

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0080619
(43) 공개일자 2015년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/397** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)

(21) 출원번호 **10-2015-7014747**

(22) 출원일자(국제) **2013년11월08일**
심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 **2015년06월03일**

(86) 국제출원번호 **PCT/US2013/069193**

(87) 국제공개번호 **WO 2014/074848**
국제공개일자 **2014년05월15일**

(30) 우선권주장
61/724,266 2012년11월08일 미국(US)

(71) 출원인
아지오스 파마슈티컬스 아이엔씨.
미국, 매사추세츠 02139, 캄브릿지, 시드니 스트리트 38

(72) 발명자
포포비시-폴러, 자네타
미국, 뉴햄프셔 03087, 윈드햄, 12 클라케 팜 로드
사운더스, 제프리, 오.
미국, 매사추세츠 01773, 린콜른, 188 타워 로드
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **치료적 화합물 및 조성물**

(57) 요약

피루베이트 키나제를 조절하는 일반 식 I의 화합물: (I) 및 일반 식 I의 화합물을 포함하는 조성물이 본 명세서에서 기술된다. 또한 본 명세서에서 기술된 것은 질환 치료에서 피루베이트 키나제를 조절하는 상기 화합물을 사용하는 방법이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/4725 (2013.01)

C07D 205/04 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

자홀러, 로버트

미국, 뉴저지 08534, 페닝톤, 5 이스트 웰링 애비
뉴

산세타, 지오반니

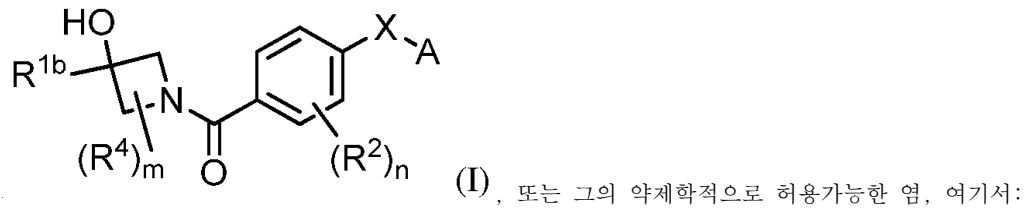
미국, 메사추세츠 02452, 왈탐, 28 코플레이 애비
뉴

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물:



A는 아릴 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환되고, 및 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환된 카보시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴에 임의로 융합되고;

X는 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{알킬})-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{알킬})-$ 로부터 선택되고;

R^{1b} 은 C_{2-8} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬, 여기서 각각의 아릴은 치환되고 각각의 C_{2-8} 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬은 임의로 치환되고;

각각의 R^2 은 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^4 은 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1 또는 2; 및

m은 0, 1 또는 2;

여기서 R^{1b} 은 비치환된 벤질, X는 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$ 및 A는 퀴놀린-8-일일 때; 그러면 n은 1임.

청구항 2

제 1항에 있어서, A는 임의로 치환된 바이시클릭 헤테로아릴인 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서, A는 임의로 치환된 퀴놀린-8-일인 화합물.

청구항 4

제 2항에 있어서, A는 임의로 치환된 치환된 이소퀴놀린-5-일인 화합물

청구항 5

제 1항에 있어서, A는 임의로 치환된 모노시클릭 아릴 (예를 들어, 임의로 치환된 페닐)인 화합물.

청구항 6

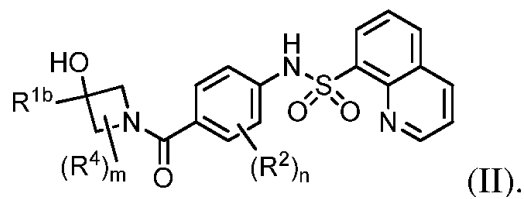
제 1항에 있어서, A는 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 카보시클릴 링을 형성하는 페닐인 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서, X는 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$ 또는 $-\text{N}(\text{알킬})-\text{S}(\text{O})_2-$ 인 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 식 (II)에서 규정된 구조를 가지는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 9

제 1 또는 8항에 있어서, R^{1b} 은 임의로 치환된 아랄킬인 화합물.

청구항 10

제 1 또는 8항에 있어서, R^{1b} 은 임의로 치환된 헤테로아랄킬인 화합물.

청구항 11

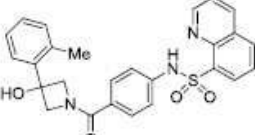
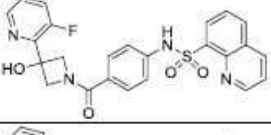
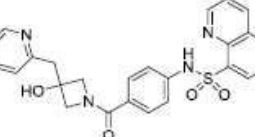
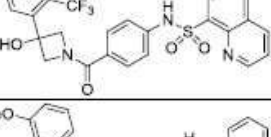
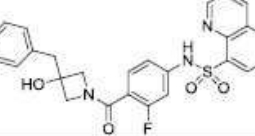
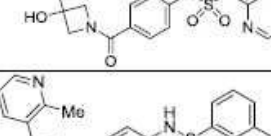
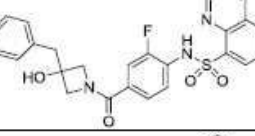
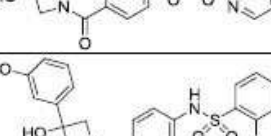
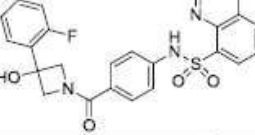
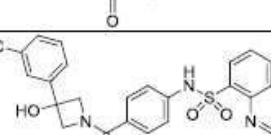
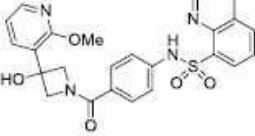
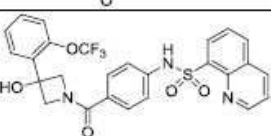
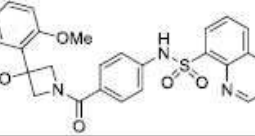
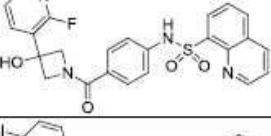
제 1 또는 8항에 있어서, R^{1b} 은 임의로 치환되고 C_{2-8} 알킬인 화합물.

청구항 12

제 1 또는 8항에 있어서, R^{1b} 은 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬인 화합물.

청구항 13

제 1-12항 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 아래 화합물 중의 어느 하나로부터 선택되는 화합물:

구조	구조
	
	
	
	
	
	
	

PKM2 활성을 조절하기 위한 약제의 제조에서의 제 14항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 18

PKM2 활성과 연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 14항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 19

혈액을 효과적인 양의 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 (2) 제 14항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 적혈구 (RBCs)의 수명을 증가시키기 위한 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 화합물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 추가되는 방법.

청구항 21

제 19항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 방법.

청구항 22

혈액을 효과적인 양의 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 (2) 제 14항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 혈액 내 2,3-디포스포글리세레이트 수준을 조절하기 위한 방법.

청구항 23

치료적으로 효과적인 양의 효과적인 양의 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 (2) 제 14항의 약제학적으로 허용가능한 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 유전적인 비-구상적혈구성 용혈성 빈혈을 치료하기 위한 방법.

청구항 24

치료적으로 효과적인 양의 효과적인 양의 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 (2) 제 14항의 약제학적으로 허용가능한 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 겸상 적혈구성 빈혈을 치료하기 위한 방법.

청구항 25

개체에서 PKM2 활성을 조절하기 위한 제 14항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 26

개체에서 PKM2 활성과 연관된 암을 치료하기 위한 제 14항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 27

개체에서 적혈구 (RBCs)의 수명을 증가시키기 위한 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 (2) 제 14항의 조성물의 용도.

청구항 28

제 27항에 있어서, 상기 화합물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 부가되는 용도.

청구항 29

개체에서 혈액 내 2,3-디포스포글리세레이트 수준을 조절하기 위한 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 (2) 제 14항의 조성물의 용도.

청구항 30

개체에서 유전적인 비-구상적혈구성 용혈성 빈혈을 치료하기 위한 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 (2) 제 14항의 조성물의 용도.

청구항 31

개체에서 겸상 적혈구성 빈혈을 치료하기 위한 (1) 제 1-13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 (2) 제 14항의 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

우선권의 주장

본 출원은 2012년 11월 8일에 출원된 U.S.S.N. 61/724,266에 대해 우선권을 주장하고, 이는 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

발명의 배경

피루베이트 키나제 결핍 (PKD)은 *PKLR* 유전자의 상염색체 열성 돌연변이로 인한 인간에서의 적혈구에서의 가장 흔한 효소 결함 중의 하나이다 (Zanella, A., 등., *Br J Haematol* **2005**, *130* (1), 11-25). 이는 또한 중심 해당 경로에서의 가장 흔한 효소 돌연변이이고 핵소스 모노포스페이트 선트의 글루코스-6 포스페이트 탈수소화효소 (G6PD) 결핍 (Kedar, P., 등., *Clin Genet* **2009**, *75* (2), 157-62)에 버금간다.

인간 적혈구는 성숙할 때 무핵이라는 점에서 독특하다. 미성숙 적혈구는 핵을 가지지만 순환 망상적혈구가 되기 이전에 초기 적혈구 생성 동안 산소-운반 헤모글로빈에 대한 공간을 만들기 위해 핵과 더불어 다른 소기관 가령 미토콘드리아, 소포체, 및 골지체를 압출한다. 결핍 미토콘드리아의 결과로서, 성숙한 적혈구는 다른 정상 분화 세포처럼 아데노신 트리포스페이트 (ATP)을 경제적으로 합성하기 위해 산소를 이용하지 않는다. 대신, 적혈구는 혈관을 통해 이동함에 따라 세포 막 온전성 및 유연성을 유지하기 위해 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD^+)를 순환시키고, ATP아제-의존성 K^+/Na^+ 및 Ca^{2+} 펌프를 구동하기 위해 크게 사용되는 필수적 에너지 공급원인 ATP를 만들기 위해 혐기성 해당에 전적으로 의존한다. PKD 장애에서, 두 가지 주요 독특한 대사적 비정상은 ATP 결핍 및 이에 따른, 상위 해당 중간체의 축적과 일치하는 2,3-디포스포글리세레이트 증가이다. 또한, 감소된 ATP 및 피루베이트 수준의 결과 중의 하나는 감소된 락테이트 수준이고 이는 해당에서의 추가 사용

을 위한 락테이트 탈수소화효소를 통한 NAD^+ 재생불능을 유도한다. ATP의 결핍은 적혈구 막을 통한 양이온 구배를 방해하고, 이는 포타슘 및 물의 손실을 유도하고, 이는 세포 탈수, 수축, 및 무딘 톱날 모양 형성을 유발하고, 조기 파괴 및 감소된 적혈구 (RBCs)의 수명을 유도한다. 그러한 결함적 RBCs는 비장 내에서 파괴되고, 비장 내 과도한 용혈은 용혈성 빈혈의 출현을 유도한다. 순환 RBCs의 전체적 반감기를 효과적으로 단축시키기 위해 비장 내 새로 성숙화된 성숙한 RBCs를 PKD가 격리시키는 정확한 메카니즘은 아직 명확하지 않지만, 최근의 연구는 대사적 조절장치가 세포 생존 뿐만 아니라 성숙 과정에도 영향을 미쳐서 비효율적인 적혈구 생성을 유발함을 시사한다 (Aizawa, S. 등., *Exp Hematol* **2005**, *33* (11), 1292-8).

[0006]

피루베이트 키나제는 포스포에놀피루베이트 (PEP)로부터 ADP로 포스포릴기의 이동을 촉매화하여, 1 분자의 피루베이트 및 1 분자의 ATP를 생성한다. 상기 효소는 촉매반응을 구동하기 위해 Mg^{2+} 및 K^+ 양이온에 대한 절대적 조건을 가지고 있다. PK는 해당에서 마지막 주요 단계로서 작용하는데 생리적 조건 하에서 필수적으로 비가역적인 반응이기 때문이다. 글루코스의 피루베이트로의 대사로부터 두 개의 ATP 분자 중의 하나를 합성하는 그 역할 이외에, 피루베이트 키나제는 또한 중요한 세포 대사 조절자이다. 이는 낮은-해당에서 탄소 유입을 조절하여 건강한 세포 대사를 유지함에 있어서, 생합성 과정, 특히 가령 펜토스-포스페이트 경로에 공급하는 핵심 대사체 중간체를 제공한다. 이들 주요한 기능으로 인해, 피루베이트 키나제는 유전자 발현 및 효소적 알로스테릭 수준 둘 다에서 엄밀히 제어된다. 포유동물에서, 완전히 활성화된 피루베이트 키나제는 4량체 효소로서 존재한다. 네 개의 서로 다른 이소자임 (M1, M2, L 및 R)이 두 개의 분리된 유전자로부터 발현된다. 적혈구-특이적 이소자임 PKR는 염색체 1q21 상에 위치한 *PKLR* 유전자 ("L 유전자")로부터 발현된다. 이 동일한 유전자는 또한 간에서 주로 발현되는 PKL 이소자임을 암호화한다. *PKLR*는 12 엑손으로 구성되고 엑손 1은 적혈구-특이적이고 엑손 2는 간-특이적이다. 두 개의 다른 포유동물 이소자임 PKM1 및 PKM2는 hnRNP 단백질에 의해 조절되는 택일적 스플라이싱 이벤트에 의해 *PKM* 유전자 ("M 유전자")로부터 생성된다. PKM2 이소자임은 태아 조직 및 성인 증식 세포 가령 암 세포에서 발현된다. PKR 및 PKM2는 둘 다 전적아구에서 발현된다. 그러나, 적혈구 분화 및 성숙에 의해, PKM2는 점차 발현이 감소하고 성숙한 적혈구에서 계속하여 PKR에 의해 대체된다.

[0007]

임상적으로, 유전적인 PKR 결핍 장애는 비-구상적혈구성 용혈성 빈혈로서 나타난다. 이 장애의 임상적 경증도는 완전-보상용혈에서 아무런 관찰가능 증상이 없음으로부터, 초기 발병에서 또는 생리적 스트레스 또는 심각한 감염 도중 만성 수혈 및/또는 비장제거를 필요로 하는 잠재적으로 치명적인 심각한 빈혈에 걸친다. 역설적으로 증가된 산소-이동 능력으로 인해, 무증상인 병에 걸린 대부분의 개체는 어떠한 치료도 필요로 하지 않는다. 그러나, 백만명당 51의 추정 유병율로 극히 드물지만 가장 심각한 경우 중 일부에 대해(Beutler, E. *Blood* **2000**, *95* (11), 3585-8), 말기 환자 간병 이외에 이들 환자에게 이용가능한 질병-제어 치료가 존재하지 않는다 (Tavazzi, D. 등., *Pediatr Ann* **2008**, *37* (5), 303-10). 이들 유전적인 비-구상적혈구성 용혈성 빈혈 (HNSHA) 환자는 분명한 충족되지 않는 의학적 필요성을 제시한다.

[0008]

PKR에서의 불균질 유전적 돌연변이는 그의 촉매적 활성화의 조절장치를 유도한다. HNSHA 환자와 연관된 PKR의 초기 클로닝 및 단일 포인트 돌연변이 Thr³⁸⁴>Met의 보고(Kanno, H. 등., *Proc Natl Acad Sci U S A* **1991**, *88* (18), 8218-21) 이래로, 전세계적으로 보고된 이 질병과 연관된 거의 200 개의 상이한 보고가 이제 존재한다 (Zanella, A. 등., *Br J Haematol* **2005**, *130* (1), 11-25; Kedar, P., 등., *Clin Genet* **2009**, *75* (2), 157-62; Fermo, E. 등., *Br J Haematol* **2005**, *129* (6), 839-46; Pissard, S. 등., *Br J Haematol* **2006**, *133* (6), 683-9). 비록 이들 돌연변이는 결실 및 전사 또는 번역 비정상을 포함하는 넓은 범위 유전적 손상을 나타내지만, 훨씬 가장 흔한 타입은 PKR의 최적 촉매 기능에 구조적으로 중요한 도메인 내 보존 잔기에 어떻게 해서든 영향을 미치는 코딩 영역 내 미스센스 돌연변이이다. 돌연변이 유병율의 패턴은 특이적 민족 배경에 대해 불균일하게 분포되는 것으로 보인다. 예를 들면, 북미 및 유럽 환자에 대해 보고된 가장 흔한 코돈 치환은 Arg⁴⁸⁶>Trp 및 Arg⁵¹⁰>Gln으로 보이고, 반면 돌연변이 Arg⁴⁷⁹>His, Arg⁴⁹⁰>Trp 및 Asp³³¹>Gly은 아시아 환자에서 가장 흔하게 발견되었다(Kedar, P., 등., *Clin Genet* **2009**, *75* (2), 157-62).

[0009]

암 세포는 세포 에너지 및 지질 및 뉴클레오티드의 생합성을 위한 생화학적 중간체를 생성하기 위해 주로 해당에 의존하고, 반면 성인 조직 내 대부분의 "정상" 세포는 호기성 호흡을 이용한다. Warburg 효과라 명명된 암 세포 및 정상 세포 사이의 세포 대사에서의 이러한 근본적인 차이는 진단적인 목적으로 이용되었지만, 치료적 이익을 위해 이용되지는 않았다.

[0010]

피루베이트 키나제 (PK)는 해당 동안 포스포에놀피루베이트를 피루베이트로 전환시키는 대사적 효소이다. 네 개의 PK 이소폼이 포유동물에 존재한다: L 및 R 이소폼은 간 및 적혈구에서 발현되고, M1 이소폼은 대부분의 성

인 조직에서 발현되고, 및 M2 이소폼은 배아 발달동안 발현되는 M1의 스플라이스 변이체이다. 모든 종양 세포는 배타적으로 배아 M2 이소폼을 발현시킨다. PK의 M1 및 M2 이소폼의 널리-공지된 차이는 M2 가 상류 해당 중간체, 프럭토스-1,6-비스포스페이트 (FBP)에 의한 알로스테릭한 활성화에 의존하는 저-활성 효소인 반면, M1은 구성적으로 활성 효소라는 것이다.

[0011] 모든 종양 세포는 배타적으로 피루베이트 키나제의 배아 M2 이소폼을 발현시키고, 이는 암 치료에 대한 잠재적 표적으로서의 PKM2를 시사한다. PKM2는 또한 지방 조직 및 활성화된 T-세포에서 발현된다. PKM2에 결합하는 포스포티로신 펩티드는 PKM2로부터 FBP의 해리 및 4량체 형태로부터 비활성 형태로의 PKM2의 형태 변화를 유도한다. PKM2에 결합하고 활성 형태로 효소를 고정시키는 화합물은 생화학적 중간체를 해당으로부터 뉴클레오타이드 및 지질의 생합성으로 선회하는데 필요한 PKM2의 알로스테릭한 제어의 손실을 유발할 것이다. 따라서, PKM2의 활성화는 암 세포, 활성화된 면역 세포, 및 지방 세포의 성장 및 증식을 저해할 수 있다. PKM2의 활성화는 암, 비만, 당뇨병, 자가면역 병태, 및 증식-의존성 질환, 예를 들면, 양성 전립선 비대증 (BPH)의 치료에서 효과적일 수 있다.

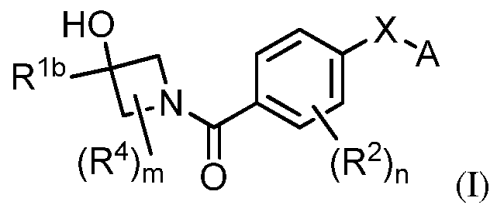
발명의 내용

[0012] 발명의 요약

[0013] 본 명세서에서 기술된 것은 피루베이트 키나제를 활성화시키는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 수화물, 예를 들어, PKR 및/또는 PKM2를 활성화시키는 화합물이다.

[0014] 또한 제공되는 것은 여기서 제공된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 피루베이트 키나제 기능, 예를 들어, PKR 기능, 및/또는 PKM2 기능과 관련된 질환 및 병태 (예를 들어, 암, 당뇨병, 비만, 자가면역 장애, 및 양성 전립선 비대증 (BPH)을 포함하는)을 치료하는 방법에서의 그러한 조성물의 용도이다.

[0015] 하나의 구체예에서, 본명세서에서 제공되는 것은 식 (I)의 화합물:



[0016] (I), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

[0017] A는 아릴 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환되고, 및 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환된 카보시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴에 임의로 융합되고;

[0018] X는 $-NH-S(O)_2-$, $-N(알킬)-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$ 및 $-S(O)_2-N(알킬)-$ 로부터 선택되고;

[0019] R^{1b} 은 C_{2-8} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬, 여기서 각각의 아릴은 치환되고 각각의 C_{2-8} 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬은 임의로 치환되고;

[0020] 각각의 R^2 은 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0021] 각각의 R^4 은 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] n은 0, 1 또는 2; 및

[0023] m은 0, 1 또는 2;

[0024] 여기서 R^{1b} 은 비치환된 벤질, X는 $-NH-S(O)_2-$ 및 A는 퀴놀린-8-일일 때; 그러면 n은 1이다.

[0025] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 본명세서에서 제공된 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 질환, 병

태 또는 장애를 치료 또는 예방 (예를 들어, 치료) 하기 위한 방법이다.

