(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0063948
(43) 공개일자 2017년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7012230
(22) 출원일자(국제) 2015년10월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2015/052943
(87) 국제공개번호 WO 2016/055790
국제공개일자 2016년04월14일
(30) 우선권주장
1417832.1 2014년10월08일 영국(GB)
1512279.9 2015년07월14일 영국(GB)

(71) 출원인
레드엑스 파마 피엘씨
영국, 에스케이 10 4티쥐, 첼셔, 앨더리 에지, 앨더리 파크, 메러사이드, 블록 33에프
(72) 발명자
브함라 인데르
영국 에스케이10 4티에프 체셔 앨더리 에지 앨더리 파크 메러사이드 바이오허브 세컨드 플로어 레드엑스 파마 피엘씨 내
매시슨 마이클
영국 에스케이10 4티에프 체셔 앨더리 에지 앨더리 파크 메러사이드 바이오허브 세컨드 플로어 레드엑스 파마 피엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **WNT 신호전달 경로의 저해제로서 N-피리디닐 아세트아미드 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 화합물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 Wnt 신호전달 경로의 저해제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 Porcupine (Porcn)의 저해제에 대한 것이다. 또한, 본 발명은 화합물의 제조 방법 및 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 Wnt 신호전달 경로에 의해 매개되는 병태의 치료, 예를 들어, 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병의 치료; 또는 항암 치료 효과를 강화하는데 이용될 수 있다.

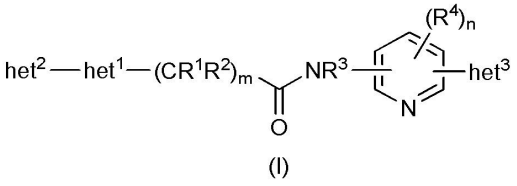
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
도노휴 크레이그
영국 에스케이10 4티에프 체셔 앨더리 에지 앨더리 파크 메러사이드 바이오허브 세컨드 플로어 레드엑스 파마 피엘씨 내
테스타르 리차드
영국 에스케이10 4티에프 체셔 앨더리 에지 앨더리 파크 메러사이드 바이오허브 세컨드 플로어 레드엑스 파마 피엘씨 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물:



(I)

상기 식에서,

het^1은, 5원성 고리와 N, O 또는 S로부터 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는, 8 또는 9원성 이환식 헤테로사이클릭 고리 시스템이며, 여기서 8 또는 9원성 이환식 헤테로사이클릭 고리 시스템은 비치환 또는 치환되며, 치환되는 경우 상기 고리 시스템은 각각 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-CN$, $-SO_2R^{A2}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

het^2는 치환 또는 비치환될 수 있는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리이며, 치환되는 경우 상기 고리는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

het^3는 치환 또는 비치환될 수 있는 6원성 헤테로사이클릭 고리이며, 치환되는 경우 상기 고리는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A3}$, $-NR^{A3}R^{B3}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^3는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^4는 각각 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, $-OR^{A4}$, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-SO_2R^{A4}$, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 할로사이클로알킬로부터 선택되고;

m은 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

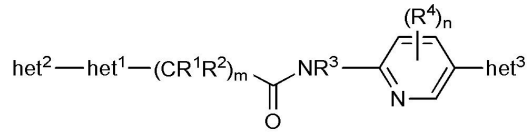
n은 0, 1 또는 2로부터 선택되고; 및

R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3}, R^{B3}, R^{A4} 및 R^{B4}는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬로부터 선택됨.

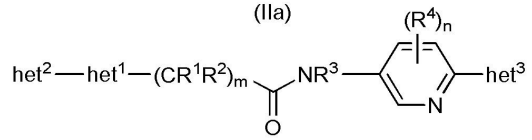
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물이 식 (IIa) 또는 (IIb)에 따른 화합물인, 화합물:



(IIa)



(IIb)

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

het^2가, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사진, 다이옥신, 다이옥산, 티아진, 옥사티안 및 다이티안으로부터 선택되는 고리인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

het^3가, 질소 원자를 하나 이상 포함하는 치환 또는 비치환된, 방향족의 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

het^3가, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피페라진, 다이옥신, 다이옥산, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택되는 고리인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제항 중 어느 한 항에 있어서,

het^1이, 5원성 고리와 N, O 또는 S로부터 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는, 치환 또는 비치환된 C_{8-9} 이환식 헤테로아릴 기인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

het^1이, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1과 R^2가 각각 독립적으로 H, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-OCF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-NH_2$, $-NHMe$ 및 $-NMe_2$로부터 선택될 수 있는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3가 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 각각 독립적으로 H, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-OCF_3$, -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe 및 $-NMe_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

m이 1인, 화합물.

