHCO₃ 용액 (200 mL)으로 염기성화시켜, EA (2 x 300 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (300 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 증발시켜, 오일로서의 1,4,4-트라이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (420 mg)을 얻었다; MS (ESI) m/z 221.1 [M+H]⁺.

[0342] DCM (6 mL) 중의 조제의 1,4,4-트라이메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (420 mg, 1.91 mmol)의 RT 교반 용액에, TEA (0.4 mL, 2.86 mmol) 및 다이-tert-부틸 디아카르보네이트 (0.52 mL, 2.29 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 DCM (20 mL)으로 회석시켜, 물 (20 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 감압 하에 증발시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 갈색 오일로서의 tert-부틸 1,4,4-트라이메틸-7-니트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (430 mg, 70%)를 얻었다; MS (ESI) m/z 265.2 [M-tBu+H]⁺.

[0343] MeOH (40 mL) 중의 tert-부틸 1,4,4-트라이메틸-7-니트로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (4 g, 12.48 mmol)의 교반 용액에, Pd/C (400 mg, 10% w/w)를 첨가하여, 반응 혼합물을 H₂ 하에 RT에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 여과액을 증발시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 30% EA/hex)로 정제하여, 오일로서의 tert-부틸 7-아미노-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (2.1 g, 58%)를 얻었다; MS (ESI) m/z 291.5 [M+H]⁺.

[0344] 조제의 중간체 B (800 mg)를 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. 마이크로웨이브 바이알에서, RT에서 다이옥산 (15 mL) 중의 중간체 B (800 mg, 2.06 mmol)의 교반 용액에, tert-부틸 7-아미노-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (596 mg, 2.06 mmol) 및 DIPEA (1.07 mL, 6.165 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 조흔합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 50% EA/Hex)로 정제하여, 600 mg을 얻고, 추가로 역상 HPLC (아세토니트릴, 10 mM NH₄HCO₃)로 정제하여, 황백색 고체로서의 라세미 화합물 tert-부틸 7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (250 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팍(Chiralpak) AD-H (30 x 250 mm), CO₂, MeOH)로 분리하여, 피크 1 (tert-부틸 (R)-7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트, 85 mg), MS (ESI) m/z 600.7 [M+H]⁺; 및 피크 2 (tert-부틸 (S)-7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트, 105 mg), MS (ESI) m/z 600.7 [M+H]⁺를 얻었다. 피크 1과 2에 대한 입체화학이 임의로 정의되어 있음에 주목한다.

[0345] 0°C에서 다이옥산 (0.9 mL) 중의 tert-부틸 (R)-7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (피크 1) (85 mg, 0.141 mmol)의 교반 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (0.9 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조잔류물을 n-펜tan/다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 황백색 고체로서의 실시예 29 (50 mg, 66%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.53 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (d, *J*=14.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.6

$[M+H]^+$.

[0346] 0°C에서 다이옥산 (1 mL) 중의 tert-부틸 (S)-7-((2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)아미노)-1,4,4-트라이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (피크 2) (105 mg, 0.175 mmol)의 교반 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조간류물을 *n*-펜тан/다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 황백색 고체로서의 실시예 30 (61 mg, 65%)을 얻었다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J =8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, J =8.8 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, J =10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J =17.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J =4.8 Hz, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.53 (d, J =6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (d, J =14.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.6 $[M+H]^+$. 실시예 29 및 30에 대한 입체화학은 임의로 정의된다.