- [0026] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 혈액을 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물 및 담체를 포함하는 조성물; 또는 (3) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 이를 필요로 하는 적혈구 (RBCs)의 수명을 증가시키기 위한 방법이다.
- [0027] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 혈액을 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물 및 담체를 포함하는 조성물; 또는 (3) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 이를 필요로 하는 혈액 내 2,3-디포스포글리세레이트 수준을 조절하기 위한 방법이다.
- [0028] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 유전적인 비-구상적혈구성 용혈성 빈혈을 치료하기 위한 방법이다.
- [0029] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 겸상 적혈구성 빈혈을 치료하기 위한 방법이다.
- [0030] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍에 의해 유발된 만성 용혈성 빈혈, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206)을 치료하기 위한 방법이다.
- [0031] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 증가된 2,3-디포스포글리세레이트 수준 (예를 들어, 간 질환 (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) 및 파킨슨병 (J. Neurol, Neurosurg, 및 Psychiatry 1976,39:952)와 연관된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법이다.
- [0032] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 지중해 빈혈 (예를 들어, 베타-지중해 빈혈), 유전적인 구상적혈구증, 유전적인 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크(Bassen-Kornzweig) 증후군), 발작성야간혈색소뇨증, 후천성 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 또는 만성 질환의 빈혈을 치료하기 위한 방법이다.
- [0033] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 증가된 2,3-디포스포글리세레이트 수준 (예를 들어, 간 질환 (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) 및 파킨슨병 (J. Neurol, Neurosurg, 및 Psychiatry 1976,39:952)와 연관된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법이다.
- [0034] 본 명세서에서 기술된 화합물 및 조성물은 야생 타입과 비교하여 낮은 활성을 가지는 PKR 돌연변이체의 활성화제이고, 따라서 본 발명의 방법에 대해 유용하다. 그러한 PKR에서의 돌연변이는 효소 활성 (촉매적 효율), 조절 특성 (프럭토스 비스포페이트 (FBP)/ATP에 의한 조절), 및/또는 효소의 열안정성에 영향을 미칠 수 있다.

그러한 돌연변이의 예시는 Valentini 등, JBC 2002에 기술되어 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물에 의해 활성화되는 돌연변이체의 일부 예시는 G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, 및 R490W을 포함한다. 이론에 구속됨 없이, 본 명세서에서 기술된 화합물은 PKR 돌연변이체의 활성을 활성화함에 의해 FBP 비-반응성 PKR 돌연변이체에 영향을 미치고, 감소된 안정성을 가지는 돌연변이체로 열안정성을 회복시키거나, 또는 손상된 돌연변이체로 촉매적 효율을 회복시킨다. PKR 돌연변이체에 대한 본 화합물의 활성화 활성은 실시예 2-5에 기술된 방법에 따라서 시험할 수 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물은 또한 야생 타입 PKR의 활성화제이다.

[0035]

구체예에서, 적혈구의 수명을 증가시키기 위해, 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 부가하거나 또는 개체에 (예를 들어, 환자) 직접 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입 (에어로졸화된 송달), 경피, 피하 및 기타 송달 경로에 의해) 제공한다. 이론에 구속됨 없이, 본 명세서에서 기술된 화합물은 RBCs의 수명을 증가시키거나, 따라서 혈액으로부터의 2,3-DPG의 방출 속도에 영향을 미침에 의해 저장된 혈액의 노화를 해소한다. 2, 3-DPG 농도의 수준에서의 감소는 산소-헤모글로빈 해리 곡선의 왼쪽 방향 시프트를 유도하고 R에 대한 알로스테릭한 평형, 또는 산소화된 상태를 시프트하고, 따라서 2,3-DPG 결합으로 인해 산소 친화성을 증가시키고, 이에 의해 더욱 가용성인 옥시-헤모글로빈을 안정화함에 의해 겸상세포생성의 기저를 이루는 세포내 중합의 치료적 저해를 생성한다. 따라서, 하나의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물 및 약제학적 조성물은 겸상세포생성억제제로서 유용하다. 또 다른 구체예에서, 2,3-디포스포글리세레이트를 조절하기 위해, 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 부가하거나 또는 개체에 (예를 들어, 환자) 직접 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입 (에어로졸화된 송달), 경피, 피하 및 기타 송달 경로에 의해) 제공한다.

[0036]

또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 PKM2 활성 및/또는 해당의 수준을 이를 필요로 하는 환자에 있어서 증가시키는 방법이다. 상기 방법은 효과적인 양의 본 명세서에서 기술된 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 이에 의해 환자에서의 PKM2 활성 및/또는 해당의 수준을 증가시키는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물은 환자에서의 동화 과정 보다 이화 과정으로 글루코스 대사체를 전환시키기 위한 수단으로서 증식하는 세포에서 PKM2을 그의 활성 형태로 유지하고 또는 피루베이트 키나제 활성을 활성화시키기 위해 사용된다.

[0037]

또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 세포 증식을 이를 필요로 하는 환자에 있어서 저해시키는 방법이다. 상기 방법은 효과적인 양의 본 명세서에서 기술된 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 이에 의해 환자에서의 세포 증식을 저해시키는 단계를 포함한다. 하나의 양상에서 본 방법은 형질전환된 세포, 더욱 구체적으로 암 세포의 성장을 저해할 수 있다. 또 다른 양상에서 상기 방법은 일반적으로 호기성 해당을 겪는 PKM2-의존성 세포의 성장을 저해한다.

[0038]

또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 감소된 PKM2 활성 또는 감소된 해당과 연관된 질환 또는 장애를 겪는 또는 이에 민감한 환자를 이를 필요로 하는 환자에 있어서 치료하는 방법이다. 상기 방법은 효과적인 양의 본 명세서에서 기술된 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 이에 의해 환자에서의 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 완화하는 단계를 포함한다. 특정의 구체예에서 본 명세서에서 기술된 화합물은 약제학적 조성물 내에 제공된다. 특정의 구체예에서, 상기 방법은 치료 이전에 PKM2의 활성화로부터 이익을 얻는 환자를 식별 또는 선택하는 단계를 포함한다. 그러한 환자의 확인 또는 선택은 환자의 세포에서의 PKM2 활성의 수준에 기초할 수 있다. 하나의 양상에서, 선택된 환자는 원하지 않는 세포 성장 또는 증식, 예를 들어, 암, 비만, 당뇨병, 죽상경화증, 재발협착증, 및 자가면역 질환을 겪거나 또는 이에 민감하다. 또 다른 양상에서, 선택된 환자는 PKM2 기능과 연관된 암을 겪는다.

[0039]

또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 락테이트 생산 또는 산화성 인산화를 증가시키기 위해 충분한 용량 및 주기에서 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040]

상세한 설명

[0041]

다음 기술에서 규정되거나 또는 도면에서 예시된 요소의 구성과 배치의 상세는 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 구체예는 다양한 방식으로 행해지거나 수행될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 절 및 용어는 설명의 목적이고, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다. 본 명세서에서 "포함하는," "포함하는," 또는 "가지는," "

함유하는", "수반하는", 및 그의 변형의 사용은 그 이후에 나열된 항목과 그의 동등물과 더불어 부가적인 항목을 포함하는 의도이다.

정의

용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 어느 라디칼을 지칭한다.

용어 "알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 1가 탄화수소 체인을 지칭한다. 예를 들어, C_1 - C_{12} 알킬은 상기 기가 그 안에 1 내지 12 (포함적) 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다. 특정의 양상에서, 용어 "알킬"은 1 내지 6 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 1가 탄화수소 체인을 지칭한다. 다른 양상에서, 용어 "알킬"은 1 내지 4 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 1가 탄화수소 체인을 지칭한다.

용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로에 의해 대체된 알킬을 지칭하고, 모든 수소가 할로에 의해 대체된 알킬 모이어티(예를 들어, 퍼플루오로알킬)를 포함한다.

용어 "알케닐"은 2-12 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 이중 결합을 가지는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 체인을 지칭한다. 알케닐 기의 예시는 알릴, 프로페닐, 2-부테닐, 3-헥세닐 및 3-옥테닐 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이중 결합 탄소 중의 하나는 임의로 알케닐 치환체의 부착점일 수 있다. 특정의 양상에서, 용어 "알케닐"은 2-6 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 이중 결합을 가지는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 체인을 지칭한다. 다른 양상에서, 용어 "알케닐"은 2-4 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 이중 결합을 가지는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 체인을 지칭한다.

용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다.

용어 "아릴"은 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 방향족 탄화수소 링 시스템을 지칭한다. 아릴 모이어티의 예시는 페닐, 나프틸, 및 안트라세닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

용어 "아릴알킬" 또는 "아랄킬"은 알킬 수소 원자가 아릴 기에 의해 대체된 알킬 모이어티를 지칭한다. 아랄킬은 하나 초과인 수소 원자가 아릴 기에 의해 대체된 기를 포함한다. "아릴알킬" 또는 "아랄킬"의 예시는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 9-플루오레닐, 벤즈히드릴, 및 트리틸 기를 포함한다.

용어 "카보시클릴"은 비-방향족, 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 탄화수소 링 시스템을 지칭한다. 카보시클릴 기는 완전히 포화된 링 시스템 (예를 들어, 시클로알킬), 및 부분적으로 포화된 링 시스템을 포함한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12 탄소를 가지는 포화된 시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭 탄화수소 기를 포함한다. 어느 링 원자는 치환될 수 있다 (예를 들어, 하나 이상의 치환체에 의해). 시클로알킬 모이어티의 예시는 시클로프로필, 시클로헥실, 메틸시클로헥실, 아다만틸, 및 노르보르닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

용어 "헤테로아릴"은 만약 모노시클릭이면 1-3 헤테로원자, 만약 바이시클릭이면 1-6 헤테로원자, 또는 만약 트리시클릭이면 1-9 헤테로원자를 가지는 완전히 방향족인 5-8 원 모노시클릭, 8-12 원 바이시클릭, 또는 11-14 원 트리시클릭 링 시스템을 지칭하고, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택된다 (예를 들어, 탄소 원자 및 만약 각각 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭이면 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1-3, 1-6, 또는 1-9 헤테로원자).

용어 "헤테로시클릴"은 만약 모노시클릭이면 1-3 헤테로원자, 만약 바이시클릭이면 1-6 헤테로원자, 또는 만약 트리시클릭이면 1-9 헤테로원자를 가지는 비방향족, 3-10 원 모노시클릭, 8-12 원 바이시클릭, 또는 11-14 원 트리시클릭 링 시스템을 지칭하고, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되고 (예를 들어, 탄소 원자 및 만약 각각 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭이면 N, O, 또는 S의 1-3, 1-6, 또는 1-9 헤테로원자). 상기 헤테로원자는 임의로 헤테로시클릴 치환체의 부착점일 수 있다. 헤테로시클릴의 예시는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리딘, 모르폴리노, 피롤리딘, 피리미디닐, 및 피롤리디닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

하나 이상의 헤테로원자 및 방향족 및 비-방향족 링 둘 다를 함유하는 바이시클릭 및 트리시클릭 링 시스템은 본 정의에 따른 헤테로시클릴 기라고 간주된다. 그러한 바이시클릭 또는 트리시클릭 링 시스템은 특히 방향족

이 되기 위해 분자의 나머지에 결합된 링이 필요한 경우 카보시클릴 또는 헤테로시클릴에 융합되는 아릴 또는 헤테로아릴로서 교대로 특징지워질 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴알킬" 및 "헤테로아탈킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0056] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0057] 모든 링 시스템 (즉, 아릴, 헤테로아릴, 카보시클릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 등) 또는 기의 링 시스템 부분 (예를 들어, 아탈킬 기의 아릴 부분)은 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 임의로 치환된다: 할로, $-C\equiv N$, C_1-C_4 알킬, $=O$, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ 알킬)-, $-SH$, $-S-(C_1-C_4$ 알킬), $-(C_1-C_4$ 알킬)- $N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^b)$, $-O-(C_1-C_4$ 알킬)- $N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4$ 알킬)- $O-(C_1-C_4$ 알킬)- $N(R^b)(R^b)$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4$ 알킬)- $C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-O-($ 헤테로아릴), $-O-($ 헤테로사이클), $-O-$ 페닐, $-$ 헤테로아릴, $-$ 헤테로사이클, 및 $-$ 페닐, 여기서:

[0058] 각각의 R^b 은 수소, 및 $-C_1-C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 또는

[0059] 두 개의 R^b 는 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여 N , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, 및 O 로부터 선택된 하나의 부가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 4- 내지 8-원 포화된 헤테로사이클을 형성하고,

[0060] 어느 알킬 치환체는 하나 이상의 $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ 알킬), 할로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 로 임의로 더욱 치환되고; 및

[0061] 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 치환체 상의 어느 탄소 원자는 하나 이상의 $-(C_1-C_4$ 알킬), $-(C_1-C_4$ 플루오로알킬), $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ 알킬), $-O-(C_1-C_4$ 플루오로알킬), 할로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 로 임의로 더욱 치환되고;

[0062] 모든 헤테로시클릴 링 시스템 (및 어느 링 시스템 상 어느 헤테로시클릴 치환체)은 하나 이상의 어느 치환가능한 질소 원자 상에서 $-C_1-C_4$ 알킬, 또는 플루오로-치환된 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환된다.

[0063] 용어 "치환된"은 또 다른 기에 의한 수소 원자의 대체를 지칭한다.

[0064] 용어 "옥소"는 탄소에 부착된 때 카르보닐, 질소에 부착된 때 N-옥사이드, 및 황에 부착된 때 설폭사이드 또는 설폰을 형성하는 산소 원자를 지칭한다.

[0065] PKM2 활성화제와 관련하여 용어 "선택적인"은 PKM1보다 PKM2의 활성화의 적어도 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 또는 10-배 초과를 의미한다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 용어 피루베이트 키나제 R의 "활성화제"는 야생 타입 피루베이트 키나제 R (wtPKR)의 활성을 (측정가능하게) 증가시키거나 또는 야생 타입 피루베이트 키나제 R (wt PKR) 활성이 활성의 wt PKR의 기본 수준보다 큰 수준으로 증가하는 것을 유발하는 물질 또는 돌연변이체 피루베이트 키나제 R (mPKR)의 활성을 (측정가능하게) 증가시키거나 또는 돌연변이체 피루베이트 키나제 R (mPKR) 활성이 활성의 돌연변이체 PKR의 기본 수준보다 큰 수준까지, 예를 들어, 야생 타입 PKR의 활성의 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 수준까지 증가하는 것을 유발하는 물질을 의미한다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 용어 피루베이트 키나제 M2의 "활성화제"는 PKM2의 활성을 (측정가능하게) 증가시키거나 또는 PKM2 활성이 활성의 PKM2의 기본 수준 보다 큰 수준까지 증가하는 것을 유발하는 물질을 의미한다. 예를 들어, 상기 활성화제는 천연 리간드 (예를 들어, FBP)에 의해 유발된 효과를 모방할 수 있다. 본명세서에서 제공된 화합물에 의해 유발된 활성화제 효과는 천연 리간드에 의해 유발된 활성화 효과와 동일, 또는 초과, 또는 미만의 정도일 수 있지만, 동일 타입의 효과가 유발된다. 본명세서에서 제공된 화합물은 상기 화합물로 처리할 때 피루베이트 키나제의 활성을 직접 또는 간접 측정함에 의해 활성화제인지 여부를 결정하기 위해 평가할 수 있다. PKM2의 활성은, 예를 들어, 기질 가령 ATP 또는 NADH의 농도를 모니터링함에 의해 측정할 수 있다.

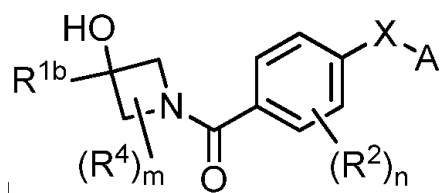
[0068] 약어 Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설폰일, 노나플루오로부탄설폰일,

p-톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 유기 화학자에 의해 이용되는 보다 광범위한 약어 리스트가 *Journal of Organic Chemistry*의 각 권의 제 1호에 나타나 있고; 이 리스트는 *Standard List of Abbreviations*라는 명칭의 표에 대표적으로 나타나 있다. 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 유기 화학자에 의해 이용되는 상기 리스트 및 모든 약어는 본 명세서에 참고로서 포함된다.

화합물

본명세서에서 제공되는 것은 발명의 요약에서 위에서 기술된 바와 같은 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이고 예를 들면, 야생 타입 PKR 및/또는 다양한 돌연변이체 PKRs 가령 본 명세서에서 기술된 돌연변이체를 활성화에 대해 유용하고, 및/또는 PKM2를 선택적으로 활성화함에 대해 유용하다.

하나의 구체예에서, 본명세서에서 제공되는 것은 식 (I)의 화합물:



(I), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

A는 아릴 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환되고, 및 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환된 카보시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴에 임의로 융합되고;

X는 $-NH-S(O)_2-$, $-N(알킬)-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$ 및 $-S(O)_2-N(알킬)-$ 로부터 선택되고;

R^{1b} 은 C_{2-8} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬, 여기서 각각의 아릴은 치환되고 각각의 C_{2-8} 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아랄킬은 임의로 치환되고;

각각의 R^2 은 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

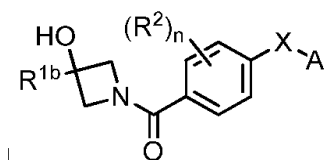
각각의 R^4 은 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 히드록실로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1 또는 2; 및

m은 0, 1 또는 2;

여기서 R^{1b} 은 비치환된 벤질, X는 $-NH-S(O)_2-$ 및 A는 퀴놀린-8-일일 때; 그러면 n은 1이다.

하나의 구체예에서, 제공되는 것은 m은 0이고 식 (Ia)을 가지는 식 (I)의 화합물(즉, 아제틴디닐 링 상에 R^4 치환체가 없음):



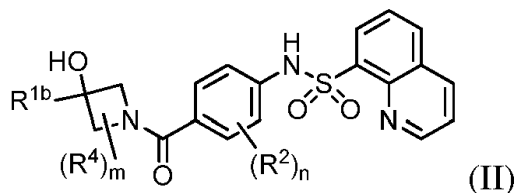
(Ia), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 A, X, R^{1b} , R^2 및 n은 식 (I)에 대해 기술된 바와 같다.

식 (I) 또는 (Ia)의 특징의 양상에서, A는 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 더욱 특이적 양상에서, A는 임의로 치환된 피리딜 (예를 들어, 임의로 치환된 3-피리딜)이다. 한층 더 특이적 양상에서, A는 비치환된 3-피리딜이다.

식 (I) 또는 (Ia)의 특징의 양상에서, A는 임의로 치환된 바이시클릭 헤테로아릴이다. 더욱 특이적 양상에서, A는 임의로 치환된 퀴놀린-8-일 (예를 들어, 비치환된 퀴놀린-8-일)이다. 또 다른 더욱 특이적 양상에서, A는

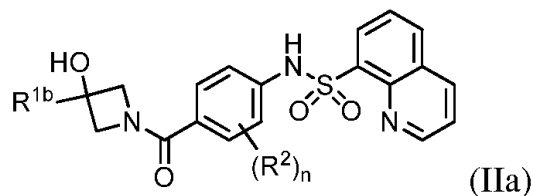
임의로 치환된 퀴놀린-3-일 (예를 들어, 비치환된 퀴놀린-3-일)이다. 또 다른 더욱 특이적 양상에서, A는 임의로 치환된 치환된 이소퀴놀린-5-일 (예를 들어, 비치환된 이소퀴놀린-5-일)이다. 또 다른 더욱 특이적 양상에서, A는 임의로 치환된 벤조[1,2,5]옥사디아졸 (예를 들어, 비치환된 벤조[1,2,5]옥사디아졸)이다.

식 (I) 또는 (Ia)의 특정의 양상에서, X는 $-NH-S(O)_2-$ 또는 $-N(\text{알킬})-S(O)_2-$ 이다. 더욱 특이적 양상에서, X는 $-NH-S(O)_2-$ 이다. 식 (I)의 한층 더 특이적 양상에서, A는 임의로 치환된 퀴놀린-8-일 및 X는 $-NH-S(O)_2-$ 이고 상기 화합물은 식 (II)에서 규정된 구조 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가지고:



여기서 R^{1b} , R^2 , R^4 , m 및 n는 식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

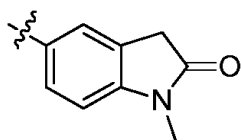
식 (Ia)의 한층 더 특이적 양상에서, A는 임의로 치환된 퀴놀린-8-일 및 X는 $-NH-S(O)_2-$ 이고 상기 화합물은 식 (IIa)에서 규정된 구조 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가지고:



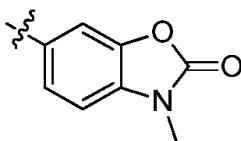
여기서 R^{1b} , R^2 , 및 n는 식 (Ia)에 대해 정의된 바와 같다.

식 (I) 또는 (Ia)의 특정의 구체예에서, A는 임의로 치환된 모노시클릭 아릴 (예를 들어, 임의로 치환된 페닐)이다. 일부 구체예에서, A는 4-클로로페닐이다. 일부 구체예에서, A는 3-시아노페닐이다. 일부 구체예에서, A는 2-클로로페닐이다. 일부 구체예에서, A는 4-시아노페닐이다. 일부 구체예에서, A는 2-트리플루오로메틸페닐이다. 일부 구체예에서, A는 4-트리플루오로메틸페닐이다. 일부 구체예에서, A는 3-트리플루오로메틸페닐이다. 일부 구체예에서, A는 3-클로로페닐이다. 일부 구체예에서, A는 4-트리플루오로메톡시페닐이다. 일부 구체예에서, A는 2,3-디클로로페닐이다. 일부 구체예에서, A는 2,4-디플루오로페닐이다. 일부 구체예에서, A는 3-트리플루오로메톡시페닐이다.