청구항 12

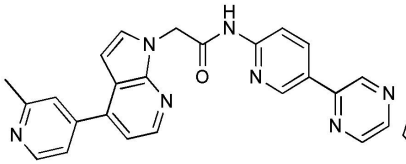
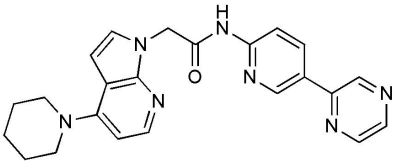
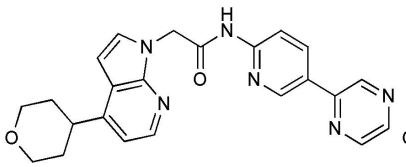
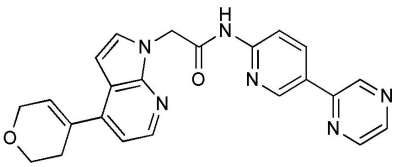
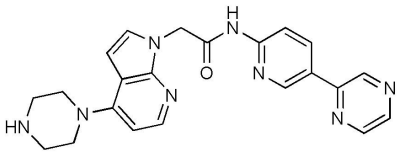
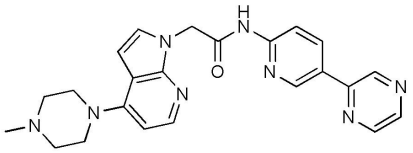
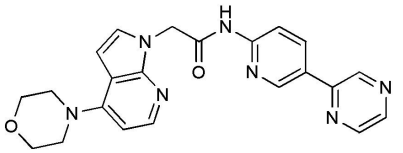
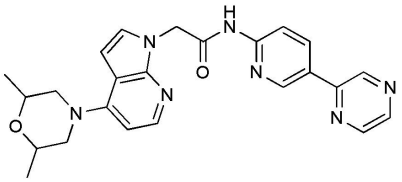
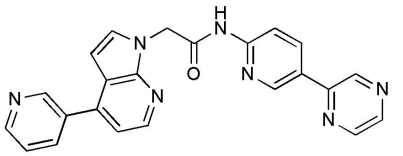
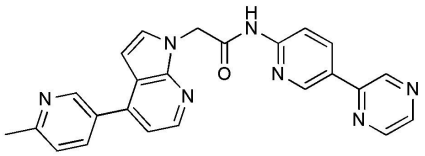
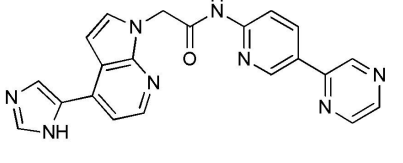
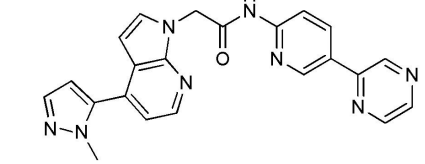
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

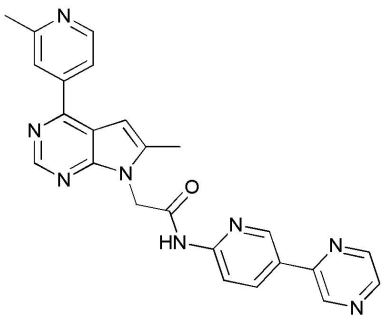
n이 0인, 화합물.

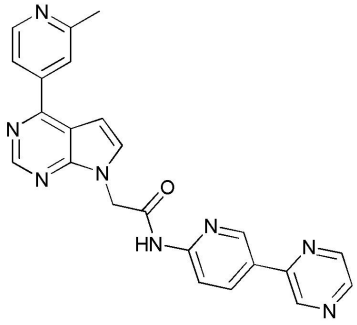
청구항 13

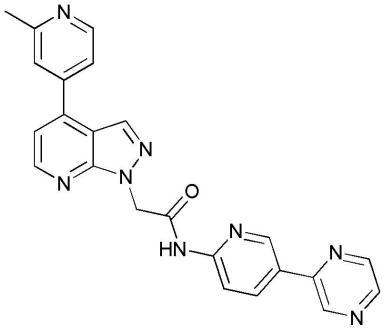
제1항에 있어서,

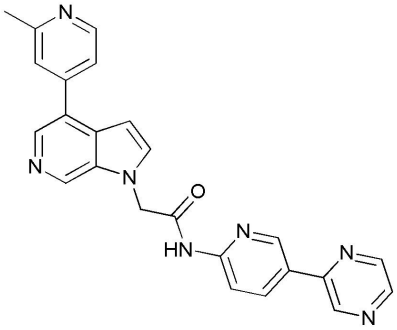
상기 화합물이 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물:

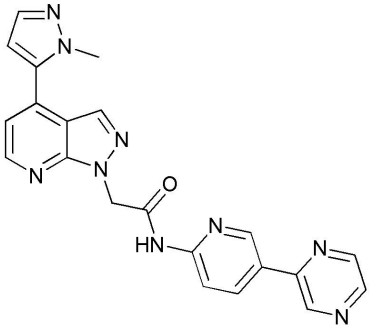













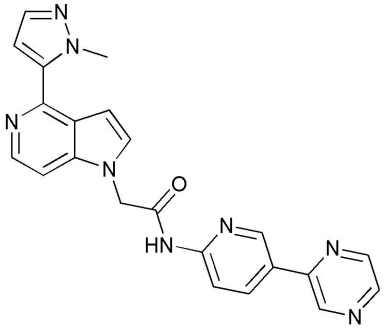


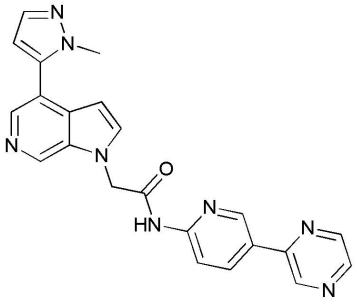


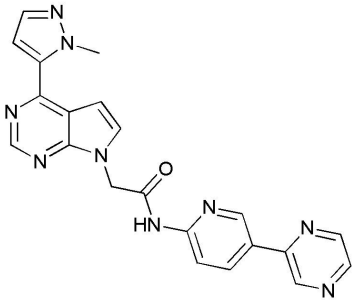


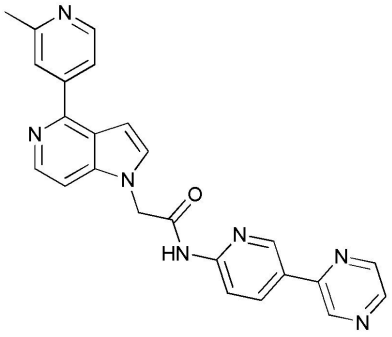


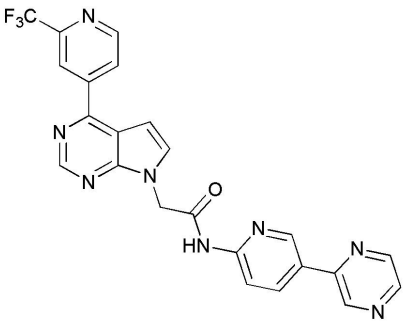


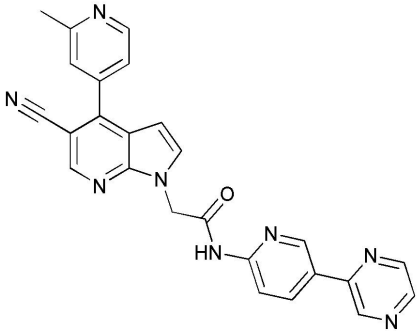


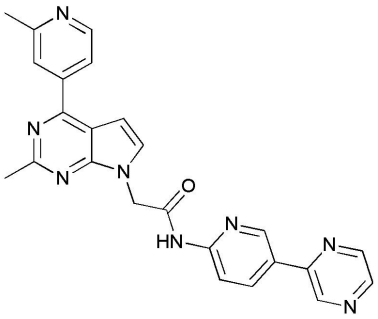


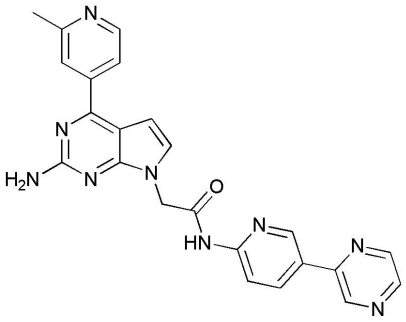


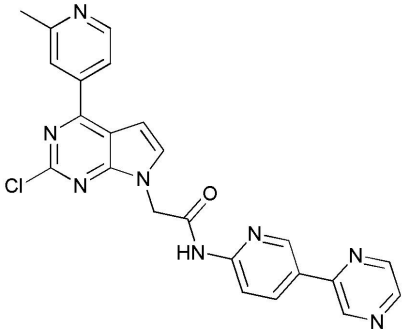


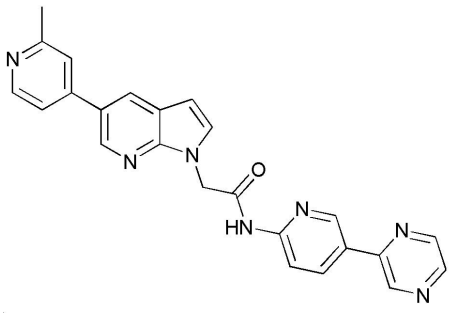


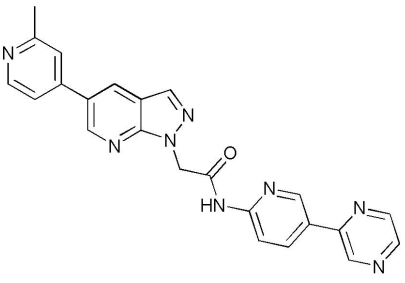


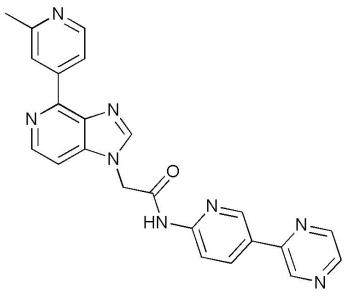


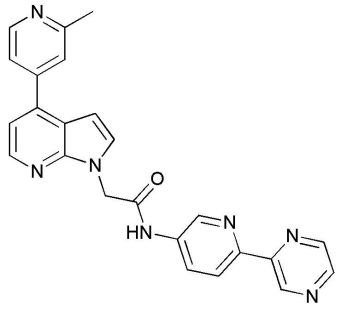


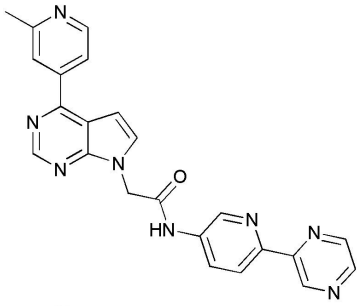


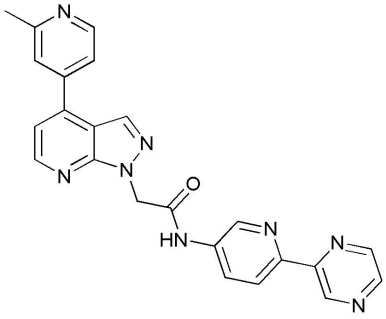