결차 A

Wee1 결합 분석

[0349] Wee1 키나제를 형광 공명 에너지 이동(FRET) 분석을 이용하여 측정하였다. 384-웰 플레이트에서, Wee1 키나제 (2 nM 최종 농도)를 16 μ l 키나제 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA)의 최종 부피 중에서 알렉사플루오르(AlexaFluor) 표지 트레이에서 178(50 nM 최종 농도, K_d = 24 nM), Eu-항-GST 항체 (2 nM 최종 농도), 이어서 억제제(0.003 내지 10 마이크로몰)와 혼합하였다. 플레이트를 30초간 진탕시키고, RT에서 60분간 인큐베이션하여, 형광 플레이트 리더에 기록하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

결차 B

SW480 세포 증식 분석

[0352] SW480[ATCC (CRL-228TM)] 세포를 증식시켜, 10% FBS(열 불활성화됨) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신과 함께 1:4 RPMI-640 배지에서 유지시켰다. 세포를 DMSO로 희석된 화합물 및 10 포인트의 3배 연속 희석물로 처리하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂에 두어 4일간 인큐베이션하였다. 100 μ L의 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 시약 (프로메가(Promega))을 분석 플레이트에 첨가하여 이를 전개시키기 전에, 플레이트를 2분간 잠시 진탕시켜 60분간 RT에서 인큐베이션하였다. 플레이트의 바닥에 백색 백 시일(back seal)을 붙이고, 루미네센스(luminescence)를 엔스파이어(Enspire) 또는 엔비전(Envision)을 사용하여 기록하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

결차 C

H23 세포 증식 분석

[0355] H23[ATCC (CRL-5800TM)] 세포를 증식시켜, 10% FBS 및 1% 페니실린-스트렙토마이신과 함께 RPMI-640 배지에서 유지시켰다. 세포를 DMSO로 희석된 화합물 및 9 포인트의 5배 연속 희석물로 처리하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂에 두어 4일간 인큐베이션하였다. 100 μ L의 셀타이터-글로 시약 (프로메가)을 분석 플레이트에 첨가하여 이를 전개시키기 전에, 플레이트를 2분간 잠시 진탕시켜 10분간 RT에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 셀타이터-글로 프로토콜에 따라, M5e 플레이트 리더로 리딩하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 사용하여 IC₅₀ 값을 얻었다. 결과를 RT에서 60분간 표 1에 나타낸다. 플레이트의 바닥에 백색 백 시일을 붙이고, 루미네센스를 엔스파이어 또는 엔비전을 사용하여 기록하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

[0356]

[표 1]

Wee1 효소 및 세포 데이터

실시 예 번호	Wee1 효소 IC ₅₀ (nM)	SW480 IC ₅₀ (nM)	H23 IC ₅₀ (nM)
AZD1775	A	B	B
1	A	B	A
2	A	C	A
3	A	-	-
4	A	-	-
5	A	B	A
6	A	B	B
7	A	-	B
8	A	B	C
9	A	B	-
10	A	-	-
11	A	-	A
12	A	C	A
13	A	C	B
14	-	-	B
15	A	C	B
16	A	C	A
17	-	-	B
18	A	-	B
19	A	C	C
20	A	B	B
21	A	-	B
22	A	C	B
23	A	-	B
24	B	-	-
25	A	-	-
26	B	-	-
27	-	-	C
28	A	-	B
29	A	-	B
30	A	-	A

Wee1 효소 IC₅₀의 경우: A = 단일 IC₅₀ ≤ 10 nM; B = 단일 IC₅₀ > 10 nM 내지 < 100 nM; C = 단일 IC₅₀ ≥ 100 nM. SW480 IC₅₀의 경우: A = 단일 IC₅₀ ≤ 100 nM; B = 단일 IC₅₀ > 100 nM 내지 < 1000 nM; C = 단일 IC₅₀ ≥ 1000 nM. H23 IC₅₀의 경우: A = 단일 IC₅₀ ≤ 100 nM; B = 단일 IC₅₀ > 100 nM 내지 < 1000 nM; C = 단일 IC₅₀ ≥ 1000 nM.

[0357]

[0358]

또한, 상술한 내용이 명확함 및 이해를 위해 설명 및 예시로서 다소 상세하게 기술되어 있기는 하지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 형태는 단지 예시적인 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라, 오히려 본 발명의 진정한 범위 및 사상 내에 속하는 모든 변형 및 대안도 포함하는 것으로 명확하게 이해되어야 한다.