식 (I) 또는 (Ia)의 특정의 구체예에서, A는 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 카보시클릭 링을 형성하는 페닐 (예를 들어, A를 포함하는 바이사이클을 유도하는)이다. 일부 구체예에서, A는 벤조[3,4]디옥솔이다. 일부 구체예에서, A는 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신이다. 일부 구체예에서, A는 다음 식의 모이어티이다:



일부 구체예에서 A는 다음 식의 모이어티이다:



식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 벤질)이다. 식

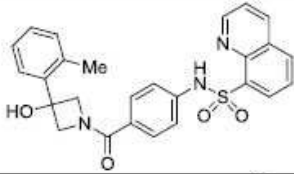
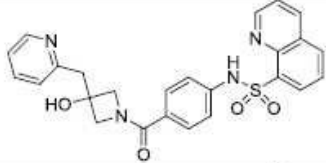
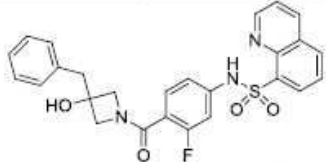
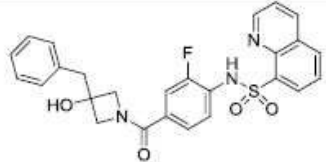
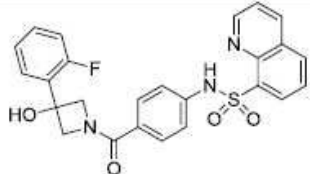
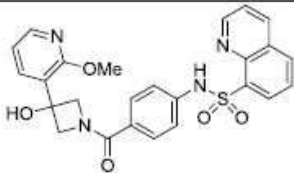
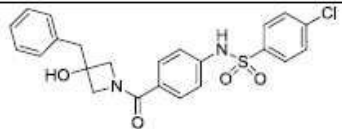
(I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 2-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-트리플루오로메톡시페닐, 3-클로로페닐, 2-클로로페닐, 3-플루오로페닐, 2-에틸페닐, 4-플루오로페닐 또는 2-메틸-4-플루오로페닐)이다. 식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 메틸-2-피리딜, 3-메틸-메틸-2-피리딜 또는 3-플루오로-메틸-2-피리딜)이다. 식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 2-메톡시-3-피리딜, 6-메톡시-2-피리딜, 6-플루오로-2-피리딜, 6-메틸-2-피리딜, 2-메틸-3-피리딜, 6-클로로-2-피리딜, 6-트리플루오로메틸-2-피리딜, 2-플루오로-3-피리딜, 2-트리플루오로메틸-3-피리딜 또는 6-디플루오로메틸-2-피리딜)이다. 식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 C_{2-8} 알킬 (예를 들어, 에틸, n-프로필, 이소프로필, t-부틸, 이소부틸, n-부틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸, 3-히드록시프로필 또는 2-히드록시프로필)이다. 식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필)이다. 식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 일부 구체예에서, R^{1b} 은 임의로 치환된 시클로알킬알킬 (예를 들어, 메틸시클로프로필)이다.

[0097]

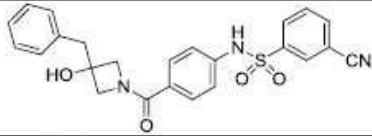
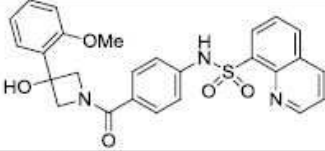
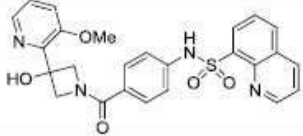
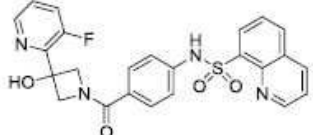
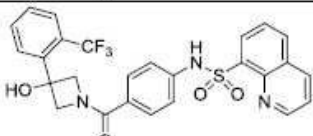
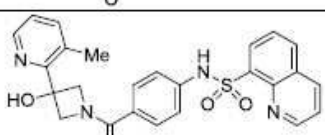
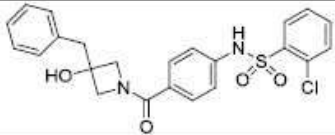
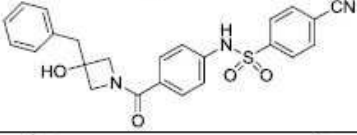
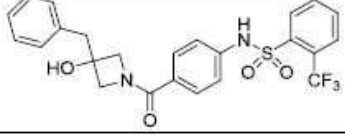
역시 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 상기 아래 표 1에서 규정된 화합물 중의 어느 하나로부터 선택된다:

표 1

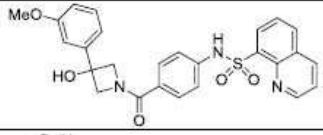
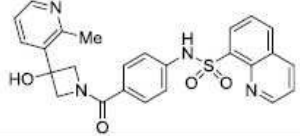
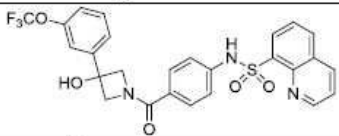
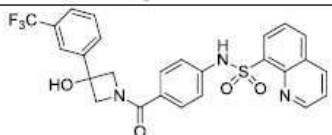
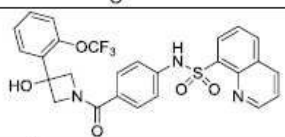
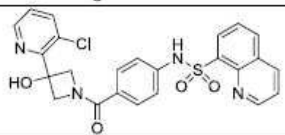
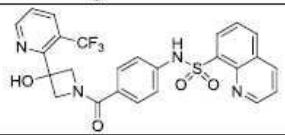
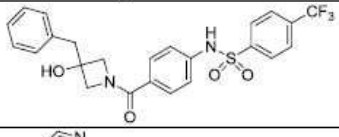
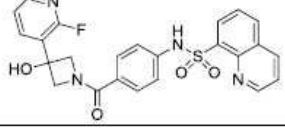
예시적 식 I의 화합물:

화합물 #	구조
15	
55	
45	
46	
3	
20	
57	

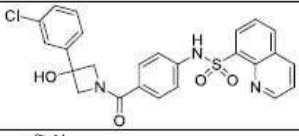
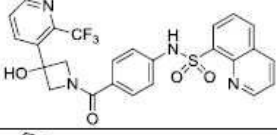
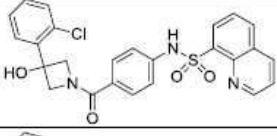
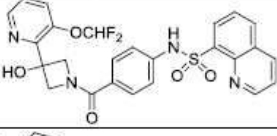
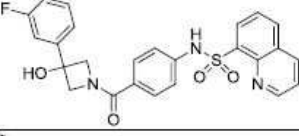
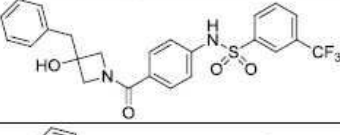
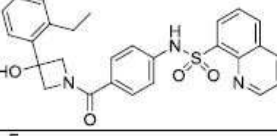
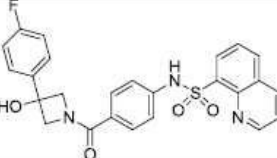
[0098]

화합물 #	구조
58	
2	
21	
22	
6	
59	
49	
60	
51	

[0099]

화합물 #	구조
61	
19	
10	
9	
7	
23	
24	
50	
18	

[0100]

화합물 #	구조
11	
17	
5	
25	
4	
62	
13	
14	

[0101]

화합물 #	구조
52	
66	
54	
37	
33	
31	
35	
42	
67	

[0103]

화합물 #	구조
68	
44	
43	
16	
53	
69	
70	
38	
39	

화합물 #	구조
40	
41	

본 명세서에서 기술된 화합물은 야생 타입과 비교하여 낮은 활성을 가지는 PKR 돌연변이체의 활성화제로서 유용하고, 따라서 본 발명의 방법에 대해 유용하다. 그러한 PKR에서의 돌연변이는 효소 활성 (촉매적 효율), 조절 특성 (에 의한 조절 프럭토스 비스포스페이트 (FBP)/ATP), 및/또는 효소의 열안정성에 영향을 미칠 수 있다.

그러한 돌연변이의 예시는 Valentini 등, JBC 2002에 기술되어 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물에 의해 활성화되는 돌연변이체의 일부 예시는 G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, 및 R490W을 포함한다. 이론에 구속됨 없이, 본 명세서에서 기술된 화합물은 PKR 돌연변이체의 활성을 활성화화합에 의해 FBP 비-반응성 PKR 돌연변이체에 영향을 미치고, 감소된 안정성을 가지는 돌연변이체로 열안정성을 회복시키거나, 또는 손상된 돌연변이체로 촉매적 효율을 회복시킨다. PKR 돌연변이체에 대한 본 화합물의 활성화 활성은 실시예 8에 기술된 방법에 따라서 시험할 수 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물은 또한 야생 타입 PKR의 활성화 화제로서 유용하다.

[0107]

구체예에서, 적혈구의 수명을 증가시키기 위해, 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 부가하거나 또는 직접 환자에 제공한다 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입 (에어로졸화된 송달), 경피, 피하 및 기타 송달 경로에 의해). 이론에 구속됨 없이, 본 명세서에서 기술된 화합물은 RBCs의 수명을 증가시키거나, 따라서 혈액으로부터의 2,3-DPG의 방출 속도에 영향을 미침에 의해 저장된 혈액의 노화를 해소한다. 2, 3-DPG 농도의 수준에서의 감소는 산소-헤모글로빈 해리 곡선의 왼쪽 방향 시프트를 유도하고 R에 대한 알로스테릭한 평형, 또는 산소화된 상태를 시프트하고, 따라서 2,3-DPG 결합으로 인해 산소 친화성을 증가시키고, 이에 의해 더욱 가용성인 옥시-헤모글로빈을 안정화함에 의해 겸상세포생성의 기저를 이루는 세포내 중합의 치료적 저해를 생성한다. 따라서, 하나의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물 및 약제학적 조성물은 겸상세포생성억제제로서 유용하다. 또 다른 구체예에서, 2,3-디포스포글리세레이트를 조절하기 위해, 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 부가하거나 또는 직접 환자에 제공한다 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입 (에어로졸화된 송달), 경피, 피하 및 기타 송달 경로에 의해).

[0108]

본 명세서에서 기술된 화합물은 PKR, 예를 들어, 야생 타입 (wt), 돌연변이화 PKR (예를 들어, R510Q, 또는 R532W)의 활성화제일 수 있다. Wt PKR 및 돌연변이체 PKRs에 대한 예시적 화합물의 활성 (효소적 또는 세포 기초 어세이에서)을 실시예 2-5에서 측정된 어세이에 의해 아래 표 2에 나타낸다. 표 2에 나타낸 바와 같이, AA은 100 nM 미만 AC50을 지칭하고, BB은 101 nM 내지 1.00 μ M AC50을 지칭하고, CC은 1.01 μ M 내지 10.00 μ M AC50을 지칭하고, DD은 10.01 μ M 초과 AC50을 지칭하고 EE은 이용가능하지 않은 AC50을 지칭한다.

표 2

화합물 #	PKR R510Q AC50 (μ M)	PKR R532W AC50 (μ M)	PKR WT AC50 (μ M)	PKR WT 세포 기초 AC50 (μ M)
15	BB	AA	AA	BB
55	CC	BB	BB	EE
45	CC	BB	BB	EE
46	CC	BB	BB	EE
3	CC	BB	BB	EE
20	BB	BB	BB	BB
57	EE	EE	EE	EE
58	EE	EE	EE	EE
2	BB	AA	AA	BB
21	CC	EE	CC	EE
22	CC	BB	BB	EE
6	BB	BB	BB	EE
59	DD	EE	EE	EE
49	DD	CC	CC	EE
60	EE	EE	EE	EE
51	DD	DD	DD	EE
61	BB	AA	AA	AA
19	BB	AA	BB	BB
10	BB	AA	AA	BB
9	AA	AA	AA	AA
7	BB	AA	BB	BB
23	DD	EE	CC	EE
24	CC	EE	BB	EE
50	EE	DD	EE	EE
18	CC	BB	BB	EE
11	BB	AA	AA	BB
17	BB	EE	AA	BB
5	BB	AA	AA	BB
25	CC	EE	BB	EE
4	CC	BB	BB	AA
62	EE	EE	EE	EE
13	BB	EE	AA	AA
14	CC	BB	BB	EE
56	DD	BB	CC	EE
63	EE	EE	EE	EE
64	EE	EE	EE	EE
65	EE	DD	DD	EE

[0109]

화합물 #	PKR R510Q AC50 (μ M)	PKR R532W AC50 (μ M)	PKR WT AC50 (μ M)	세포 기초 AC50 (μ M)
12	BB	AA	AA	BB
34	DD	CC	CC	EE
36	DD	CC	BB	EE
32	DD	CC	CC	EE
48	EE	DD	DD	EE
52	DD	CC	CC	EE
66	EE	DD	DD	EE
54	CC	BB	BB	EE
37	DD	BB	BB	EE
33	DD	CC	CC	EE
31	DD	CC	CC	EE
35	CC	BB	BB	EE
42	DD	DD	DD	EE
67	EE	EE	EE	EE
68	EE	EE	EE	EE
44	CC	CC	CC	EE
43	DD	CC	CC	EE
16	BB	BB	AA	BB
53	AA	AA	AA	AA
69	DD	DD	DD	EE
70	DD	DD	DD	EE
38	DD	DD	CC	EE
39	DD	DD	DD	EE
40	DD	CC	CC	EE
41	DD	CC	CC	EE

[0110]

[0111] 본 명세서에서 기술된 화합물은 다양한 합성 기술, 실시예 부분에서 규정된 일반 및 특이적 실시예를 사용하여 제조할 수 있다.

[0112] 숙련된 기술자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 화합물을 합성하는 방법은 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 자에게 명백하다. 부가적으로, 소정의 화합물을 얻기 위해 다른 순서 또는 배열로 다양한 합성 단계를 수행할 수 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물을 합성함에 있어서 유용한 합성 화학 배열 및 보호기 방법 (보호 및 탈 보호)은 본업계에서 공지되어 있고 예를 들어, 가령 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), 및 그의 후속판에 기술되어 있는 것을 포함한다.

[0113] 본명세서에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 라세메이트 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 개별 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재한다. 이들 화합물의 모든 그러한 이성질체 형태는 범위 내에 명시적으로 포함된다. 다르게 표시되지 않으면 화합물이 입체화학을 특정하지 않고 구조에 의해 명명 또는 도시되고 하나 이상의 카이랄 중심을 가지는 경우, 상기 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 나타낸다고 이해된다. 여기서 제공된 화합물은 결합 회전을 제한할 수 있는 결합 (예를 들어, 탄소-탄소 결합) 또는 치환체, 예를 들어, 링 또는 이중 결합의 존재로 인해 생기는 제한을 또한 함유할 수 있다. 따라서, 모든 *cis/trans* 및 *E/Z* 이성질체는 명시적으로 포함된다.

[0114] 본명세서에서 제공되는 화합물(예를 들어, 식 I의)은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^1H , ^2H (D 또는 듀테륨), 및 ^3H (T 또는 트리튬)을 포함하여 어느 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C ,

^{13}C , 및 ^{14}C 을 포함하여 어느 동위원소형태일 수 있고; 0는 ^{16}O 및 ^{18}O ; 등을 포함하여 어느 동위원소형태일 수 있다. 본명세서에서 제공되는 화합물은 또한 다수 호변이성질체 형태로 나타낼 수 있고, 그러한 경우, 비록 단지 단일 호변이성질체형태로 나타낼 수 있지만 명시적으로 본 명세서에서 기술된 모든 호변이성질체 형태를 포함한다 (예를 들어, 링 시스템의 알킬화는 다수 부위에서 알킬화를 유발할 수 있고; 모든 그러한 반응 생성물이 명시적으로 포함된다). 그러한 화합물의 모든 그러한 이성질체 형태가 명시적으로 포함된다. 본 명세서에서 기술된 화합물의 모든 결정 형태가 명시적으로 포함된다.

[0115] 본명세서에서 제공되는 화합물은 적용가능한 경우 상기 화합물 자체와 더불어 그의 염 및 그의 프로드럭을 포함한다. 염은, 예를 들어, 본 명세서에서 기술된 화합물 상에서 음이온과 양으로 하전된 치환체 (예를 들어, 아미노) 사이에서 형성될 수 있다. 적절한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 및 아세테이트를 포함한다. 유사하게, 염은 또한 본 명세서에서 기술된 화합물상에서 양이온 및 음으로 하전된 치환체 (예를 들어, 카복실레이트) 사이에서 형성될 수 있다. 적절한 양이온은 소듐 이온, 포타슘 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 양이온 가령 테트라메틸암모늄 이온을 포함한다. 프로드럭의 예시는 개체에 투여에 의해 활성 화합물을 제공할 수 있는 에스테르 및 기타 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.

[0116] 본명세서에서 제공되는 화합물은 선택된 생물학적 특성, 예를 들어, 특정 조직에 대한 표적화를 증가시키기 위해 적절한 관능기를 결합시켜 변형할 수 있다. 그러한 변형은 본업계에서 공지되어 있고 생물학적 부분(예를 들어, 혈액, 림프계, 중추신경계) 내로의 생물학적 투과성을 증가시키고, 경구 이용율을 증가시키고, 증가된 주사투여를 허용하도록 용해도를 증가시키고, 대사를 변경하고 배설 속도를 변경하는 것들을 포함한다.

[0117] 택일적 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 유도체의 제조 및/또는 화합물의 화학적 라이브러리 제조를 위한 조합적 화학 기술에서 사용될 수 있는 플랫폼 또는 뼈대로서 사용될 수 있다. 그러한 유도체 및 화합물 라이브러리는 생물학적 활성을 가지고 특정 활성을 가지는 화합물을 식별 및 설계하기 위해 유용하다. 본 명세서에서 기술된 화합물을 이용하기에 적합한 조합적 기술은 Obrecht, D. and Villalagrodo, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998)에 의해 예시되는 바와 같이 본업계에서 공지되어 있고 가령 "스플릿 및 풀" 또는 "병행" 합성 기술, 고체-상 및 용액-상 기술, 및 암호화 기술을 포함한다 (예를 들어, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60 참조. 따라서, 하나의 구체예는 다음을 포함하는 유도체 또는 화학적 라이브러리를 생성하기 위해 본 명세서에서 기술된 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다: 1) 다수의 웰을 포함하는 바디를 제공하는 것; 2) 각 웰 내에서 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 확인된 하나 이상의 화합물을 제공하는 것; 3) 각 웰 내에서 부가적인 하나 이상의 화학물질을 제공하는 것; 4) 각각의 웰로부터 얻어진 하나 이상의 생성물을 분리하는 것. 택일적인 구체예는 다음을 포함하는 유도체 또는 화학적 라이브러리를 생성하기 위해 본 명세서에서 기술된 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다: 1) 고체 지지체에 부착된 하나 이상의 본 명세서에서 기술된 화합물을 제공하는 것; 2) 고체 지지체에 부착된 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 확인된 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 부가적인 화학물질로 처리하는 것; 3) 고체 지지체로부터 얻어진 하나 이상의 생성물을 분리하는 것. 상기한 방법에서, "태그" 또는 식별자 또는 라벨링 모이어티는 소정의 생성물 또는 그의 중간체의 추적, 확인 또는 분리를 촉진하기 위해 본 명세서에서 기술된 화합물은 또는 그의 유도체로부터 부착 및/또는 탈착될 수 있다. 그러한 모이어티는 본업계에서 공지되어 있다. 상기 방법에서 사용되는 화학물질은 예를 들어, 용매, 시약, 촉매, 보호기 및 탈보호 기 시약 등을 포함할 수 있다. 그러한 화학물질의 예시는 본 명세서에서 언급된 다양한 합성 및 보호기 화학 문헌 및 논문에서 나타나 있는 것들이다.

[0118] 화합물을 평가하는 방법

[0119] 본 명세서에서 기술된 화합물은 본업계에서 공지된 방법에 의해 PKM2을 조절하는 (예를 들어, PKM2을 활성화시키는) 능력에 대해 평가될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 세린 결핍 조건에서 PKM2을 조절하는 (예를 들어, PKM2을 활성화시키는) 능력에 대해 평가한다. 일부 구체예에서, 예시적 방법은 상기 화합물을 PKM2을 조절하는 (예를 들어, 활성화시키는) 능력의 평가를 허용하는 세포-기초 어세이와 접촉시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 후보 화합물을 세포와 접촉시키고 산소 소모 또는 락테이트 생산을 측정할 수 있다. 세포 포스포에놀피루베이트에서의 변화, 글리세롤-포스페이트에서의 변화, 리보스 또는 데옥시리보스에서의 변화, 지질 합성에서의 변화, 또는 지질 또는 핵산 또는 아미노 산 또는 단백질로의 글루코스 전환에서의 변화는 또한 PKM2을 조절하는 (예를 들어, PKM2을 활성화시키는) 그의 능력에 대해 화합물을 평가하기 위해 사

용될 수 있다. 상기 평가는 또한 피루베이트에서의 변화 또는 예를 들어, 형광 전위차 염료에 의해 측정된 바와 같은 미토콘드리아 막 전위에서의 변화 결정을 측정함을 포함할 수 있다.

[0120]

스크리닝/시험 방법에서의 사용을 위한 PKM1 및 PKM2는 재조합 단백질의 발현을 위한 본업계에서 공지된 어느 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 소정의 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 다양한 세포 타입 또는 세포-없는 발현 시스템 내로 도입할 수 있다. 진핵 (예를 들어, COS, HEK293T, CHO, 및 NIH 세포주) 및 원핵 (예를 들어, E. coli) 발현 시스템을 생성할 수 있고, 그 안에서 PKM 서열이 플라스미드 또는 기타 벡터 내로 도입되고, 이는 이후 살아 있는 세포를 전환시키기 위해 사용된다. PKM cDNA가 전체 개방 리딩 프레임 또는 그의 또는 생물학적으로 활성 단편을 함유하는 축조물은 정확한 배향으로 발현 플라스미드 내로 삽입되고 단백질 발현을 위해 사용될 수 있다. 원핵 및 진핵 발현 시스템은 PKM 단백질이 아미노 말단 또는 카복시 말단 측 상 태그 분자에 공유적으로 결합되어 있는 융합 단백질의 발현 및 회수를 가능하게 하고, 이는 식별 및/또는 정제를 촉진한다. 사용될 수 있는 태그의 예시는 헥사히스티딘, HA, FLAG, 및 c-myc 에피토프 태그를 포함한다. 효소적 또는 화학적 절단 부위를 PKM 단백질 및 태그 분자 사이에서 설계하여 상기 태그를 정제 이후 제거할 수 있다.