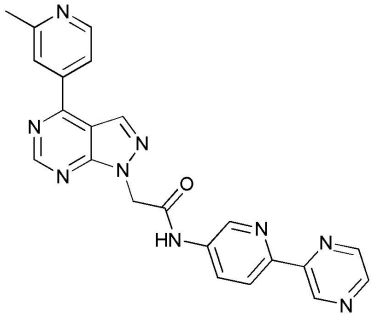


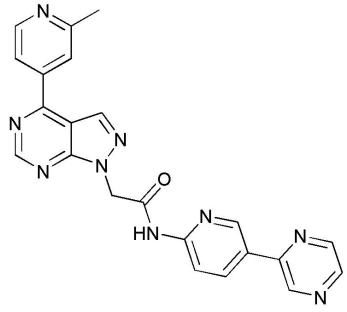


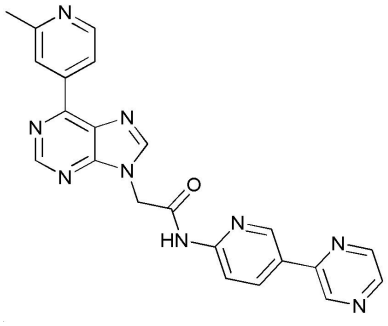


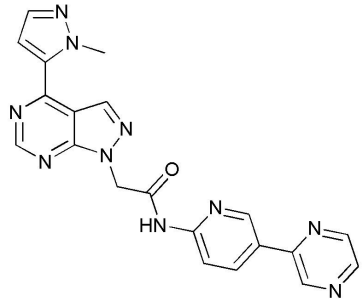


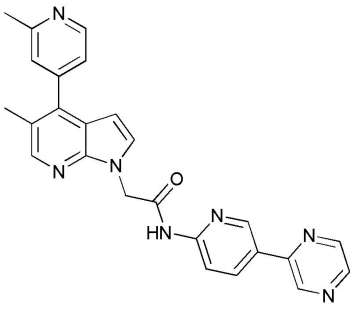


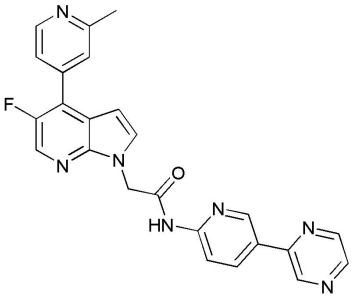


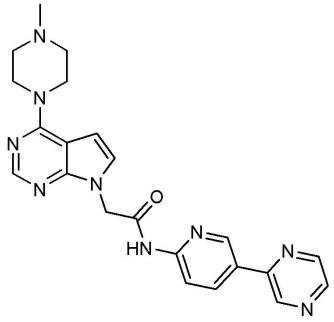


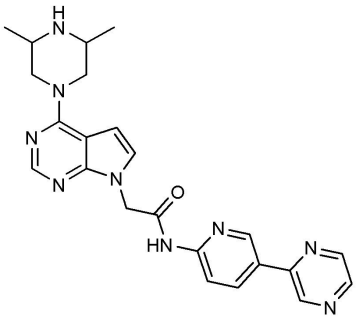


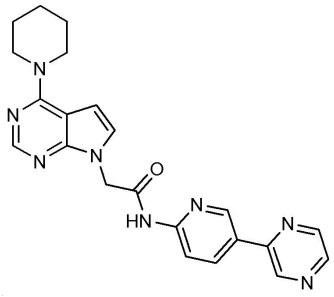












청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

의약제로서 사용하기 위한 것인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 Wnt 신호전달을 조절하는데 사용하기 위한 것인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

Porcn의 저해에 의해 조절될 수 있는 병태의 치료에 사용하기 위한 것인, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

Porcn의 저해에 의해 치료가능한 상기 병태가 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병으로부터 선택될 수 있는, 화합물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

상기 병태가 식도 편평상피암, 위암, 교모세포종, 성상세포종, 망막모세포종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 횡

문근육종, 윌름 종양, 기저 세포 암종, 비-소 세포성 폐암, 뇌 종양, 호르몬 불응성 전립선암, 전립선암, 전이성 유방암, 유방암, 전이성 췌장암, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 두경부 편평 세포암 및 두경부암으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서,

상기 병태가 피부 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 간 섬유증, 단백뇨, 신장 이식편 거부 반응, 골관절염, 파킨슨병, 낭포 황반 부종, 포도막염성 낭포 황반 부종, 망막병증, 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병으로부터 선택되는 병태의 치료에 사용하기 위한 것인, 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 병태가 식도 편평상피암, 위암, 교모세포종, 성상세포종, 망막모세포종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 횡문근육종, 윌름 종양, 기저 세포 암종, 비-소 세포성 폐암, 뇌 종양, 호르몬 불응성 전립선암, 전립선암, 전이성 유방암, 유방암, 전이성 췌장암, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 두경부 편평 세포암 및 두경부암으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 병태가 피부 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 간 섬유증, 단백뇨, 신장 이식편 거부 반응, 골관절염, 파킨슨병, 낭포 황반 부종, 포도막염성 낭포 황반 부종, 망막병증, 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병의 치료 방법으로서,

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료가 필요한 환자에게 치료학적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 병태가 식도 편평상피암, 위암, 교모세포종, 성상세포종; 망막모세포종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 횡문근육종, 윌름 종양, 기저 세포 암종, 비-소 세포성 폐암, 뇌 종양, 호르몬 불응성 전립선암, 전립선암, 전이성 유방암, 유방암, 전이성 췌장암, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 두경부 편평 세포암 및 두경부암으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 병태가 피부 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 간 섬유증, 단백뇨, 신장 이식편 거부 반응, 골관절염, 파킨슨병, 낭포 황반 부종, 포도막염성 낭포 황반 부종, 망막병증, 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 26

Porcn에 의해 조절되는 병태를 치료하는 약제의 제조에 있어 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 27

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 부가적인 약제학적 활성 물질을 포함하는 조합 산물 (combination product)인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화합물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, Wnt 신호전달 경로의 저해제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 Porcupine (Porcn) 저해제에 대한 것이다. 또한, 본 발명은 화합물의 제조 방법 및 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 발명의 화합물은 Wnt 신호전달 경로에 의해 매개되는 병태, 예를 들어, porcupine의 저해에 의해 치료될 수 있는 분비형 Wnt 리간드 매개 질환의 치료; 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병의 치료; 또는 항암 치료 효과의 강화에 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0003] *Wnt* 유전자들은 분비형 성장인자들로 구성된 고도로 보존된 거대 패밀리를 코딩한다. 정상적인 발생 과정에서, *Wnt* 패밀리에 속하는 유전자들의 전사는 일시적이고 공간적으로 엄격하게 조절된다. 지금까지, Wnt 단백질 19종이 인간에서 발견되었다. Wnt 단백질 모두 38 kDa 내지 43 kDa의 시스테인-풍부 당단백질이다. Wnt는 발생, 세포 운명 결정, 이동, 증식 및 사멸과 관련하여 다양한 역할을 수행한다. 이런 역할로는 제브라피쉬 및 제노푸스에서 체축 형성, 초파리 및 마우스 뇌 발생에서 날개와 눈의 발생 등이 있다 (Parr, et al. (1994) Curr. Opinion Genetics & Devel. 4:523-528, McMahon AP, Bradley A (1990) Cell 62: 1073-1085). 성체에서, Wnt의 역할은, 다양한 암에서 비정상적인 신호전달과 연루되어 있어, 조직의 항상성 유지와 연관되어 있는 것으로 여겨진다.

[0004] Wnt-매개 신호전달은 7회-막관통형 수용체인 frizzled (Fzd) 단백질에 대한 Wnt 리간드의 결합을 통해 이루어진다. 이들 수용체는 Wnt 결합 도메인으로서 사용되는 N-말단 시스테인 풍부 도메인 (CRD)을 가지고 있다. 결합은 저밀도-지단백질 수용체-관련 단백질 5 및 6 (Lrp5 및 Lrp6)에 의해 안정화된다 (He, et al. (2004) Dev Apr;131(8):1663-77). Wnt에 의한 Fizzled 라이게이션 (ligation)은 "표준 (canonical) β-카테닌 경로", "비-표준" 평면 세포 극성 (PCP, planar cell polarity) 및 칼슘 경로 등의 3가지 이상의 신호전달 경로들을 활성화하는 것으로 알려져 있다. Wnt 신호전달은 또한 Ror2, 분비형 길항제, 예를 들어 WIF-1 등의 얼터너티브 수용체 (Hsieh, et al. (1999) Nature Apr 1;398(6726):431-6) 및 얼터너티브 Wnt 수용체, 예를 들어 Dickkopf (DKK)에 의해 조절된다 (Niehrs C (2006) Oncogene Dec 4;25(57):7469-81).