[0121]

스크리닝/시험 어세이에서 측정된 PKM 효소의 활성은, 예를 들어, 반응 혼합물 내에 존재하는 기질 (예를 들어, ATP 또는 NADH)의 농도를 모니터링함에 의해 측정할 수 있다. 피루베이트 키나제의 효소적 활성에 의해 생성되는 피루베이트는 NADH ($\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$)의 소모를 필요로 하는 락테이트 탈수소화효소에 의해 락테이트로 전환된다. 따라서, PKM2의 활성은 예를 들어, 형광 어세이를 통해 NADH 소비를 모니터링함에 의해 간접 측정될 수 있다. 부가적으로, PKM2 효소의 활성은 포스포에놀피루베이트가 피루베이트로 전환될 때 ATP가 생성됨에 따라 ATP 생산을 측정함에 의해 직접 모니터링할 수 있다. 반응 혼합물 내 기질 양을 모니터링하기 위한 방법은, 예를 들어, 흡광도, 형광, Raman 산란, 인광, 발광, 루시페라제 어세이, 및 방사능을 포함한다.

[0122]

스크리닝 절차는 반응 혼합물 내 특이적 성분의 존재를 필요로 한다. 상기 어세이에서 이용되는 성분은, 예를 들어, 뉴클레오타이드 디포스페이트 (예를 들어, ADP), 포스포에놀피루베이트, NADH, 락테이트 탈수소화효소, FBP, 환원제 (예를 들어, 디티오프레톨), 세제 (예를 들어, Brij 35), 글리세롤, 및 용매 (예를 들어, DMSO)를 포함한다. 예시적 반응 조건이 표 1에서 발견된다.

표 1

반응 조건의 요소	활성화 어세이에서의 양
ADP	0.1-5.0 mM
포스포에놀피루베이트	0.1-5.0 mM
NADH	10-1000 μM
락테이트 탈수소화효소	0.1-10 유닛
프럭토스-1,6-비스포스페이트	0
DTT	0.1-50 mM
Brij 35	0.01-1%
글리세롤	0.1-10%
피루베이트 키나제 M2 (스크린 용으로 사용된)	1-100 pg
DMSO	1-10%

[0123]

[0124]

PKM2 활성화제로서 유용한 화합물은 FBP 부재 하에서 FBP 존재 하에서의 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 또는 100%의 PKM2 효소의 특이성 및 활성화보다 큰 특이성 및 활성화를 나타내는 것들이다. 또한, 화합물은 포스포티로신 펩티드의 존재 또는 부재 하에서 평가할 수 있다. PKM2에 결합하는 포스포티로신 펩티드는 PKM2로부터 FBP의 해리 및 활성, 4량체 형태로부터 불활성 형태의 형태 변화를 유도한다. 포스포티로신 펩티드 존재 하에서도 활성 형태로 PKM2에 결합하고 상기 효소를 고정하는

화합물은 생화학적 중간체를 해당으로부터 다른 중간체의 생합성으로 선통하기 위해 필요한 PKM2의 알로스테릭한 제어의 손실을 유도할 것이다. 이는, 결국 성장 암 세포, 활성화된 면역 세포 및 지방 세포의 저해를 유도할 것이다.

[0125] 치료의 방법

[0126] 하나의 구체예에서, 제공되는 것은 화합물, 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 명세서에서 기술된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들어, 식 (I), (II), 또는 도 1의 화합물)을 투여하는 것을 포함하는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방 (예를 들어, 치료) 하기 위한 방법이다.

[0127] 본 명세서에서 기술된 화합물 및 조성물은 예를 들어, 시험관내 또는 생체외로 배양 중의 세포, 또는 예를 들어, 생체내로 개체에게 투여되어, 아래 본 명세서에서 기술된 것을 포함하는 다양한 장애를 치료, 예방, 및/또는 진단할 수 있다.

[0128] 본 명세서에서 사용된, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 화합물을, 단독으로 또는 제 2 치료제와 조합하여 개체, 예를 들어, 환자에게 적용 또는 투여, 또는 상기 화합물을 개체, 예를 들어, 장애 (예를 들어, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 장애), 장애의 증상을 가지는 환자로부터의 분리된 조직 또는 세포, 예를 들어, 세포주에, 장애 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치유, 치료, 완화, 경감, 변경, 처리, 개선, 향상 또는 이에 영향을 미칠 목적으로 적용 또는 투여하는 것으로 정의된다.

[0129] 본 명세서에서 사용된, 장애를 치료하기 위해 효과적인 화합물의 양, 또는 "치료적으로 효과적인 양"은 세포를 치료하거나, 또는 그러한 치료 부재 하에서 기대되는 것 이상의 장애를 가진 개체를 치유, 완화, 경감 또는 향상시키는 데 있어서, 개체에의 단일 또는 다수 투여량 투여에 의해 효과적인 상기 화합물의 양을 지칭한다.

[0130] 본 명세서에서 사용된, 용어 "예방"은 화합물을 단독으로 또는 제 2 치료제와 조합하여 개체, 예를 들어, 환자에게 적용 또는 투여, 또는 상기 화합물을 개체, 예를 들어, 장애에 대한 성향을 가지고 있는 환자로부터의 분리된 조직 또는 세포, 예를 들어, 세포주에, 장애의 적어도 하나의 증상의 발생을 예방하거나 또는 장애의 적어도 하나의 증상의 온셋을 지연시키는 목적으로 적용 또는 투여하는 것으로 정의된다).

[0131] 본 명세서에서 사용된, 장애를 예방하기 위해 효과적인 화합물의 양, 또는 상기 화합물의 "예방적으로 효과적인 양"은 장애 또는 장애 증상의 온셋 또는 재발의 발생을 예방 또는 지연함에 있어서, 개체에게 단일- 또는 다수-투여량 투여에 의해 효과적인 양을 지칭한다.

[0132] 본 명세서에서 사용된, 용어 "개체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함한다고 의도된다. 예시적 인간 개체는 장애, 예를 들어, 본 명세서에서 기술된 장애를 가지는 인간 환자 또는 정상 개체를 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 비-포유동물 (가령 닭, 양서류, 파충류) 및 포유동물, 가령 비-인간 영장류, 가축화된, 및/또는 농업적으로 유용한 동물, 예를 들어, 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등을 포함한다.

[0133] 혈액 관련 병태

[0134] 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물은 혈액 관련 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 구체예에서, 제공되는 것은 혈액을 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물 및 담체를 포함하는 조성물; 또는 (3) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 적혈구 (RBCs)의 수명을 증가시키기 위한 방법이다.

[0135] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 혈액을 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물 및 담체를 포함하는 조성물; 또는 (3) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 혈액 내 2,3-디포스포글리세레이트 수준을 조절하기 위한 방법이다.

[0136] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약

제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 유전적인 비-구상적혈구성 용혈성 빈혈을 치료하기 위한 방법이다.

[0137] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겸상 적혈구성 빈혈을 치료하기 위한 방법이다.

[0138] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍에 의해 유발된 만성 용혈성 빈혈, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206)을 치료하기 위한 방법이다.

[0139] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 증가된 2,3-디포스포글리세레이트 수준 (예를 들어, 간 질환 (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) 및 파킨슨병 (J. Neurol, Neurosurg, 및 Psychiatry 1976,39:952)와 연관된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법이다.

[0140] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 지중해 빈혈 (예를 들어, 베타-지중해 빈혈), 유전적인 구상적혈구증, 유전적인 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크(Bassen-Kornzweig) 증후군), 발작성야간혈색소뇨증, 후천성 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 또는 만성 질환의 빈혈을 치료하기 위한 방법이다.

[0141] 또 다른 구체예에서, 제공되는 것은 치료적으로 효과적인 양의 (1) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; (2) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 증가된 2,3-디포스포글리세레이트 수준 (예를 들어, 간 질환 (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) 및 파킨슨병 (J. Neurol, Neurosurg, 및 Psychiatry 1976,39:952)와 연관된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법이다.

[0142] 본 명세서에서 기술된 화합물 및 조성물은 야생 타입과 비교하여 낮은 활성을 가지는 PKR 돌연변이체의 활성화제이고, 따라서 본 발명의 방법에 대해 유용하다. 그러한 PKR에서의 돌연변이는 효소 활성 (촉매적 효율), 조절 특성 (프럭토스 비스포스페이트 (FBP)/ATP)에 의한 조절, 및/또는 효소의 열안정성에 영향을 미칠 수 있다. 그러한 돌연변이의 예시는 Valentini 등, JBC 2002에 기술되어 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물에 의해 활성화되는 돌연변이체의 일부 예시는 G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, 및 R490W을 포함한다. 이론에 구속됨 없이, 본 명세서에서 기술된 화합물은 PKR 돌연변이체의 활성을 활성화제에 의해 FBP 비-반응성 PKR 돌연변이체에 영향을 미치고, 감소된 안정성을 가지는 돌연변이체로 열안정성을 회복시키거나, 또는 손상된 돌연변이체로 촉매적 효율을 회복시킨다. PKR 돌연변이체에 대한 본 화합물의 활성화 활성은 실시예 2-5에 기술된 방법에 따라서 시험할 수 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물은 또한 야생 타입 PKR의 활성화제이다.

[0143] 구체예에서, 적혈구의 수명을 증가시키기 위해, 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 또는 약제학적 조성물은 전혈 또는 패킹된 세포에 체외적으로 직접 부가하거나 또는 개체에 (예를 들어, 환자) 직접 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입 (에어로졸화된 송달), 경피, 피하 및 기타 송달 경로에 의해) 제공한다. 이론에 구속됨 없이, 본 명세서에서 기술된 화합물은 RBCs의 수명을 증가시키거나, 따라서 혈액으로부터의 2,3-DPG의 방출 속도에 영향을 미침에 의해 저장된 혈액의 노화를 해소한다. 2,3-DPG 농도의 수준에서의 감소는 산소-헤모글로빈 해리 곡선의 왼쪽 방향 시프트를 유도하고 R에 대한 알로스테릭한 평형, 또는 산소화된 상태를

시프트하고, 따라서 2,3-DPG 결핍으로 인해 산소 친화성을 증가시키고, 이에 의해 더욱 가용성인 옥시-헤모글로빈을 안정화함에 의해 겸상세포생성의 기저를 이루는 세포내 중합의 치료적 저해를 생성한다. 따라서, 하나의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물 및 약제학적 조성물은 겸상세포생성억제제로서 유용하다.

[0144] 종양 장애

[0145] 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물은 종양 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. "종양 장애"은 자가 성장 또는 복제, 예를 들어, 증식성 세포 성장을 특징으로 하는 비정상 상태 또는 병태에 대한 능력을 가지는 세포를 특징으로 하는 질환 또는 장애이다. 예시적 종양 장애는 다음을 포함한다: 암종, 육종, 전이 장애 (예를 들어, 전립선, 대장, 폐, 유방 및 간 기원에서 발생하는 종양), 조혈 종양 장애, 예를 들어, 백혈병, 전이 종양. 일반적인 암은 다음을 포함한다: 유방, 전립선, 대장, 폐, 간, 및 췌장암. 상기 화합물을 이용한 치료는 종양 장애의 적어도 하나의 증상, 예를 들어, 감소된 세포 증식, 감소된 종양 부피, 등을 개선 하기에 효과적인 양일 수 있다.

[0146] 개시된 방법은 예를 들어, 고체 종양, 연질 조직 종양, 및 그의 전이를 포함하는 암의 예방 및 치료에서 유용하다. 개시된 방법은 또한 비-고체 암을 치료하기에 유용하다. 예시적 고체 종양은 다양한 장기 시스템, 가령 폐, 유방, 림프, 위장관 (예를 들어, 대장), 및 비뇨생식기 (예를 들어, 신장, 요로상피, 또는 고환 종양) 관, 인두, 전립선, 및 난소의 악성종양 (예를 들어, 육종, 선암, 및 암종)을 포함한다. 예시적 선암은 대장직장암, 신장-세포 암종, 간 암, 폐의 비-소세포 암종, 및 소장암을 포함한다.

[0147] 이론에 구속됨 없이, 출원인은 변경된 PKM2 수준이 체내 세포 특성이나 위치에 상관없이, 암의 모든 타입의 서브셋을 특성화한다고 생각한다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 화합물 및 방법은 변경된 PKM2 수준을 특징으로 하는 어느 타입의 암을 치료하기 위해 유용하다.

[0148] 암 병용 요법

[0149] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 하나 이상의 추가적인 암 치료와 함께 투여된다. 예시적 암 치료는, 예를 들어 다음을 포함한다: 화학요법, 표적화 요법 가령 항체 요법, 면역요법, 및 호르몬 치료. 이들 치료의 각각의 예시가 아래에 제공된다.

[0150] 화학요법

[0151] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 하나 이상의 화학요법과 함께 투여된다. 화학요법은 암 세포를 파괴할 수 있는 약물을 사용한 암의 치료이다. "화학요법"은 통상 표적화 치료와 대조적으로, 일반적으로 빠르게 분화하는 세포에 영향을 미치는 세포독성 약물을 지칭한다. 화학요법 약물은 다양한 가능한 방법, 예를 들어, DNA 복제 또는 새로 형성된 염색체의 분리로 세포 분할을 저해한다. 대부분의 화학요법은 정상 세포는 일반적으로 가능하지만, 비록 어느 정도의 특이성이 DNA 손상을 복구하는 많은 암세포의 불능으로부터 올 수 있지만, 모든 빠르게 분화하는 세포를 표적으로 한다.

[0152] 암 치료에서 사용된 화학치료제의 예시는, 예를 들어, 항대사제 (예를 들어, 엽산, 퓨린, 및 피리미딘 유도체) 및 알킬화제 (예를 들어, 질소 무스타드, 니트로소우레아, 백금, 알킬 설포네이트, 히드라진, 트리아젠, 아지리딘, 방추체저해제, 세포독성제, 도포아이소머라제 저해제 및 기타)을 포함한다. 예시적 약물은 아클라루비신, 악티노마이신, 알리트레티논, 알트레민, 아미노프테린, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 비소 트리옥사이드, 아스파라기나제, 아트라센탄, 벨로테칸, 벡사로텐, 엔다무스틴, 블레오마이신, 보르테조미, 부설판, 캅토테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카보쿠온, 카르모푸르, 칼무스틴, 셀레룩시브, 클로람부실, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리스탄스파제, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데모콜신, 도세탁셀, 독소루비신, 에파프록시랄, 엘레스클로몰, 알사미트루신, 에노시타빈, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 에토포시드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실 (5FU), 포테무스틴, 캄시타빈, 글리아델 이식, 히드록시카바미드, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 이로폴렌, 익사베필론, 라로탁셀, 루코보린, 리포좀 독소루비신, 리포좀 다우노루비신, 로니다민, 로무스틴, 루칸톤, 마노셀판, 마소프로콜, 멜팔판, 머캅토피린, 메스나, 메토크렉세이트, 메틸 아미노루블리네이트, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토탄, 미토마이신, 미톡산트론, 네다플라틴, 니무스틴, 오블리머센, 오마세탁신, 오르타탁셀, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페가스파르가제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피라루비신, 픽산트

론, 플리카마이신, 포르피머 소듐, 프레드니무스틴, 프로카바진, 칼티트렉세드, 라니무스틴, 루비테칸, 사파시 타빈, 세무스틴, 시티마젠 세라테노백, 사트라플라틴, 스트렙토조신, 탈라포르핀, 테가푸르-우라실, 테모포르핀, 테모졸리미드, 테니포시드, 테세탁셀, 테스토라톤, 테트라니트레이트, 티오테파, 티아조푸린, 티오 구아닌, 티피파르미, 토포테칸, 트라벡테딘, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 트리플라틴, 트레티노인, 트레오 설판, 트로포스파미드, 우라무스틴, 발루비신, 베테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 빈오 렐빈, 보리노스타트, 조루비신, 및 기타 본 명세서에서 기술된 세포정지제 또는 세포독성제를 포함한다.

[0153] 어떤 약물은 단독보다 병용이 더 효과적이므로, 두 개의 이상의 약물을 종종 동시에 투여한다. 종종, 두 개의 이상의 화학요법제가 병용 화학요법로서 사용된다. 일부 구체예에서, 화학요법제 (병용 화학요법을 포함하는) 는 본 명세서에서 기술된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0154] 표적화 치료

[0155] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 하나 이상의 표적화 요법으로 투여된다. 표적화 치료는 암 세포의 탈조절된 단백질에 대해 특이적인 약제의 사용을 구성한다. 소분자 표적화 치료 약물은 일반적으로 암 세포 내 돌연변이화, 과발현, 또는 아니면 주요 단백질 상의 효소적 도메인의 저해제이다. 현저한 예시는 티로 신 키나제 저해제 가령 악시티니브, 보수티니브, 세디라니브, 다사티니브, 엘로티니브, 이마티니브, 제피티니브, 라파티니브, 레스타우르티니브, 닐로티니브, 세막사니브, 소라페니브, 수니티니브, 및 반테타니브, 및 또한 사이클린-의존성 키나제 저해제 가령 알보시디브 및 셀리시클리브이다. 모노클로날 항체 치료는 치료제 가 암 세포 표면 상의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 또 다른 전략이다. 예시는 대표적으로 유방 암에 서 사용되는 항-HER2/neu 항체 트라스투주마브 (Herceptin®), 및 대표적으로 다양한 B-세포 악성종양에서 사용 되는 항-CD20 항체 리툭시마브 및 토시투모마브를 포함한다. 다른 예시적 항체는 세툭시마브, 파니투무마브, 트 라스투주마브, 알렘투주마브, 베바시주마브, 데트레콜로마브, 및 켄투주마브를 포함한다. 예시적 용합 단백질 은 아플리버셉트 및 데니루킨 디프티톡스를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물과 조합 하여 표적화 치료가 사용될 수 있다.

[0156] 표적화 치료는 세포 표면 수용체 또는 종양을 둘러싸는 병에 걸린 세포의 매트릭스에 결합할 수 있는 "호밍 장 치(homing devices)"로서의 소펩티드를 또한 수반할 수 있다. 이들 펩티드에 부착된 라디오뉴클리드 (예를 들 어, RGDs)는 뉴클리드가 세포 인근에서 붕괴하면 궁극적으로 암 세포를 죽인다. 그러한 치료의 예시는 BEXXAR ®을 포함한다.

[0157] 면역요법

[0158] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 하나 이상의 면역요법과 함께 투여된다. 암 면역요법은 종양 과 싸우기 위해 환자 자신의 면역 시스템을 유도하도록 설계된 다양한 치료 전략 세트를 지칭한다. 종양에 대 한 면역 반응을 발생시키기 위한 현재의 방법은 표재 방광암에 대한 방광내 BCG 면역요법, 및 신장 세포 암종 및 흑색종 환자에서 면역 반응을 유도하기 위한 인터페론 및 기타 시토킨의 사용을 포함한다.

[0159] 동종이계 조혈 줄기세포 이식은 면역요법의 형태로서 간주될 수 있는데, 공여자의 면역이 이식편-대-종양 효과 에서 종양을 종종 공격할 것이기 때문이다. 일부 구체예에서, 면역요법제는 본 명세서에서 기술된 화합물과 조 합하여 사용될 수 있다.

[0160] 호르몬 치료

[0161] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 하나 이상의 호르몬 요법과 함께 투여된다. 어떤 암의 성장은 특정의 호르몬을 제공 또는 차단함에 의해 저해될 수 있다. 호르몬-민감성 종양의 흔한 예시는 특정의 타입 의 유방 및 전립선 암을 포함한다. 에스트로겐 또는 테스토스테론의 제거 또는 차단은 종종 중요한 추가적인 치료이다. 특정의 암에서, 호르몬 길항제, 가령 프로세스테론의 투여는 치료적으로 유익할 수 있다. 일부 구체 예에서, 호르몬 치료제는 본 명세서에서 기술된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0162] 비만 및 지방 장애

[0163] 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물은 예를 들어, 인간 개체, 예를 들어, 어린이 또는 성인 개체에서 비 만을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. "비만"은 개체가 30 이상의 체질량지수를 가지는 상태를 지칭 한다. 본 명세서에서 기술된 많은 화합물은 과체중 병태를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. "과체중"은 개체가 25.0 초과의 체질량지수를 가지는 상태를 지칭한다. 체질량지수 (BMI) 및 기타 정의는

"NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults" (1998)에 따른다. 상기 화합물을 사용한 치료는, 예를 들어, 적어도 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55% 만큼 개체의 체중을 변경하는데 효과적인 양일 수 있다. 화합물을 사용한 치료는, 예를 들어, 30, 28, 27, 25, 22, 20, 또는 18 미만까지 개체의 체질량지수를 감소시키는데 효과적인 양일 수 있다. 상기 화합물은 일탈적 또는 부적절한 체중 증가, 대사 속도, 또는 지방 축적, 예를 들어, 거식증, 과식증, 비만, 당뇨병, 또는 과지질혈증 (예를 들어, 증가된 트리글리세리드 및/또는 증가된 콜레스테롤), 더불어 지방 또는 지질 대사장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0164] 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물은 프라더-윌리증후군(Prader-Willi Syndrome) (PWS)과 연관된 비만을 치료하기 위해 투여될 수 있다. PWS는 비만 (예를 들어, 병적 비만)과 연관된 유전적 장애이다.

[0165] 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물은 체지방을 감소시키고, 증가된 체지방을 예방하고, 콜레스테롤 (예를 들어, 총콜레스테롤 및/또는 HDL 콜레스테롤에 대한 총콜레스테롤의 비)을 감소시키고, 및/또는 PWS 연관된 비만을 가지는 개인에서 식욕을 감소시키고, 및/또는 동반이환 가령 당뇨병, 심혈관 질환, 및 뇌졸중을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0166] 조성물 및 투여경로

[0167] 본 명세서에서 기술된 조성물은 본 명세서에서 기술된 화합물 (예를 들어, 본 명세서에서 기술된 화합물), 및 더불어 만약 존재한다면 부가적인 치료제를, 본 명세서에서 기술된 것을 포함하는 질환 또는 질환 증상의 조절을 달성하기에 효과적인 양으로 포함한다.

[0168] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체 또는 보조제"는 여기서 제공된 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고, 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않고, 치료적 양의 상기 화합물을 송달하기에 충분한 투여량으로 투여될 때 비독성인 담체 또는 보조제를 지칭한다.

[0169] 여기서 제공된 약제학적 조성물 내 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클은 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자기-유화 약물 송달 시스템 (SEDDS) 가령 d- α -토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 계면활성제에서 사용되는 약제학적 투여 형태 가령 Tweens 또는 다른 유사 중합체 송달 매트릭스, 혈청 단백질, 가령 인간 혈청 알부민, 완충액 물질 가령 포스페이트, 글리신, 소르비탄, 포타슘 소르베이트, 포화된 식물 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 가령 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기초 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 올 지방을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 시클로덱스트린 가령 α -, β -, 및 γ -시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체 가령 2- 및 3-히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함하는 히드록시알킬시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체도 또한 본 명세서에서 기술된 식의 화합물 송달을 증가시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0170] 여기서 제공된 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무로, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 구강으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사투여에 의해 투여될 수 있다. 여기서 제공된 약제학적 조성물은 어느 종래의 비-독성 약제학적으로-허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 함유할 수 있다. 어떤 경우, 제제의 pH는 제제화된 화합물 또는 그의 송달 형태의 안정성을 증가시키기 위해 약제학적으로 허용가능한 산, 염기 또는 완충액으로 조정될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 병소내 및 두개강내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0171] 약제학적 조성물은 멸균 주사가능 제제 형태, 예를 들어, 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이 현탁액은 적절한 분산 또는 습윤제 (가령, 예를 들어, Tween 80) 및 현탁제를 사용하여 본업계에서 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능 제제는 또한 비-독성 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 내 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 내 용액일 수 있다. 사용할 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균, 고정오일은 용매 또는 현탁 매체로서 통상 사용된다. 이 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 어느 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 가령 올레산 및 그의 글리세리드 유도체는, 특히 그의 폴리옥시에틸화 버전으로 천연 약제학적으로-허용가능한 오일, 가령 올리브 오일 또는 피마자 오일로서 주사가능 제제 내에서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 또는 카복시메틸 셀룰로스 또는 약제학적으

로 허용가능한 투여 형태의 제제 가령 유액 및 또는 현탁액으로 통상 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상 사용되는 계면활성제 가령 Tweens 또는 Spans 및/또는 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 다른 투여 형태의 제제내에서 통상 사용되는 다른 유사 유화제 또는 생물학적 이용을 증가제가 또한 제제화 목적으로 사용될 수 있다.

[0172] 여기서 제공된 약제학적 조성물은 캡셀, 정제, 유액 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 어느 경구적으로 허용가능한 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상 사용되는 담체는 락토스와 옥수수 전분을 포함한다. 운환제, 가령 마그네슘 스테아레이트가 또한 대표적으로 부가된다. 캡셀 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스와 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 유액이 경구로 투여될 때, 활성 성분은 오일 상 내에 현탁 또는 용해시킬 수 있고 유화제 및/또는 현탁제와 조합시킨다. 필요하다면, 특정의 감미제 및/또는 풍미제 및/또는 착색제를 부가할 수 있다.

[0173] 여기서 제공된 약제학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여할 수 있다. 이들 조성물은 여기서 제공된 화합물을, 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 따라서 직장 내에서 용융하여 활성 성분을 방출하는 적절한 비자극 부형제와 혼합함에 의해 제조할 수 있다. 그러한 물질은 코코아버터, 벌꿀왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0174] 여기서 제공된 약제학적 조성물의 국소 투여는 소정의 치료가 국소 적용에 쉽게 이용가능한 영역 또는 장기를 수반할 때 유용하다. 피부에 대한 국소적 적용을 위해, 약제학적 조성물은 담체 내에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 여기서 제공된 화합물의 국소 투여용 담체는 미네랄 오일, 액체 석유, 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화제 왁스 및 물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 택일적으로, 약제학적 조성물은 적절한 유화제와 함께 담체 내에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적절한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세타아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 여기서 제공된 약제학적 조성물은 직장 좌제 제제 또는 적절한 관장 제제로 하부 장관에 국소로 또한 투여될 수 있다. 국소-경피 패치도 또한 포함된다.

[0175] 여기서 제공된 약제학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적 제제의 업계에서 널리-공지된 기술에 따라 제조하고 벤질 알콜 또는 다른 적절한 보존제, 생물학적 이용을 증가시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로탄소, 및/또는 본업계에서 공지된 다른 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 내 용액으로서 제조할 수 있다.

[0176] 여기서 제공된 조성물이 본 명세서에서 기술된 식의 화합물 및 하나 이상의 부가적인 치료적 또는 예방제의 조합을 포함할 때, 상기 화합물 및 부가적인 약물은 둘 다 단독치료 계획에서 통상 투여되는 용량의 약 1 내지 100%, 및 더욱 바람직하게는 약 5 내지 95%의 투여 수준에서 존재하여야 한다. 상기 부가적인 약물은 여기서 제공된 화합물로부터 분리하여, 다수 투여량 중의 일부로서 투여할 수 있다. 택일적으로, 그러한 약물은 단일 조성물 내에서 여기서 제공된 화합물과 함께 혼합된 단일 투여 형태의 일부일 수 있다.

[0177] 본 명세서에서 기술된 화합물은, 예를 들어, 체중의 약 0.5 내지 약 100 mg/kg 범위의 용량, 또는 1 mg 및 1000 mg/투여량 사이의 용량으로, 매 4 내지 120 시간, 또는 특정 약물의 조건에 따라, 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내, 또는 피하에 의한 주사; 또는 경구, 구강으로, 비강으로, 점막내, 국소적으로 안약 제제 내, 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 본 명세서에서의 방법은 소정의 또는 언급된 효과를 달성하기 위해 효과적인 양의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 고려한다. 대표적으로, 여기서 제공된 약제학적 조성물은 일일 약 1 내지 약 6 회 또는 택일적으로, 계속적 주입으로서 투여될 것이다. 그러한 투여는 만성 또는 급성 치료로서 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료용 호스트와 특정 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 대표적인 제제는 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물 (w/w)을 함유한다. 또는, 그러한 제제는 약 20% 내지 약 80% 활성 화합물을 함유한다.

[0178] 상기 언급된 것보다 낮거나 높은 투여량이 필요할 수도 있다. 어느 특정 환자에 대한 특정 용량 및 치료 계획은 사용된 특이적 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용, 질병의 경중도와 경과, 컨디션과 증상, 질병에 대한 환자의 성향, 컨디션과 증상 및 치료 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 따라 다르다.

[0179] 환자 병태의 개선에 따라, 필요시, 여기서 제공된 화합물, 조성물 또는 조합의 유지 병용 투여량을 투여할 수 있다. 이후, 증상의 함수로서, 투여 용량 또는 주기, 또는 둘 다를, 증상이 소정의 수준까지 완화될 때 향상된

상태가 유지되는 수준까지, 감소시킬 수 있다. 그러나, 환자는 질환 증상의 어느 재발에 의해 장기 기준으로 간헐적 치료가 필요할 수 있다.

[0180] 환자 선택 및 모니터링

[0181] 본 명세서에서 기술된 화합물은 PKM2을 조절할 수 있다. 따라서, 환자 및/또는 개체는 일단 개체가 PKM2의 조절을 필요로 하는지 여부를 결정하기 위해 환자 및/또는 개체를 평가하고, 만약 개체가 PKM2의 조절을 필요로 한다고 결정되면, 그러면 개체에게 본 명세서에서 기술된 화합물을 투여하는 것에 의해 본 명세서에서 기술된 화합물을 사용하는 치료에 대해 선택될 수 있다.

[0182] 개체는 예를 들어, 환자에서의 PKM2의 존재 및/또는 활성을 측정함에 의해 본업계에서 공지된 방법을 사용하여 PKM2 조절을 필요로 한다고 평가될 수 있다. 일부 구체예에서, PKM2의 활성 및/또는 수준을 앞에서 평가한다.

[0183] 본 명세서에서 기술된 화합물을 복용하는 환자는 예를 들어, 병태 개선 및/또는 부작용에 대해 모니터링할 수 있다. 환자 병태의 개선은, 예를 들어, 암(예를 들어, 종양)의 성장, 성장부재, 또는 재발을 모니터링함에 의해 평가될 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 방사성 어세이 또는 용혈성 파라미터의 평가를 사용하여 평가한다.

[0184] 본 명세서에서 기술된 화합물은 돌연변이체 PKRs을 활성화시킬 수 있다. 따라서, 일단 개체가 PKR에서의 돌연변이 (예를 들어, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 돌연변이 중의 하나)를 가지는지 여부를 결정하기 위해 환자 및/또는 개체를 평가하고, 만약 개체가 PKR에서의 돌연변이를 가지고 따라서 돌연변이체 PKR의 활성의 활성화를 필요로 한다고 결정되면, 그러면 임의로 본 명세서에서 기술된 화합물을 개체에게 투여하는 것에 의해 본 명세서에서 기술된 화합물을 사용하는 치료에 대해 선택될 수 있다. 개체는 운반 본업계에서 공지된 방법을 사용하여 PKR에서의 돌연변이를 가지는지 평가할 수 있다.

[0185] 실시예

[0186] 다음 실시예에서, 상업적 공급원(가령 Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company)으로부터 시약 (화학물질)을 구입하였고 추가 정제 없이 사용하였다. 플래시 크로마토그래피를 200-300 메쉬의 실리카 젤 입자를 갖는 칼럼을 사용하여 Ez Purifier III 상에서 수행하였다. 분석 및 분취 박막 크로마토그래피 (TLC) 플레이트는 HSGF 254 (0.15-0.2 mm 두께, Shanghai Anbang Company, China)이었다. Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Switzerland) 상에서 핵자기공명 (NMR) 스펙트럼을 얻었다. 테트라메틸실란으로부터 백만분율 (ppm, δ) 다운필드로 화학적 시프트를 보고하였다. Waters LCT TOF 질량 분광측정기 (Waters, USA)로부터 전기분무 이온화 (ESI)로 질량 스펙트럼을 얻었다. Agilent 1200 액체 크로마토그래피 (Agilent, USA, 칼럼: 최종 4.6mmx50mm, 5 μ m, 이동상 A: 0.1% 물 내 포름산; 이동상 B: 아세트ونی트릴) 상에서 HPLC 크로마토그래프를 기록하였다. 마이크로파 반응을 Initiator 2.5 마이크로파 합성기 (Biotage, Sweden) 상에서 수행하였다.

약어 리스트:

일반

무수	무수
aq.	수성
Min	분
hr	시간
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
mol	몰
s.m.	출발 물질
MS	질량 분광측정법
NMR	핵자기공명
r.t. (rt)	실온
TLC	박막 크로마토그래피
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피

스펙트럼

Hz	헤르츠
δ	화학적 시프트
J	결합상수
s	단일항

[0187]

d	이중항
t	삼중항
q	사중항
m	다중항
br	브로드(broad)
qd	이중항의 사중항
dquin	오중항의 이중항
dd	이중항의 이중항
dt	삼중항의 이중항

용매 및 시약

CHCl ₃	클로로포름
DCM	디클로로메탄
DMF	디메틸포름아미드
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOH	에틸 알콜
EtOAc	에틸 아세테이트
MeOH	메틸 알콜
MeCN	아세토니트릴
PE	석유 에테르

[0188]

THF	테트라히드로푸란
AcOH	아세트산
HCl	염산
H ₂ SO ₄	황산
NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
KOH	포타슘 히드록사이드
NaOH	소듐 히드록사이드
K ₂ CO ₃	포타슘 카보네이트
Na ₂ CO ₃	소듐 카보네이트
TFA	트리플루오로아세트산
Na ₂ SO ₄	소듐 설페이트
NaBH ₄	소듐 보로하이드라이드
NaHCO ₃	소듐 바이카보네이트
LiHMDS	리튬 헥사메틸디실릴아미드
NaHMDS	소듐 헥사메틸디실릴아미드
LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
NaBH ₄	소듐 보로하이드라이드
LDA	리튬 디이소프로필아미드
Et ₃ N	트리에틸아민
Py	피리딘

[0189]

DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘
DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
NH ₄ OH	암모늄 히드록사이드
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
HBTU	2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HATU	<i>O</i> -(7-아자벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄
Xphos	2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-
BINAP	트리이소프로필바이페닐
	2,2'-비스(디페닐포스파닐)-1,1'-바이나프틸

[0190]

[0191]

실시예 1. PKM2 어세이.

[0192]

절차:

[0193]

· PKM2 스톡 효소 용액을 반응 완충액 내에서 희석하고

[0194]

· 2 μ L의 화합물을 우선 각각의 웰 내로 부가하고, 이후 180 μ L의 반응 믹스를 부가하였다.

[0195]

· 화합물을 갖는 (ADP 없이) 반응 혼합물을 30 분 동안 4°C에서 배양하였다.

[0196]

· 반응을 개시하기 위해 20 μ L ADP를 부가하기 이전에 플레이트를 실온까지 재-평형시켰다.

[0197]

· 반응 진행을 340 nm 파장에서 실온에서 (25°C) 흡광도에서의 변화로서 측정하였다

[0198]

반응 믹스: 반응 완충액 내 PKM2 (50 ng/웰), ADP (0.7 mM), PEP (0.15 mM), NADH (180 μ M), LDH (2 유닛)

[0199]

반응 완충액: 100 mM KCl, 50 mM Tris pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.03% BSA.

[0200]

실시예 2 PKR 돌연변이체 어세이

[0201]

절차:

[0202]

· PKR 또는 PKR 돌연변이체 효소 용액을 어세이 완충액 내에서 희석하였다.

[0203]

· 2 μ L의 시험 화합물을 우선 웰 내로 부가하고, 이후 180 μ L 반응 믹스를 부가하였다.

[0204]

· 시험 화합물을 갖는 반응 혼합물을 ADP를 제외하고 모으고, 및 플레이트를 60 분 동안 실온에서 저장하였다.

[0205]

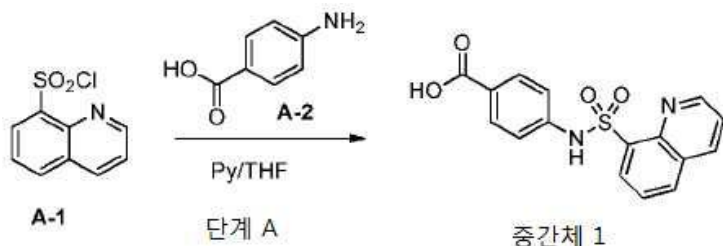
· 20 μ L ADP를 부가하여 실온에서 반응을 개시하고 반응 진행을 340nm 파장에서 실온에서 흡광도에서의 변화로서 측정하였다.

[0206]

시험 화합물 제조:

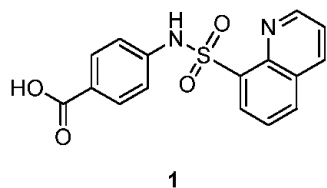
- [0207] · 시험 화합물 스톡을 100% DMSO (10mM) 내 100x 농도에서 제조하였다
- [0208] · 1 내지 3 희석액을 11 점에 대해 제조하였다 (즉 50 μ l의 제 1 농도를 100 μ l 100% DMSO에 부가하여 3.33mM을 얻고, 이것의 50 μ l를 100 μ l DMSO에 부가하여 1.11mM을 얻고, 등)
- [0209] · 어세이 (200 μ l 내 2 μ l) 내 1 내지 100 희석액으로 11 점에 대해 3 배 감소하는 100 μ M의 출발 농도를 얻었다.
- [0210] 어세이 완충액: 100 mM KCl, 50 mM Tris 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.03% BSA
- [0211] 반응 혼합물: PKR 돌연변이체 효소: 80-400 ng/웰; ADP: 0.22-1.65 mM; PEP: 0.1-0.5 mM; NADH:180 μ M; LDH: 0.5 유닛 (Sigma# 59023); DTT: 1 mM; BSA: 0.03%.
- [0212] **실시예 3.** PKR WT 단일 포인트 퍼센트 활성화 어세이
- [0213] 본 명세서에서 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고 1 μ M 농도에서 시험하였다. 상기 효소를 1X 완충액 내에서 희석하였다: (100 mM KCl, 50 mM Tris 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.03% BSA). 2 μ L의 화합물 용액을 우선 웰 내로 부가하고, 이후 180 μ L의 효소 용액을 부가하였다. ADP를 제외하고 어세이를 모으고, 및 플레이트를 60 분 동안 실온에서 저장하였다. 20 μ L ADP를 부가하여 어세이를 개시하고 어세이 출력을 SpectraMax에서 OD340을 사용하여 평가하였다. 상기 어세이를 실온에서 수행하였다.
- [0214] 최종 농도: PKR wt (100 ng/웰), Tris pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.48 mM), PEP (0.15 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5 유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).
- [0215] **실시예 4.** PKR R510Q 단일 포인트 퍼센트 활성화 어세이
- [0216] 본 명세서에서 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고 1 μ M 농도에서 시험하였다. 상기 효소를 1X 완충액 내에서 희석하였다: (100 mM KCl, 50 mM Tris 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.03% BSA). 2 μ L의 화합물 용액을 우선 웰 내로 부가하고, 이후 180 μ L의 효소 용액을 부가하였다. ADP를 제외하고 어세이를 모으고, 플레이트를 60 분 동안 실온에서 저장하였다. 20 μ L ADP를 부가하여 어세이를 개시하고 어세이 출력을 SpectraMax에서 OD340을 사용하여 평가하였다. 상기 어세이를 실온에서 수행하였다.
- [0217] 최종 농도: PKR R510Q (40 ng/웰), Tris pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.2 mM), PEP (0.11 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5 유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).
- [0218] **실시예 5.** PKR R532W 단일 포인트 퍼센트 활성화 어세이
- [0219] 본 명세서에서 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고 1 μ M 농도에서 시험하였다. 상기 효소를 1X 완충액 내에서 희석하였다: (100 mM KCl, 50 mM Tris 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.03% BSA). 2 μ L의 화합물 용액을 우선 웰 내로 부가하고, 이후 180 μ L의 효소 용액을 부가하였다. ADP를 제외하고 어세이를 모으고, 및 플레이트를 60 분 동안 실온에서 저장하였다. 20 μ L ADP를 부가하여 어세이를 개시하고 어세이 출력을 SpectraMax에서 OD340을 사용하여 평가하였다. 상기 어세이를 실온에서 수행하였다.
- [0220] 최종 농도: PKR R532W (100 ng/웰), Tris pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.36 mM), PEP (0.1 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5 유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).
- [0221] **실시예 6:**

[0222] 반응식 1: 중간체 1의 제조



[0223]

[0224] 단계 A: 4-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조산 (1)



[0225]

[0226] 100 mL의 무수 THF 내 4-아미노벤조산 (10 g, 73 mmol)의 용액에 피리딘 (1.15g, 146 mmol), 퀴놀린-8-설폰클로라이드 (20 g, 88 mmol)를 0℃에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 여과 후, 잔사를 EtOH로 세척하고 14 g의 표제 화합물을 순수한 생성물로서 얻었다.

[0227] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.71 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.79 (m, 4H), 7.14 - 7.22 (m, 2H). LC-MS: m/z 329.3 ($M+H$) $^+$.

[0228] 실시예 7.

[0229] 반응식 2. 일반 절차 1



[0230]

[0231] **단계 A:** 조건조 THF 내 상응하는 아릴 브로마이드 (1.0 eq.)의 용액에 THF 내 n-BuLi의 용액(1.05 eq.)을 한방울씩 -78℃에서 부가하였다. 부가 완료 후, 상기 혼합물을 -78℃에서 약 0.5 시간 동안 교반하였다. 이후 THF 내 Boc-3-아제티딘의 용액을 한방울씩 시린지를 통해 -78℃에서 부가하였다. 부가후, 얻어진 혼합물을 -78℃에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하고 이후 실온까지 데워지도록 방치하였다. 반응 혼합물을 이후 포화 NH_4Cl aq.에 의해 퀀칭하고, 잔사 혼합물을 EtOAc (50 mL, 30 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (PE / EtOAc)에 의해 정제하여 소정의 화합물 B2을 얻었다.

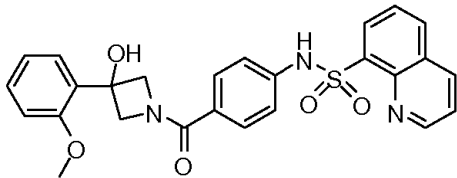
[0232] **단계 B:** DCM 내 화합물 B2 (1 eq.)의 용액에, TFA (10 eq.)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 소정의 생성물을 3 TFA 염으로서 얻었다.

[0233] **단계 C:** 둥근-바닥 플라스크에 화합물 B3 (1 eq.), DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 중간체

1 (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때까지 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

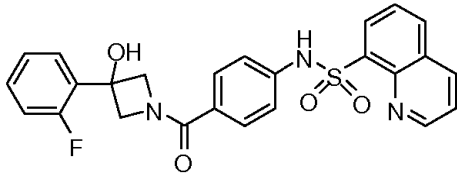
다음 화합물을 실시예 7를 통해 제조하였다.