[0005] β-카테닌은, 비활성화되면, "파괴 복합체 (destruction complex)"라고 하는 수종의 단백질의 응집 형성에 의해 빠르게 턴-오버 (turn-over)된다. 이 복합체는 Axin, APC (adenomatous polyposis coli), 카제인 키나제 (CK)-1a 및 글리코겐 신타제 키나제 (GSK)-3β로 구성된다 (Hamada, et al. (1999) Science 12; 283(5408):1739-42). 이 상태에서, β-카테닌은 아미노 말단의 세린-트레오닌에서 인산화되어, 유비퀴틴화를 유도한다 (Behrens, et al. (1998) Science 280: 596-599). Wnt 활성화의 표준 경로에서는, Wnt-라이게이션된 Fzd가 세포질 Dvl (Dishevelled)에 결합하여, 이를 활성화한다 (Chen, et al. (2003) Science 301:1391-94). Wnt-라이게이션된 Lrp5와 Lrp6는 세포질 Axin에 직접 결합하여, 파괴 복합체의 안정화제로서의 그 기능을 저해한다 (Zeng, et al. (2008) Dev. 135, 367-375). 이러한 결합은 파괴 복합체의 탈안정화와 β-카테닌의 세포질내 축적을 야기한다. 안정화와 β-카테닌의 축적은 핵 전위를 야기하게 되며, 핵에서 고 이동성 그룹에 속하는 전사 인자인 T 세포 인자/림포이드 인핸서 인자 (TCF/LEF)와 복합체를 형성하여, Cyclin D1, p21 및 cMyc와 같은 타

겟 유전자의 전사를 촉진하게 된다.

[0006] β-카테닌 유전자 CTNNb1에서의 발암성 돌연변이는 APC에 의한 타겟화된 분해가 필수적인 특정 세린 및 트레오닌과 주변 잔기들에만 영향을 미친다 (Hart, et al. (1999) *Curr. Biol. 9:207-210*). 이러한 상호작용은 특히 결장직장암에서 명확하게 드러나는데, 이들 종양들 대부분에서 APC 돌연변이가 존재하며, 그렇지 않은 경우에도 상당한 비율에서 CTNNb1 돌연변이가 나타났다 (Iwao, et al. (1998) *Cancer Res March 1, 1998 58; 1021*).

[0007] 최근 많은 연구들에서 β-카테닌 또는 그외 하위 Wnt 경로 단백질을 타겟팅하는 화합물들에 대한 조사가 이루어지고 있다. 최근 연구에 따르면, 세포 표면에서 Wnt-Wnt 수용체 상호작용을 조절하는 것이 세포의 발암성을 줄이는데 효과적인 것으로 시사되었다. 이는 Wnt 리간드 과발현에 의해 유발된 종양형성성 (tumourgenicity)에 대한 시스템에서 입증된 바 있으며 (Liu, et al. (2013) PNAS 10;110(50):20224-9), 이 경우 Wnt 발현은 하위 경로의 활성화에 의해 유도된다 (Vincan et al., Differentiation 2005; 73: 142-153). Vincan 등은, 비-기능성 Frd7 수용체를, Wnt 경로 활성화를 유도하는 동형접합성 APC 돌연변이를 가진 SK-CO-1 세포주에 형질감염시켰다. 이 세포는 이종이식 모델에서 모 세포와 비교해 형태 변형과 종양-형성능 저하를 나타내었다. 이 결과는, Wnt 리간드-매개 신호전달 조절이 하위 Wnt 경로 돌연변이를 가진 악성 종양에서도 유익한 효과를 발휘할 수 있다는 것을, 시사해준다.

[0008] 본 발명은 Wnt-매개 신호전달을 저해하는 것을 제안한다. 이는 종양을 주변 조직에서의 파라크린 (paracrine) 신호전달과 암 세포에서의 오토크린 및 파라크린을 포함한다.

[0009] Wnt 단백질은 효과적인 단백질 운송 (trafficking) 및 분비에 필수적이기 위해 몇가지 돌연변이 실험들에서 입증된 번역 후 수정을 겪게 된다 (Tang, et al. (2012) *Dev. Biol 364, 32-41,* Takada, R. et al (2006) *Dev. Cell* ***11****, 791-801*). Wnt 단백질의 팔미토일화가 몇몇 보존된 아미노산들 (C77, S209)에서 이루어지는데, 소포체 내에서 porcupine, O-아세틸트랜스퍼라제에 의해 수행된다. porcupine에서의 돌연변이는 Wnt 경로의 신호전달 손상을 통해 국소 진피형성 저하증 (focal dermal hypoplasia) 등의 발달 장애의 원인이 되는 것으로 알려져 있다 (Grzeschik, et al. (2007) Nat. Genet, *39 pp.833-835*). porcupine의 Wnt 리간드 신호전달 의존성과, Wnt 경로의 신호전달을 암과 연결시키는 많은 증거들로 인해, porcupine를 잠재적인 항암 타겟으로서 인지하게 되었다.