N-(4-(3-히드록시-3-(2-메톡시페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (2)



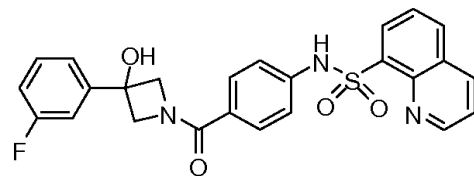
^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.21 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (s, 1H). LC-MS: m/z 490.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (3)



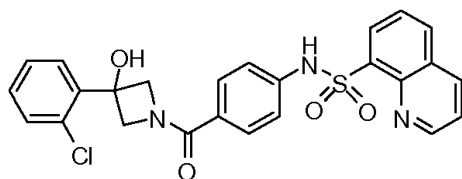
^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 4.66 (dd, J = 20.6, 11.3 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 38.7, 10.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H). LC-MS: m/z 478.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(4-(3-(3-플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (4)



^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.45 (s, 4H), 2.53 (s, 1H). LC-MS: m/z 478.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

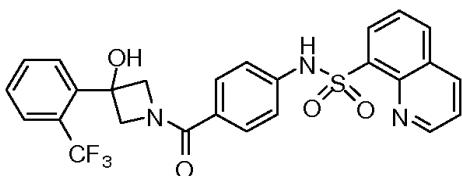
[0244] N-(4-(3-(2-클로로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (5)



[0245]

[0246] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 10.58 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H). LC-MS: m/z 494.6 (M+H) $^+$.

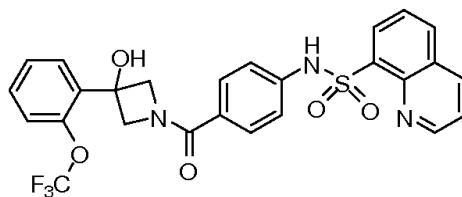
[0247] N-(4-(3-히드록시-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (6)



[0248]

[0249] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 4.71 (br. s., 2H), 4.46 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 528.5 (M+H) $^+$.

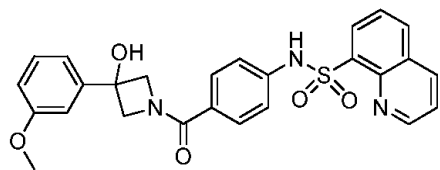
[0250] N-(4-(3-히드록시-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (7)



[0251]

[0252] ^1H NMR (DMSO-d $_6$) δ : 10.59 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 3H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H). LC-MS: m/z 544.5 (M+H) $^+$.

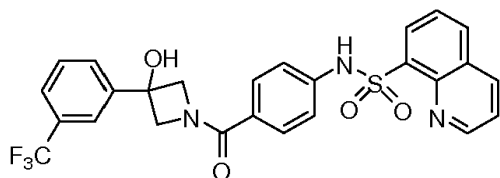
[0253] N-(4-(3-히드록시-3-(2-메톡시페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (8)



[0254]

[0255] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.63 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90 - 6.99 (m, 2H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.79 (m, 1H), 4.35 (br. s., 3H), 4.23 - 4.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3H). LC-MS: m/z 490.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

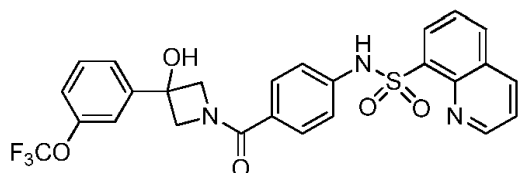
[0256] N-(4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (9)



[0257]

[0258] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.59 (br. s., 1H), 9.13 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.19 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.18 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 544.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

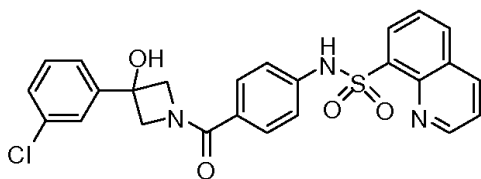
[0259] N-(4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (10)



[0260]

[0261] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.15 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 5H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 544.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

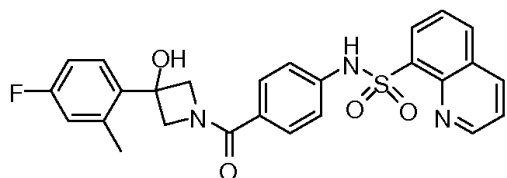
[0262] N-(4-(3-(3-클로로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (11)



[0263]

[0264] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.61 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 – 7.78 (m, 2H), 7.43 – 7.54 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09 – 4.17 (m, 2H). LC-MS: m/z 494.5 (M+H) $^+$.

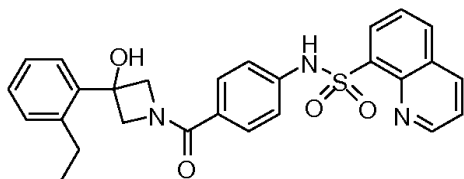
[0265] N-(4-(3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (12)



[0266]

[0267] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.60 (br. s., 1H), 9.13 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.78 (m, 2H), 7.41 – 7.47 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.18 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.09 – 4.16 (m, 1H), 2.22 – 2.30 (m, 3H), LC-MS: m/z 492.6 (M+H) $^+$.

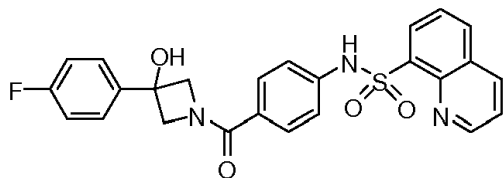
[0268] N-(4-(3-(2-에틸페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (13)



[0269]

[0270] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.59 (br. s., 1H), 9.13 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 – 7.29 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.57 (m, 3H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 488.5 (M+H) $^+$.

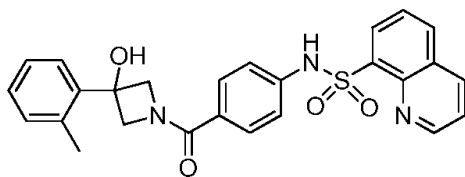
[0271] N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (14)



[0272]

[0273] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.60 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.78 (m, 2H), 7.42 – 7.55 (m, 4H), 7.13 – 7.20 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 4.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.15 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 478.6 (M+H) $^+$.

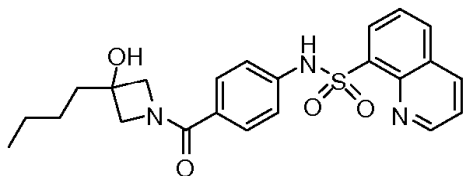
[0274] N-(4-(3-히드록시-3-(o-톨릴)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (15)



[0275]

[0276] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.16 (s, 1H), 8.5 - 8.6 (m, 1H), 8.2 - 8.4 (m, 2H), 8.05 - 8.1 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.0 - 7.2 (m, 6H), 4.7 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.38 - 4.48 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LC-MS: m/z 474.5 (M+H) $^+$.

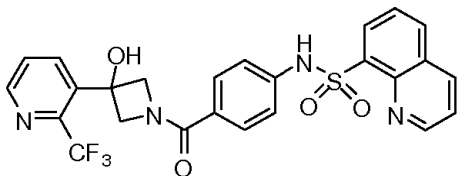
[0277] N-(4-(3-부틸-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (16)



[0278]

[0279] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.56 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 - 7.15 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 1.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.22 - 1.28 (m, 4H), 0.82 - 0.87 (m, 3H). LC-MS: m/z 440.6 (M+H) $^+$.

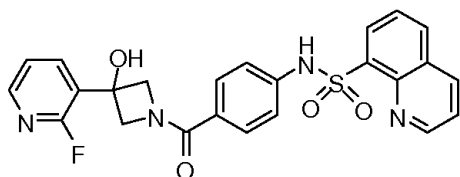
[0280] N-(4-(3-히드록시-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (17)



[0281]

[0282] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.61 (br. s., 1H), 9.13 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 3H), 7.41 - 7.47 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.19 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.19 (m, 1H). LC-MS: m/z 529.6 (M+H) $^+$.

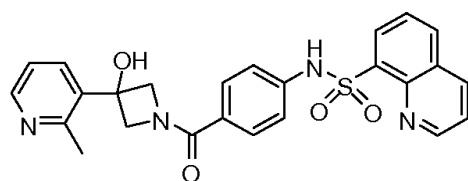
[0283] N-(4-(3-(2-플루오로피리딘-3-일)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (18)



[0284]

[0285] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.61 (br. s., 1H), 9.13 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.43 – 8.53 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 10.1, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.78 (m, 2H), 7.43 – 7.50 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 – 7.38 (m, 1H), 7.14 – 7.23 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H). LC-MS: m/z 479.5 (M+H) $^+$.

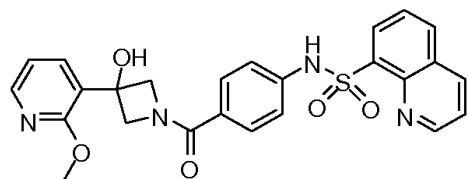
[0286] N-(4-(3-히드록시-3-(2-메틸피리딘-3-일)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (19)



[0287]

[0288] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.62 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.44 – 8.50 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.69 – 7.79 (m, 2H), 7.37 – 7.49 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (br. s., 1H), 4.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H). LC-MS: m/z 528.5 (M+H) $^+$.

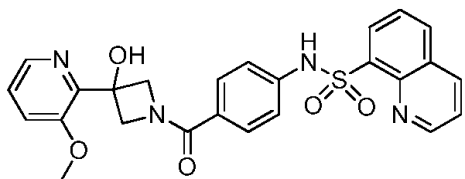
[0289] N-(4-(3-히드록시-3-(2-메톡시피리딘-3-일)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (20)



[0290]

[0291] ^1H NMR (클로로포름- d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 18.3, 11.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.37 (s, 1H). LC-MS: m/z 491.5 (M+H) $^+$.

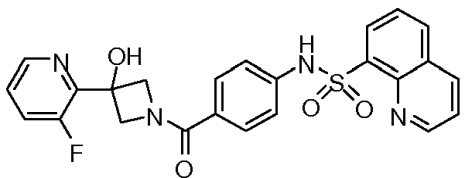
[0292] N-(4-(3-히드록시-3-(3-메톡시피리딘-2-일)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (21)



[0293]

[0294] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 4.6, 0.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). LC-MS: m/z 491.4 (M+H) $^+$.

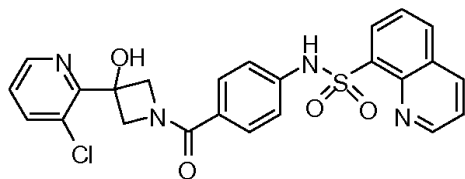
[0295] N-(4-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (22)



[0296]

[0297] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.18 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 30.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H). LC-MS: m/z 479.1 (M+H) $^+$.

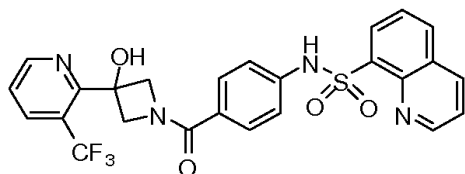
[0298] N-(4-(3-(3-클로로피리딘-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (23)



[0299]

[0300] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.24 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.50 - 4.29 (m, 2H). LC-MS: m/z 495.5 (M+H) $^+$.

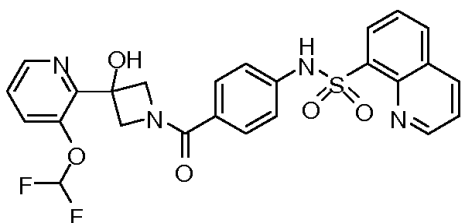
[0301] N-(4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (24)



[0302]

[0303] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.18 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 5.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H). LC-MS: m/z 529.6 (M+H) $^+$.

[0304] N-(4-(3-(3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (25)

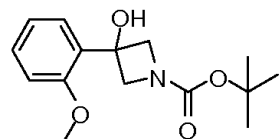


[0305]

[0306] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 15.4, 6.2 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (t, J = 71.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 22.1, 10.2 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 527.6 (M+H) $^+$.

[0307] 다음 화합물을 실시예 7의 단계 A를 통해 제조하였다.

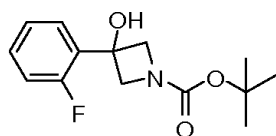
[0308] tert-부틸 3-히드록시-3-(2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (26)



[0309]

[0310] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.5, 1.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 280.3 (M+H) $^+$.

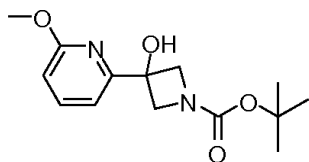
[0311] tert-부틸 3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (27)



[0312]

[0313] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.40 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.2, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 11.1, 8.2, 1.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 21.5, 9.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.46 (d, J = 5.4 Hz, 9H). LC-MS: m/z 168.3 (M+H) $^+$

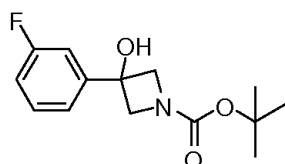
[0314] tert-부틸 3-히드록시-3-(3-메톡시피리딘-2-일)아제티딘-1-카복실레이트 (28)



[0315]

[0316] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.16 (dd, J = 3.4, 2.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 4.52 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: m/z 281.4 (M+H) $^+$.

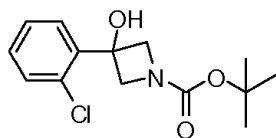
[0317] tert-부틸 3-(3-플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (29)



[0318]

[0319] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.38 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.02 (tdd, J = 8.4, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 268.3 (M+H) $^+$.

[0320] tert-부틸 3-(2-클로로페닐)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (30)

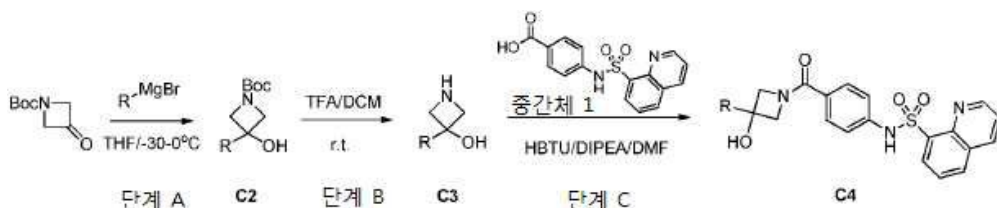


[0321]

[0322] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 5.0, 2.8, 1.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 284.5 (M+H) $^+$.

[0323] 실시예 8.

[0324] 반응식 3. 일반 절차 2



[0325]

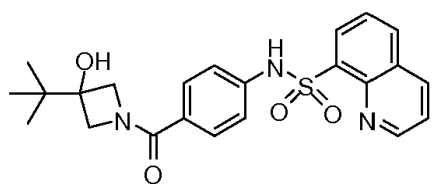
[0326] **단계 A:** THF 내 Boc-3-아제티딘 1 (1 eq.)의 용액에 THF 내 상응하는 RMgBr 용액 (4 eq.)을 시린지를 통해 -30°C에서 한방울씩 부가하였다. 부가 후, 얻어진 혼합물을 -30°C에서 N₂ 하에서 2시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 데워지도록 방치하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl aq.에 의해 토크하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (50 mL, 30 mL). 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (PE / EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **C2**을 얻었다.

[0327] **단계 B:** DCM 내 화합물 **C2** (1 eq.)의 용액에, TFA (10 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 소정의 생성물 **C3**을 TFA 염으로서 얻었다. 크루드 생성물을 다음 단계에 대해 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0328] **단계 C:** 둥근-바닥 플라스크에 화합물 **C3** (1 eq.), DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 중간체 1 (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때까지 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0329] 다음 화합물을 실시예 8를 통해 제조하였다.

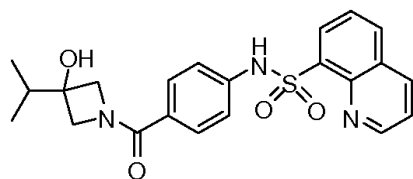
[0330] N-(4-(3-(tert-부틸)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (**31**)



[0331]

[0332] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 9.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 20.5, 10.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 0.95 (s, 9H). LC-MS: m/z 466.6 (M+H)⁺.

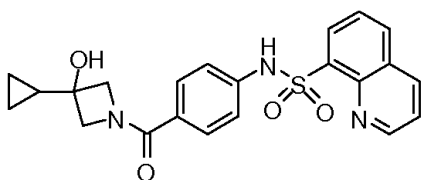
[0333] N-(4-(3-히드록시-3-이소프로필아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (32)



[0334]

[0335] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 18.7, 10.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 426.5 (M+H)⁺.

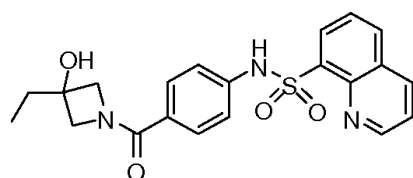
[0336] N-(4-(3-시클로프로필-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (33)



[0337]

[0338] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.23 - 9.17 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.21 (ddd, J = 10.4, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 0.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.36 (d, J = 5.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 424.5 (M+H)⁺.

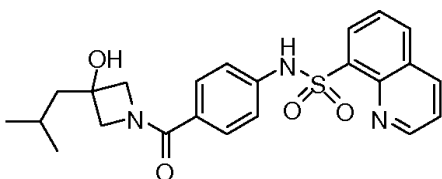
[0339] N-(4-(3-에틸-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (34)



[0340]

[0341] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.17 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.76 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 412.5 (M+H)⁺.

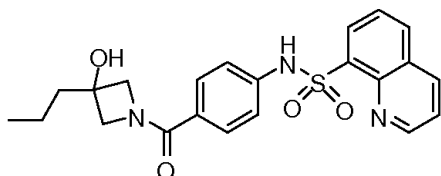
[0342] N-(4-(3-히드록시-3-이소부틸아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (35)



[0343]

[0344] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.56 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.80 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.85 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 440.5 (M+H) $^+$.

[0345] N-(4-(3-히드록시-3-프로필아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (36)

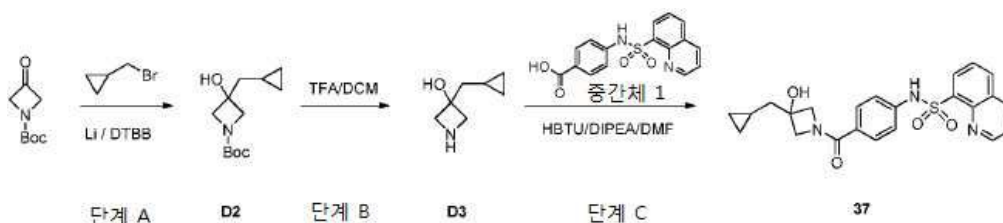


[0346]

[0347] ^1H NMR (클로로포름- d) δ : 9.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 40.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.71 (dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: m/z 426.5 (M+H) $^+$.

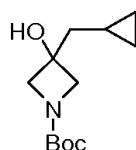
[0348] 실시예 9.

[0349] 반응식 4. 화합물 37의 제조



[0350]

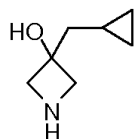
[0351] 단계 A: tert-부틸 3-(시클로프로필메틸)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (D2)



[0352]

[0353] 50 mL의 무수 THF 내 4,4'-디-*t*-부틸-바이페닐 (DTBB) (30.33 mg, 0.114 mmol) 및 Li (56.7 mg, 8.09 mmol)의 현탁액에 무수 THF (5 mL) 내 (브로모메틸)시클로프로판 (307.9 mg, 2.28 mmol) 및 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트 (500 mg, 2.5 mmol)의 용액을 한방울씩 -78°C에서 N_2 하에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 -78°C에서 N_2 하에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl aq.에 의해 -78°C에서 퀀칭하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (15% PE/EtOAc)에 의해 262.5 mg의 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다. ^1H NMR (클로로포름- d) δ : 3.89 (dd, J = 24.2, 9.0 Hz, 4H), 2.84 (s, 1H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.80 – 0.70 (m, 1H), 0.59 – 0.49 (m, 2H), 0.20 – 0.12 (m, 2H).

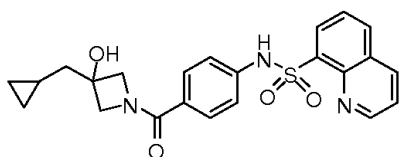
[0354] 단계 B: N-(4-(3-(시클로프로필메틸)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (D3)



[0355]

[0356] DCM 내 화합물 D2 (1eq.)의 용액에, TFA (10 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS 이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 소정의 생성물 D3을 TFA 염으로서 얻었다. 크루드 생성물을 다음 단계에 대해 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 128.2 (M+H)⁺

[0357] N-(4-(3-(시클로프로필메틸)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (37)



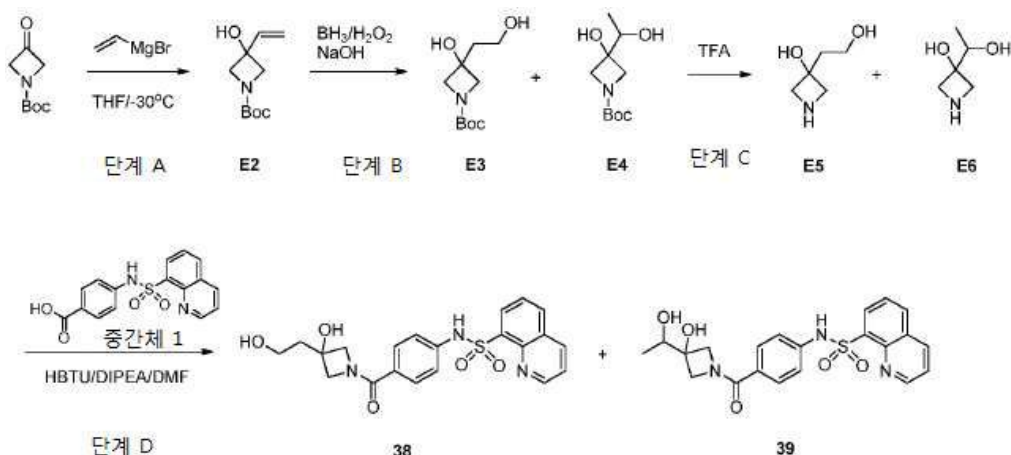
[0358]

[0359] 둥근-바닥 플라스크에 3-(시클로프로필메틸)아제티딘-3-올 (화합물 D3) (1 eq.), DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 중간체 1 (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC 가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때까지 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출 하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마 토그래피에 의해 정제하였다.

[0360] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 9.67 (s, 1H), 9.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 22.9, 10.1 Hz, 4H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.79 - 0.64 (m, 1H), 0.55 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 0.23 - 0.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 438.6 (M+H)⁺.

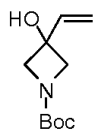
[0361] 실시예 10.

[0362] 반응식 5. 일반 절차 3



[0363]

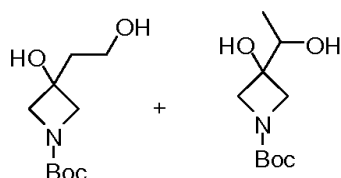
[0364] **단계 A:** tert-부틸 3-히드록시-3-비닐아제티딘-1-카복실레이트 (**E2**)



[0365]

[0366] THF 내 Boc-3-아제티딘 (1 eq.)의 용액에 THF 내 비닐마그네슘 브로마이드 용액 (4 eq.)을 시린지를 통해 -30°C 에서 한방울씩 추가하였다. 부가 후, 얻어진 혼합물을 -30°C 에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 데워지도록 방치하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl aq.에 의해 키펅팅하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (50 mL, 30 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (PE / EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **E2**을 얻었다. LC-MS: m/z 200.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

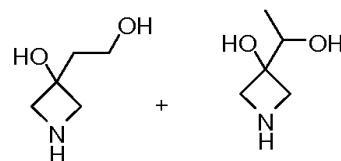
[0367] **단계 B:** tert-부틸 3-히드록시-3-(2-히드록시에틸)아제티딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 3-히드록시-3-(1-히드록시에틸)아제티딘-1-카복실레이트 (**E3**) & (**E4**)



[0368]

[0369] THF 내 화합물 **E2** (1 eq.)의 용액에, THF 내 BH_3 의 용액 (10 eq.)을 0°C 에서 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후 수성 NaOH (20 eq.)을 천천히 부가하고, 이후 H_2O_2 (2 eq.)을 부가하고, 상기 혼합물을 다시 3시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 크루드 생성물을 얻었다. 크루드 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **E3** 및 **E4**의 혼합물을 얻었다. 화합물 **E3** 및 **E4**을 분리하지 않고 함께 다음 단계에 대해 사용하였다. LC-MS: m/z 218.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0370] **단계 C:** 3-(2-히드록시에틸)아제티딘-3-올 및 3-(1-히드록시에틸)아제티딘-3-올 (**E5**) & (**E6**)

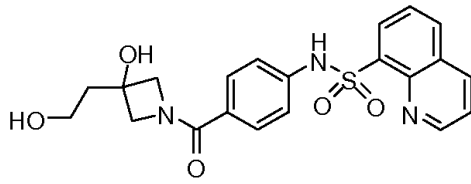


[0371]

[0372] DCM 내 화합물 **E3** 및 **E4** (1 eq.)의 용액에, TFA (10 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 TFA 염으로서 생성물 **E5** 및 **E6**의 소정의 혼합물을 얻었고, 이를 다음 단계에 대해 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 118.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0373] **단계 D:** 둥근-바닥 플라스크에 화합물 **5** 및 **6** (1 eq.)의 혼합물, DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2eq.), 및 중간체 **4** (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC 가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

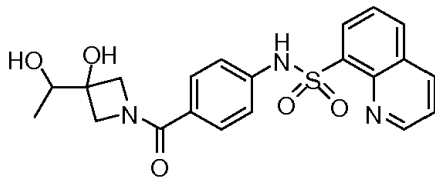
[0374] N-(4-(3-히드록시-3-(2-히드록시에틸)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (38)



[0375]

[0376] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.14 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (ddd, J = 5.9, 3.9, 1.6 Hz, 2H), 8.19 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 20.2, 10.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 428.6 (M+H) $^+$.

[0377] N-(4-(3-히드록시-3-(1-히드록시에틸)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (39)



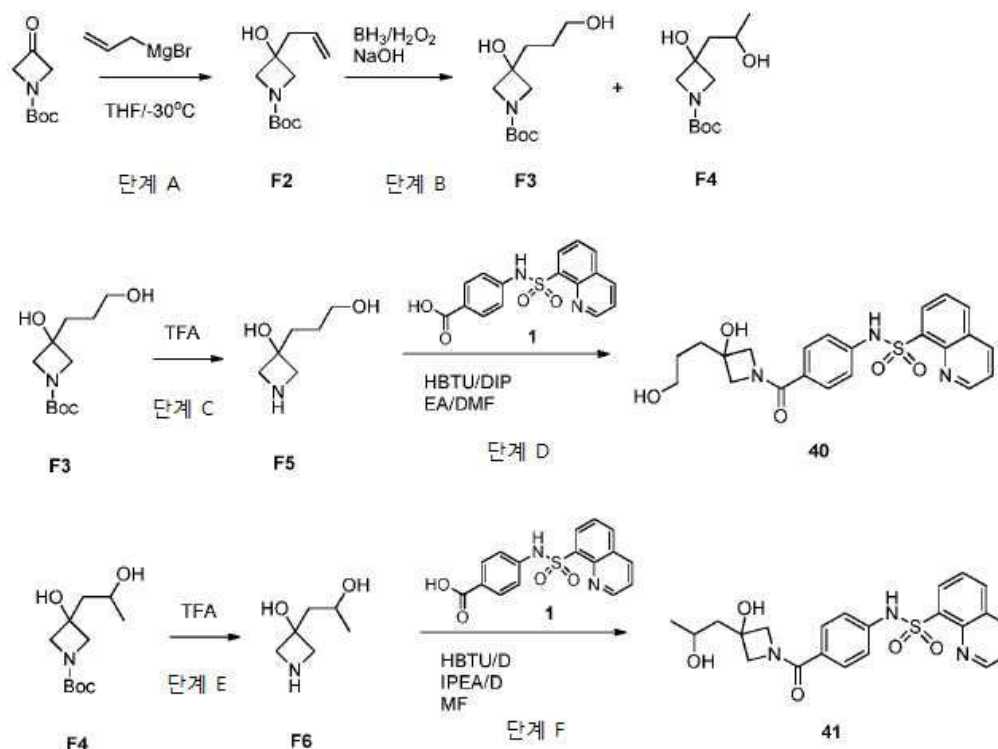
[0378]

[0379] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.09 (ddd, J = 60.3, 28.4, 22.5 Hz, 4H), 3.88 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 4.6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 428.6 (M+H) $^+$.

[0380] 실시예 11.

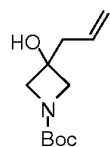
[0381]

반응식 6. 일반 절차 4



[0382]

[0383] **단계 A:** tert-부틸 3-알릴-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (**F2**)



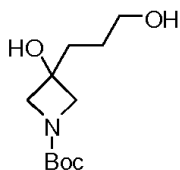
[0384]

[0385] Boc-3-아제티딘 (5.02 mmol), 알릴 브로마이드 (12.4 mmol), THF (1 mL) 및 포화된 암모늄 클로라이드 용액 (5 mL)의 용액에 아연 분말 (10 mmol)을 일부분씩 10°C에서 부가하였다. 부가 후, 반응 혼합물을 밤새, TLC 가 완전 전환을 나타낼 때 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고 10% H_2SO_4 (aq)을 부가하여 pH ~ 6을 달성하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하였다. 유기 층을 조합시키고 NaHCO_3 의 포화된 용액 및 식염수로 세척하고, 최종적으로 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 휘발물질을 증발시켜 화합물 **F2**을 무색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 214.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0386]

단계 B: THF 내 화합물 **F2** (1 eq.)의 용액에, THF 내 BH_3 의 용액 (10 eq.)을 0°C에서 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 NaOH (20 eq.)을 천천히 부가하고, 이후 H_2O_2 (2 eq.)을 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 3시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 크루드 생성물을 얻었다. 크루드 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **F3** 및 **F4**를 얻었다.

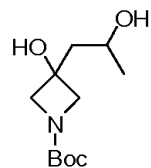
[0387] tert-부틸 3-히드록시-3-(3-히드록시프로필)아제티딘-1-카복실레이트 (F3)



[0388]

[0389] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 3.84 (s, 16H), 3.68 - 3.75 (m, 12H), 3.06 (br. s., 14H), 1.90 - 1.97 (m, 8H), 1.68 - 1.78 (m, 12H), 1.45 (s, 38H). LC-MS: m/z 232.3 (M+H)⁺.

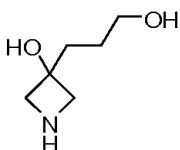
[0390] tert-부틸 3-히드록시-3-(2-히드록시프로필)아제티딘-1-카복실레이트 (F4)



[0391]

[0392] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 4.15 - 4.24 (m, 5H), 3.86 - 3.94 (m, 15H), 3.77 - 3.83 (m, 5H), 1.89 - 1.95 (m, 9H), 1.42 - 1.49 (m, 48H), 1.29 - 1.33 (m, 17H). LC-MS: m/z 232.3 (M+H)⁺.

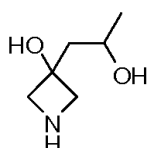
[0393] 단계 C: 3-(3-히드록시프로필)아제티딘-3-올 (F5)



[0394]

[0395] DCM 내 화합물 **3** (1 eq.)의 용액에 TFA (10 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 화합물 5을 TFA 염으로서 얻었다. 크루드 생성물을 다음 단계에 대해 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 132.2 (M+H)⁺.

[0396] 단계 E: 3-(2-히드록시프로필)아제티딘-3-올 (F6)



[0397]

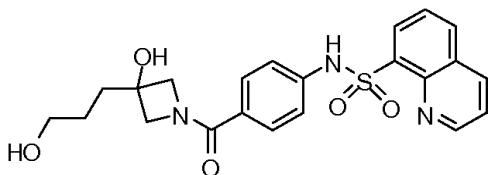
[0398] DCM 내 화합물 **F4** (1 eq.)의 용액에, TFA (10 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 화합물 **F6**을 TFA 염으로서 얻었다. 크루드 생성물을 다음 단계에 대해 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 132.2 (M+H)⁺.

[0399] 단계 D: 둥근-바닥 플라스크에 화합물 **F5** (1eq.)의 혼합물, DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 중간체 **1** (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC 가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로

건조시키고 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0400]

N-(4-(3-히드록시-3-(3-히드록시프로필)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (40)



[0401]

[0402]

^1H NMR (클로로포름-d) δ : 9.21 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.39 (dd, J = 12.0, 1.5 Hz, 1H), 8.32 - 8.46 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.74 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 - 7.16 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (br. s., 4H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.97 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 2H). LC-MS: m/z 442.5 ($M+H$) $^+$.

[0403]

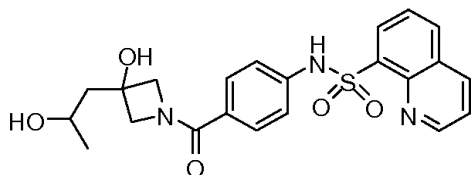
단계 F: 둥근-바닥 플라스크에 화합물 **F6** (1 eq.), DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 중간체 **1** (1 eq.)의 혼합물을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC 가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0404]

다음 화합물을 또한 실시예 11를 통해 제조하였다.

[0405]

N-(4-(3-히드록시-3-(2-히드록시프로필)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (41)



[0406]

[0407]

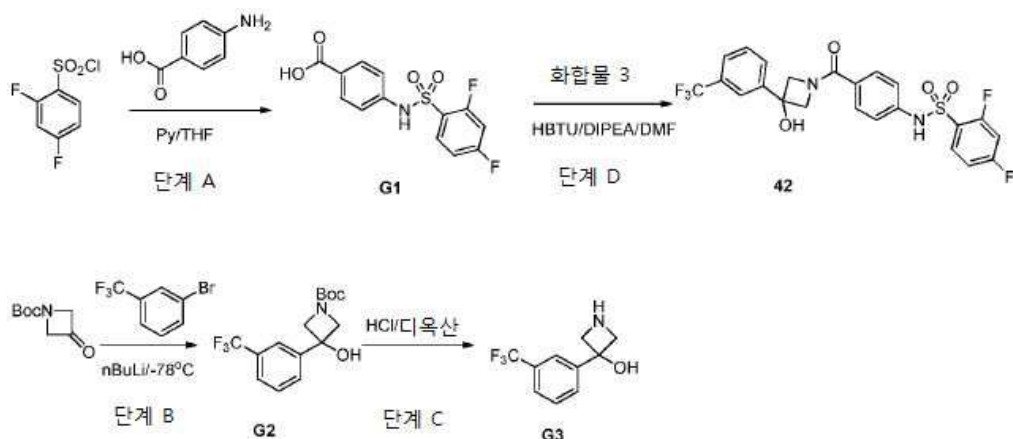
^1H NMR (클로로포름-d) δ : 10.56 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.44 (dt, J = 18.2, 8.9 Hz, 1H), 4.26 - 3.93 (m, 2H), 3.81 (dt, J = 19.3, 10.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 2H), 1.05 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 442.6 ($M+H$) $^+$.

[0408]

실시예 12.

[0409]

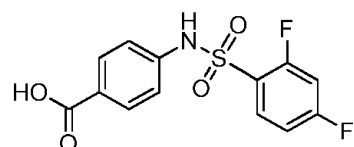
반응식 7. 화합물 42의 제조.



[0410]

[0411]

단계 A: 4-(2,4-디플루오로페닐설포나미도)벤조산 (G1)



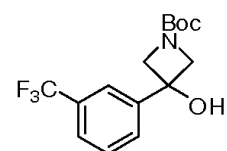
[0412]

[0413]

10 mL의 무수 THF 내 4-아미노벤조산 (622 mg, 4.5 mmol)의 용액에 피리딘 (0.9 g, 9 mmol), 2,4-디플루오로벤젠-1-설포닐 클로라이드 (1.1 g, 5.0 mmol)을 0 °C에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 여과 후 및 잔사를 EtOH로 세척하고 화합물 **G1**을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 314.3 ($M+H$)⁺.

[0414]

단계 B: tert-부틸 3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (G2)

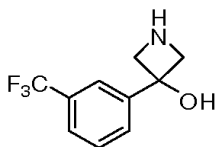


[0415]

[0416]

건조 THF 내 1-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.0 eq.)의 용액에 THF 내 n-BuLi의 용액 (1.05 eq.)을 한방울씩 -78°C에서 부가하였다. 부가 후, 상기 혼합물을 -78°C에서 약 0.5 시간 동안 교반하였다. 이후 THF 내 Boc-3-아제티딘의 용액을 한방울씩 시린지를 통해 -78°C에서 부가하였다. 부가 후, 얻어진 혼합물을 -78°C에서 N₂ 하에서 2시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 데워지도록 방치하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl aq.에 의해 퀀칭하고, 상기 혼합물을 EtOAc (50 mL, 30 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (PE / EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **G2**을 얻었다. LC-MS: m/z 318.3 ($M+H$)⁺.

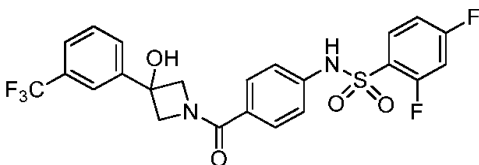
단계 C: 3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-3-올 (**G3**)



디옥산 내 화합물 **G2** (1 eq.)의 용액에, 디옥산 내 HCl의 용액 (3 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS이 어떠한 s.m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 화합물 **G3**을 얻었다. 크루드 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 218.3 ($M+H$)⁺.

단계 D: 둥근-바닥 플라스크에 화합물 **G2** (1eq.), DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 중간체 **G1** (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC 가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

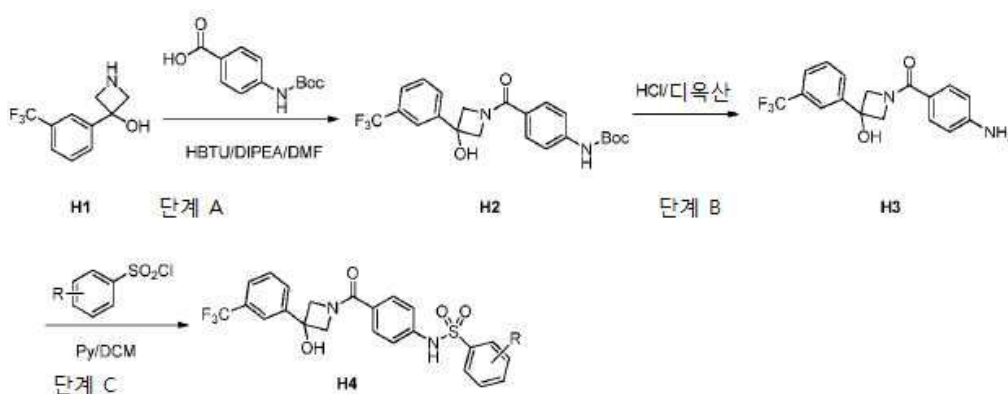
2,4-디플루오로-N-(4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)벤젠설폰아미드 (**42**)



¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 4H), 7.12 - 7.25 (m, 3H), 6.90 - 7.03 (m, 2H), 4.44 - 4.65 (m, 4H). LC-MS: m/z 513.4 ($M+H$)⁺

실시예 13:

반응식 8. 일반 절차 5.

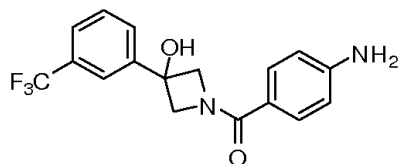


단계 A: tert-부틸 4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐카바메이트 (**H2**)

둥근-바닥 플라스크에 화합물 **H1** (1 eq.), DMF (5 mL), DIPEA (3.0 eq.), HBTU (1.2 eq.), 및 4-(tert-부톡시 카르보닐아미노)벤조산 (1 eq.)을 순차적으로 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 또는 TLC 가 s.m.이 소모되었음을 나타낼 때 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을

무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LC-MS: m/z 437.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0429] **단계 B:** (4-아미노페닐)(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-일)메탄 (H3)

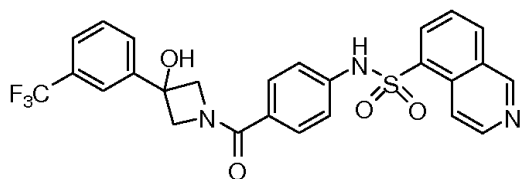


[0430]

[0431] 디옥산 내 화합물 H2 (1 eq.)의 용액에, 디옥산 내 HCl의 용액 (3 eq.)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안, LCMS가 어떠한 s. m.도 검출하지 않았을 때 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 소정의 생성물 H3을 얻었다. 크루드 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 337.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0432] **단계 C:** DCM 내 (4-아미노페닐)(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-일) 메탄 (H2, 1 eq.)의 용액에, 피리딘 (2 eq.), 및 상응하는 아릴 설폰일 클로라이드 (1.1 eq.)을 부가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 식염수로 세척하고, 유기 층을 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 생성물을 얻었다.

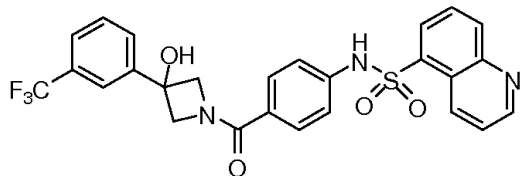
[0433] N-(4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)이소퀴놀린-5-설폰아미드 (43)



[0434]

[0435] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.21 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.39 – 8.57 (m, 3H), 7.77 – 7.96 (m, 3H), 7.47 – 7.73 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.21 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 528.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0436] N-(4-(3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-5-설폰아미드 (44)

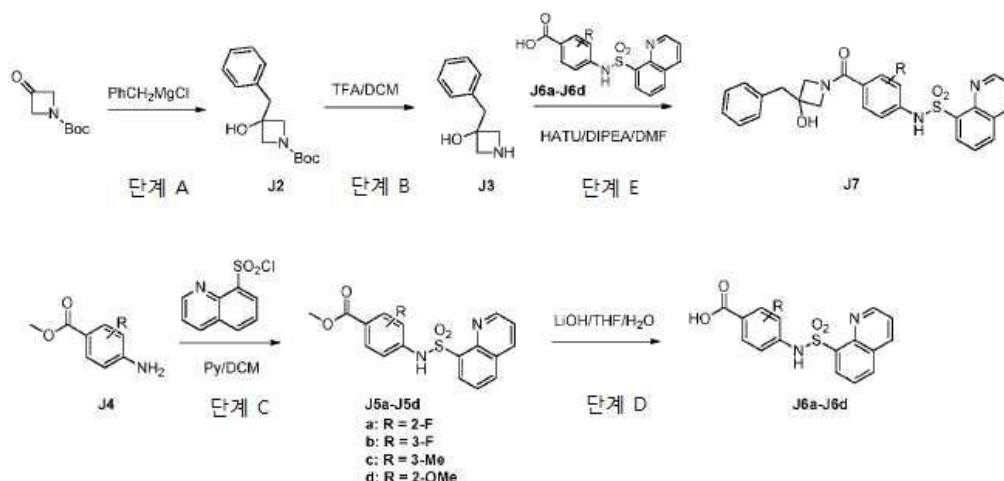


[0437]

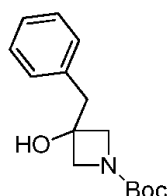
[0438] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 8.99 – 9.08 (m, 2H), 8.23 – 8.48 (m, 2H), 7.74 – 7.86 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.65 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.47 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 528.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0439] **실시예 14:**

반응식 9. 일반 절차 6.