[0010] US 2014/0038922는 Wnt 신호전달 경로를 저해하는 화합물과 Wnt 신호전달-관련 질환의 치료에 있어서의 이들 화합물의 용도를 개시하고 있다. 마찬가지로, WO 2012/003189 및 WO 2010/101849 역시 Wnt 신호전달 경로를 조절하기 위한 화합물과 방법을 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 대안적인 또는 개선된 Wnt 신호전달 모듈레이터를 제공하는 것이다. 예를 들어, 본 발명의 목적은 대안적인 또는 개선된 Wnt 신호전달 저해제, 선택적으로 porcupine의 저해제를 제공하는 것이다.

[0012] 또한, 본 발명의 소정의 구현예들에서의 목적은 Wnt 매개 질환, 예를 들어 porcupine의 저해에 의해 치료될 수 있는 분비형 Wnt 리간드 매개 질환; 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병의 치료; 또는 항암 치료 효능을 강화하는데 사용하기 위한 새로운 화합물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 소정의 구현예들에서의 목적은 새로운 암 치료제를 제공하는 것이다. 특히, 본 발명의 소정의 구현예들에서의 목적은 기존 치료제와 상응하는 활성을 가진 화합물을 제공하는 것이며, 이상적으로는 활성이 더 우수한 화합물을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 소정의 구현예들은 선행 기술에 따른 화합물 및 기존 치료제와 비교해 개선된 용해성을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명의 특정 화합물의 경우 기존의 화합물 보다 우수한 활성 및 용해성을 제공하다는 점에서 매우 매력적이다.

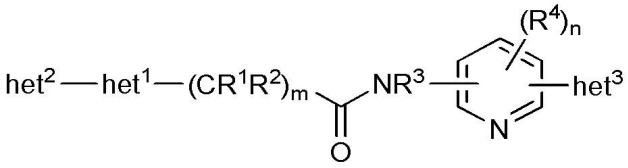
[0014] 본 발명의 소정의 구현예들에서의 목적은 선행 기술에 따른 화합물 및 기존 치료제와 비교해 세포독성이 저하된 화합물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 소정의 구현예들에서의 또 다른 목적은 간편한 약동학 프로파일과 투여 후 적절한 작용 지속 기간을 가진 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 소정의 구현예에 따른 추가적인 목적은 흡수된 후 약물의 대사처리된 단편 또는 단편들이 GRAS (전반적으로 안전한 것으로 인정됨)인 화합물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 소정의 구현예들은 상기한 목적들을 일부 또는 모두 충족시킨다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명은 식 (I)의 화합물을 제공한다:



(I)

[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] het^1은, 5원성 고리와 N, O 또는 S로부터 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는, 8 또는 9원성 이환식 헤테로사이클릭 고리 시스템이며, 이 8 또는 9원성 이환식 헤테로사이클릭 고리 시스템은 비치환 또는 치환되며, 치환되는 경우, 고리 시스템은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, -CN, $-SO_2R^{A2}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

[0021] het^2는 비치환 또는 치환될 수 있는 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리이고, 치환되는 경우, 이 고리는 각각 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, -CN, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

[0022] het^3는 비치환 또는 치환될 수 있는 6원성 헤테로사이클릭 고리이며, 치환되는 경우 이 고리는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, -CN, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

[0023] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A3}$, $-NR^{A3}R^{B3}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0024] R^3는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0025] R^4는 각각 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^{A4}$, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-SO_2R^{A4}$, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 할로사이클로알킬로부터 선택되고;

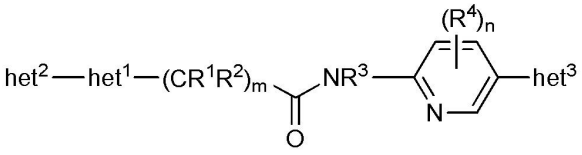
[0026] m은 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

[0027] n은 0, 1 또는 2로부터 선택되고; 및

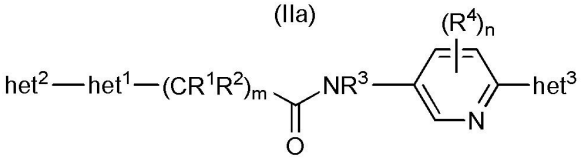
[0028] R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3}, R^{B3}, R^{A4} 및 R^{B4}는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬로부터 선택된다.

[0029] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 이에, 식 (I)의 화합물과 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0030] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IIa) 또는 (IIb)에 따른 화합물이다:



(IIa)



(IIb)

[0031]

[0032] het^2는, 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 5 또는 6원성 헤테로사이클릭 고리일 수 있다.

[0033] het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사진, 다이옥신, 다이옥산, 티아진, 옥사티안 및 다이티안으로부터 선택되는 고리일 수 있다.