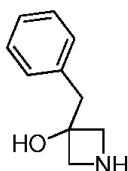
단계 A: tert-부틸 3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (J2)



Boc-3-아제티딘 (10g, 58.47 mmol)을 건조 THF (60 mL) 내에 취했다. 상기 혼합물을 -78℃까지 냉각하고 15분 동안 교반하였다. THF 내 벤질 마그네슘 클로라이드 (17.64 g, 116.9 mmol) 2M의 용액을 15분에 걸쳐 -78℃에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 4 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액 (500 mL)로 톨칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 크루드 생성물을 실리카 겔 (100-200 메쉬) 및 헥산 내 10% EtOAc을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 화합물 **J2**를 무색 오일로서 얻었다. 수율: - 7g (45.31%).

¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 3.98 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 3.80 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 3.04 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

단계 B: 3-벤질아제티딘-3-올 (J3)



화합물 **J2** (1 eq.)을 DCM 내에 용해시키고 0℃까지 냉각하였다. TFA (10 eq.)을 0℃에서 부가하고, 반응 혼합물을 3-4 시간 동안 실온에서 LCMS 및 TLC가 반응 완결을 확인할 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 건조까지 농축시키고, 3 내지 4 회 DCM으로 분쇄하고 n-펜탄으로 세척하여 소정의 화합물 **J3**의 TFA 염을 회-백색 고체로서 얻었다. 수율 70%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.40 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 5H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.07 - 4.06

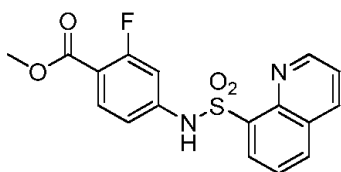
(m, 2H), 2.24 (s, 2H).

[0450]

단계 C: 혼합물 (1:1) DCM 및 피리딘 내 화합물 **J4** (1 eq.)의 용액에, 설포닐 클로라이드 (1.2 eq.)을 천천히 실온에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하도록 방치하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결후, 크루드 혼합물을 DCM로 희석하고 물로 이후 1N HCl로 세척하였다. 얻어진 유기 층을 이후 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 얻어진 고체를 디에틸-에테르로 분쇄하고 소정의 화합물 **J5**을 얻었다.

[0451]

J5a: 메틸 2-플루오로-4-(퀴놀린-8-설포나미도)벤조에이트



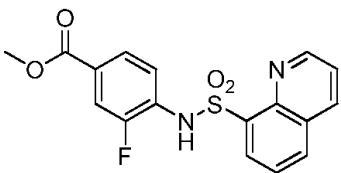
[0452]

[0453]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.03 (s, 1H), 9.10 - 9.09 (m, 1H), 8.52 - 8.50 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.79 - 7.61 (m, 3H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 6.8 Hz). LC-MS: m/z 375.0

[0454]

J5b: 메틸 3-플루오로-4-(퀴놀린-8-설포나미도)벤조에이트



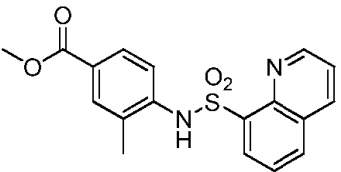
[0455]

[0456]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.23 (bs, 1H), 9.04 (dd, 1H, J = 1.6 Hz), 8.54 (dd, 1H, J=1.6 Hz & 1.2 Hz), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.48(m, 2H), 4.22(q, 2H, J = 6.8 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 6.8 Hz). LC-MS: m/z 375.0

[0457]

J5c: 메틸 3-메틸-4-(퀴놀린-8-설포나미도)벤조에이트

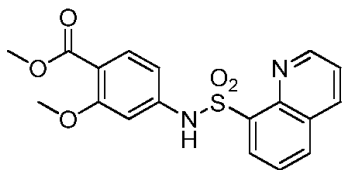


[0458]

[0459]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.50 (bs, 1H), 9.12 - 9.11 (m, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.30 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.26 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.09 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz). LC-MS: m/z 370.9

[0460] **J5d**: 메틸 2-메톡시-4-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조에이트

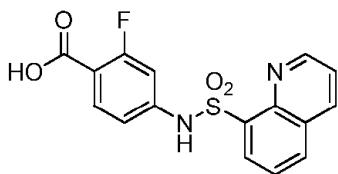


[0461]

[0462] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.6 (bs, 1H), 9.12 - 9.11 (m, 1H), 8.50 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H). LC-MS: m/z 372.9

[0463] **단계 D**: THF 및 물 (1:1) 내 화합물 **J5** (1 eq.)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 eq.)을 부가하였다. 얻어진 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 15 시간 동안 교반하도록 방지하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결후, 크루드 혼합물을 EtOAc로 세척하였다. 수성 층을 구연산으로 산성화하고 여과하였다. 얻어진 고체를 이후 물로 세척하고 감소된 압력 하에서 톨루엔과 공비시켜 산 화합물 **J6**을 백색 고체로서 얻었다.

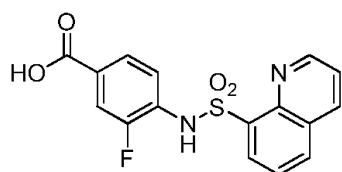
[0464] **J6a**: 2-플루오로-4-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조산



[0465]

[0466] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.69 (bs, 1H), 10.98 (bs, 1H), 9.109 - 9.100 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 2H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.99 - 6.93 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.1

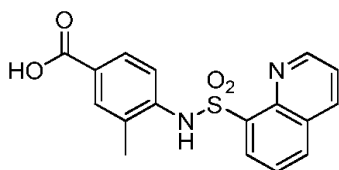
[0467] **J6b**: 3-플루오로-4-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조산



[0468]

[0469] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.94 (bs, 1H), 10.14 (bs, 1H), 9.059 - 9.052 (m, 1H), 8.54 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.62 (d, 1H, 8.4 Hz), 7.51 - 7.45 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.1

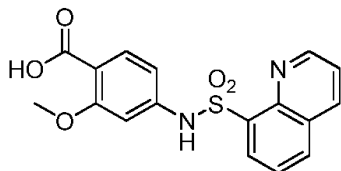
[0470] **J6c**: 3-메틸-4-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조산



[0471]

[0472] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.65 (bs, 1H), 9.12 - 9.11 (m, 1H), 8.55 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.30 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 2.08 (s, 3H). LC-MS: m/z 342.9

[0473] **J6d**: 2-메톡시-4-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조산

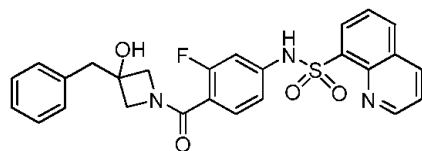


[0474]

[0475] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.39 (bs, 2H), 9.12 - 9.11 (m, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.59 (s, 3H). LC-MS: m/z 358.9

[0476] **단계 E**: DMF 내 각각의 화합물 **J6** (1 eq.)의 용액에, 화합물 **J3** (3 eq.)을 부가하고 이후 DIPEA (10 eq.) 및 HATU (1.5 eq.)를 실온에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하도록 방치하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 크루드 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물, 이후 포화된 소듐 바이카보네이트로 세척하였다. 얻어진 유기 층을 이후 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 얻어진 크루드 생성물을 실리카 겔 (100-200 메쉬) 및 DCM 내 0.5% MeOH을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 생성물을 얻었다.

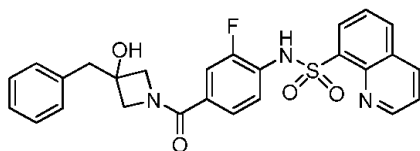
[0477] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)-3-플루오로페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (**45**)



[0478]

[0479] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.10 (bs, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 5H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 2.26 (s, 2H). LC-MS: m/z 492.1.

[0480] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)-2-플루오로페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (**46**)

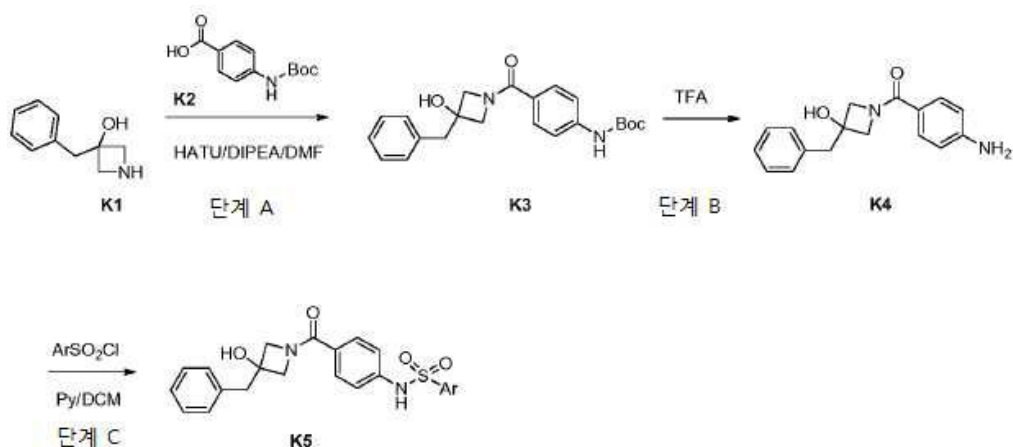


[0481]

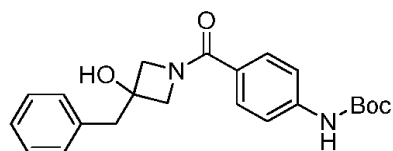
[0482] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.08 - 9.07 (m, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.27 - 7.15 (m, 6H), 4.63 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.28 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 2.81 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). LC-MS: m/z 492.1.

실시예 15.

반응식 10. 일반 절차 7.

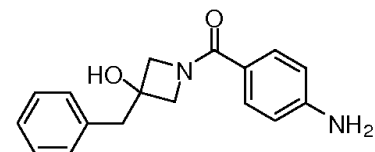


단계 A: tert-부틸 4-(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐카바메이트 (**K3**)



DMF 내 화합물 **K1** (1 eq.)의 용액에, 화합물 **K2** (3 eq.)을 부가하고 이후 DIPEA (10 eq.) 및 HATU (1.5 eq.)를 실온에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하도록 방치하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 크루드 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하고 이후 포화된 소듐 바이카보네이트로 세척하였다. 얻어진 유기 층을 이후 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감소된 압력 하에서 농축시키고 크루드 생성물을 얻었다. 크루드 생성물을 실리카 겔 (100-200 메쉬) 및 DCM 내 0.5% MeOH을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 화합물 **K3**을 얻었다. LC-MS: m/z 383.1

단계 B: (4-아미노페닐)(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-일)메탄 (**K4**)



화합물 **K3** (1 eq.)을 DCM 내에 용해시키고 0℃까지 냉각하였다. TFA (10 eq.)을 이후 0℃에서 부가하고, 및 반응 혼합물을 3-4 시간 동안 실온에서 LCMS 및 TLC가 반응 완결을 확인할 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 건조까지 농축시키고, 3 내지 4 회 DCM으로 분쇄하고 n-펜탄으로 세척하여 소정의 화합물 **K4**의 TFA 염을 얻은 갈색 고체로서 얻었다.

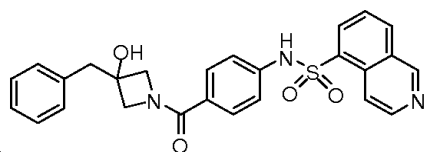
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.44 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 6.66 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.80 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 2.29 (s, 2H). LC-MS: m/z 283.1.

단계 C: 화합물 **K4** (1 eq.)을 피리딘 (10 eq.) 내에 취하고 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 0℃까지 냉각하고, 설포닐 클로라이드 (ArSO_2Cl) (2 eq.)을 부가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 데

위지도록 방지하고 15 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 상기 혼합물을 물로 킨칭하고 DCM로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 크루드 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하여 소정의 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 최종 설폰아미드 표적의 TFA 염을 EtOAc 내에 용해시키고, NaHCO_3 의 포화 용액으로 세척하였다. 조합시킨 유기 층을 다시 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감소된 압력 하에서 농축시키고 소정의 표적을 회색 고체로서 얻었다.

[0494] 다음 화합물을 실시예 15를 통해 제조하였다.

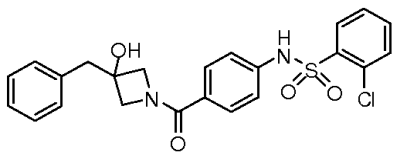
[0495] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아세티딘-1-카르보닐)페닐)이소퀴놀린-5-설폰아미드 (48)



[0496]

[0497] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.17 (bs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 8.43 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.82 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.49(d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.20 - 7.13 (m, 5H), 7.08 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.10 (s, 1H), 4.73 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.28 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.13 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 2.24 (s, 2H). LC-MS: m/z 474.1

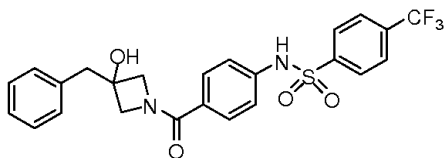
[0498] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아세티딘-1-카르보닐)페닐)-2-클로로벤젠설폰아미드 (49)



[0499]

[0500] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.03 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz), 7.30 - 7.11 (m, 6H), 6.12 (s, 1H), 4.79 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 4.16 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 2.26 (s, 2H). LC-MS: m/z 457.1

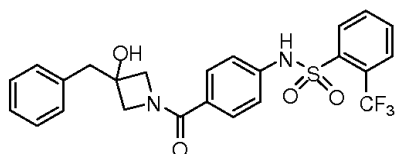
[0501] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아세티딘-1-카르보닐)페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드 (50)



[0502]

[0503] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.91 (s, 1H), 8.15 - 7.90 (m, 4H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.24 - 7.05 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.79(d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 2.26 (s, 2H). LC-MS: m/z 491.1

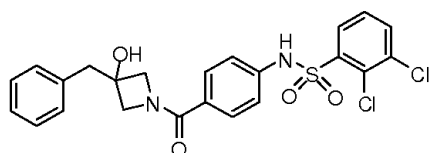
[0504] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤젠설포나미드 (51)



[0505]

[0506] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.00 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.22 - 7.10 (m, 5H), 6.14 (s, 1H), 4.79 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 4.52 (d, 1H, $J = 10.8\text{Hz}$), 4.34 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.17 (d, 1H, $J = 10.4\text{ Hz}$), 2.27 (s, 2H). LC-MS: m/z 491.1

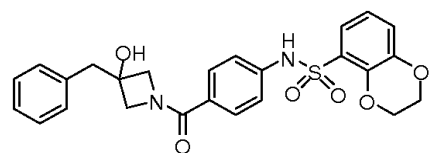
[0507] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2,3-디클로로벤젠설포나미드 (52)



[0508]

[0509] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.18 (bs, 1H), 8.09 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 7.30 - 7.12 (m, 6H), 4.79 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 4.51 (d, 1H, $J = 10.8\text{Hz}$), 4.34 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 4.16 (d, 1H, $J = 10.4\text{ Hz}$), 2.26 (s, 2H). LC-MS: m/z 491.1

[0510] N-(4-(3-벤질-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-설포나미드 (53)

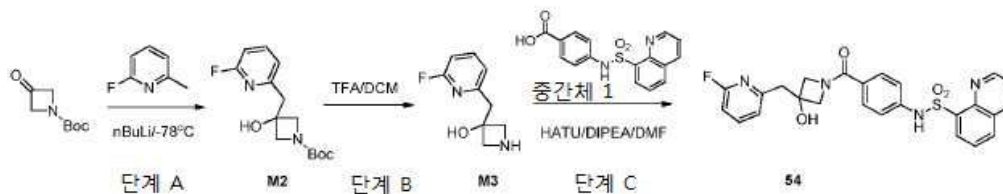


[0511]

[0512] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.46 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.37 - 7.26(m, 2H), 7.22 - 7.08(m, 6H), 6.25 - 6.05 (m, 1H), 4.80(d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 4.50 (d, 1H, $J = 10.4\text{ Hz}$), 4.34(d, 1H, $J = 9.2\text{ Hz}$), 4.29 - 4.26 (m, 4H), 4.16 (d, 1H, $J = 10.8\text{ Hz}$). LC-MS: m/z 481.1.

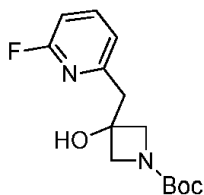
[0513] 실시예 16.

[0514] 반응식 10. 화합물 54의 제조.



[0515]

[0516] **단계 A:** tert-부틸 3-((6-플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트 (**M2**)

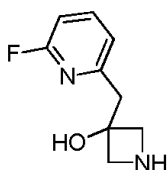


[0517]

[0518] 2-플루오로-6-메틸피리딘 (1 eq.)을 건조 THF 내에 취하고 -78℃까지 냉각하였다. 헥산 내 *n*-부틸 리튬 (1.2 eq) 2.5M의 용액을 상기 반응 혼합물에 15분에 걸쳐 -78℃에서 질소 분위기 하에서 부가하고 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 -5℃에서 30분 동안 교반하고 -78℃까지 냉각하였다. THF 내 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트 (0.9 eq.)의 용액을 15분의 시간에 걸쳐 부가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 이후 실온에서 16 시간 동안 교반하도록 방지하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 상기 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액 (500 mL)으로 키펅칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 크루드 생성물을 실리카 겔 (100 - 200 메쉬) 및 헥산 내 10% EtOAc을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 생성물 **M2**을 얻은 황색 오일로서 얻었다.

[0519] ¹H NMR (클로로포름-*d*) δ: 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.27 (bs, 1H), 3.90 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 3.79 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 3.20 (s, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS: m/z 283.1.

[0520] **단계 B:** 3-((6-플루오로피리딘-2-일)메틸)아제티딘-3-올 (**M3**)

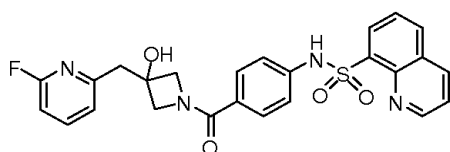


[0521]

[0522] 화합물 **M2** (1 eq.)을 DCM 내에 용해시키고 0℃까지 냉각하고, 이후 TFA (10 eq.)를 0℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 이후 3 - 4 시간 동안 실온에서 LCMS 및 TLC가 반응 완결을 확인할 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 건조까지 농축시키고, 3 내지 4 회 DCM으로 분쇄하고 *n*-헵탄으로 세척하여 화합물 **M3**의 TFA 염을 무색 오일로서 얻었다. 크루드 생성물을 직접 다음 단계에 대해 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 183.1

[0523] **단계 C:** DMF 내 화합물 **M3** (1 eq.)의 용액에, 중간체 **1** (3 eq.)을 부가하고 이후 DIPEA (10 eq.) 및 HATU (1.5 eq.)를 실온에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하도록 방지하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 크루드 혼합물을 EtOAc로 희석하고 연속적으로 물 및 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하였다. 얻어진 유기 층을 이후 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감소된 압력 하에서 농축시키고 크루드 생성물을 얻었고 이를 실리카 겔 (100 - 200 메쉬) 및 DCM 내 0.5% MeOH을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 생성물을 얻었다.

[0524] N-(4-(3-((6-플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (**54**)



[0525]

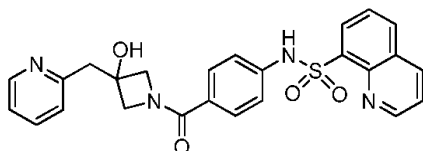
[0526] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.12 - 9.11 (s, 1H), 8.47 (dd, 2H, J = 8.4 Hz & J = 7.2), 8.28 (d, 1H, J = 7.2)

Hz), 7.87 - 7.69 (m, 3H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 3.99 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 2.99 (s, 2H). LC-MS: m/z 493.2

[0527] 다음 화합물을 또한 실시예 16를 통해 제조하였다.

[0528] 화합물 55 (출발 물질로서 2-메틸피리딘을 사용하여)

[0529] N-(4-(3-히드록시-3-(피리딘-2-일메틸)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (55)

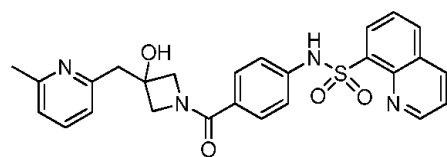


[0530]

[0531] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.53 (bs, 1H), 9.12-.911 (m, 1H), 8.47 (dd, 2H, $J=8\text{Hz}$ & $J=7.2\text{Hz}$), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.32-7.10 (m, 6H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.98 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.74-3.72 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.02 (s, 2H). LC-MS: m/z 475.2

[0532] 화합물 56 (출발 물질로서 2,6-디메틸피리딘을 사용하여)

[0533] N-(4-(3-히드록시-3-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아제티딘-1-카르보닐)페닐)퀴놀린-8-설폰아미드 (56)



[0534]

[0535] ^1H NMR (CDCl $_3$): δ 9.14-9.13 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35-8.27 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.62-7.51 (m, 3H), 8.4 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05-6.94 (m, 5H), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H). LC-MS: m/z 489.2.

[0536] 몇가지 구체예의 다양한 양상을 기술하였지만, 본업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 다양한 변경, 변조 및 개량이 쉽게 일어남이 이해되어야만 한다. 그러한 변경, 변조 및 개량은 본 개시물의 일부로서 의도되고, 본발명의 사상 및 범위 이내로서 의도된다. 따라서, 상기 설명 및 도면은 단지 예시를 위한 것이다.