[0034] 바람직하게는, het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로부터 선택될 수 있다.

[0035] 선택적으로, het^2는 치환 또는 비치환된 피리딘이다.

[0036] het^2는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, -CN 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 바람직하게는, het^2는 할로, C_{1-4} 알킬, $-OR^{A1}$ 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되거나 또는 비치환될 수 있으며, 이때 R^{A1}은 H, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0037] 바람직한 구현예에서, het^2는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, -CN 및 $-OCF_3$로부터 선택되는 기 1 또는 2개로 치환되거나 또는 비치환된다. 특히 바람직한 구현예에서, het^2는 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 기 1 또는 2개로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0038] 바람직하게는, het^2는 기 1 또는 2개로 치환되거나 또는 비치환된다. 더 바람직하게는, het^2는 기 1개로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0039] het^2는 비치환된 피리딘, 비치환된 피라졸, 비치환된 테트라하이드로피란, 비치환된 다이하이드로피란, 비치환된 피페리딘, 비치환된 피페라진 및 비치환된 모르폴린, 메틸피리딘, 다이메틸피리딘, 에틸피리딘, iso-프로필피리딘, tert-부틸피리딘, 트리플루오로메틸피리딘, 메톡시피리딘, 에톡시피리딘, 아미노피리딘, N-메틸-아미노피리딘, N,N-다이메틸-아미노피리딘, 니트로피리딘, 시아노피리딘, 메틸테트라하이드로피란, 다이메틸테트라하이드로피란, 에틸테트라하이드로피란, iso-프로필테트라하이드로피란, tert-부틸테트라하이드로피란, 트리플루오로메틸테트라하이드로피란, 메톡시테트라하이드로피란, 에톡시테트라하이드로피란, 아미노테트라하이드로피란, N-메틸-아미노테트라하이드로피란, N,N-다이메틸-아미노테트라하이드로피란, 니트로테트라하이드로피란, 시아노테트라하이드로피란, 메틸다이하이드로피란, 다이메틸다이하이드로피란, 에틸다이하이드로피란, iso-프로필다이하이드로피란, tert-부틸다이하이드로피란, 트리플루오로메틸다이하이드로피란, 메톡시다이하이드로피란, 에톡시다이하이드로피란, 아미노다이하이드로피란, N-메틸-아미노다이하이드로피란, N,N-다이메틸-아미노다이하이드로피란, 니트로다이하이드로피란, 시아노다이하이드로피란, 메틸피페리딘, 다이메틸피페리딘, 에틸피페리딘, iso-프로필피페리딘, tert-부틸피페리딘, 트리플루오로메틸피페리딘, 메톡시피페리딘, 에톡시피페리딘, 아미노피페리딘, N-메틸-아미노피페리딘, N,N-다이메틸-아미노피페리딘, 니트로피페리딘, 시아노피페리딘, 메틸피페라진, 다이메틸피페라진, 에틸피페라진, iso-프로필피페라진, tert-부틸피페라진, 트리플루오로메틸피페라진, 메톡시피페라진, 에톡시피페라진, 아미노피페라진, N-메틸-아미노피페라진, N,N-다이메틸-아미노피페라진, 니트로피페라진, 시아노피페라진, 메틸모르폴린, 다이메틸모르폴린, 에틸모르폴린, iso-프로필모르폴린, tert-부틸모르폴

린, 트리플루오로메틸모르폴린, 메톡시모르폴린, 에톡시모르폴린, 아미노모르폴린, N-메틸-아미노모르린, N,N-다이메틸-아미노모르폴린, 니트로모르폴린,시아노모르폴린, 메틸피라졸, 다이메틸피라졸, 에틸피라졸, iso-프로필피라졸, tert-부틸피라졸, 트리플루오로메틸피라졸, 메톡시피라졸, 에톡시피라졸, 아미노피라졸, N-메틸-아미노피라졸, N,N-다이메틸-아미노피라졸, 니트로피라졸 또는 시아노피라졸일 수 있다.

[0040] het^3는, 하나 이상의 질소를 포함하는 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리로 표시될 수 있다. 바람직하게는, 고리는 방향족이거나 또는 포화된다. 선택적으로, het^3는 피리딘이 아니다.

[0041] het^3는, 2개의 이종원자를 포함하는 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리일 수 있으며, 바람직하게는, 이 고리는 방향족이거나 또는 포화된다. 바람직한 구현예에서, het^3는, 치환 또는 비치환되며; 2개의 질소 원자를 포함하는, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이며, 바람직하게는, 이 고리는 방향족이거나 또는 포화된다.

[0042] het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피페라진, 다이옥신, 다이옥산, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택되는 고리일 수 있다.

[0043] 바람직하게는, het^3는 피리미딘, 피라진, 피리다진 또는 피페라진으로부터 선택되는 고리일 수 있다.

[0044] 바람직하게는, het^3는 피리미딘, 피라진 또는 피리다진으로부터 선택되는 고리일 수 있다.

[0045] 선택적으로, het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택되는 고리이다. 바람직하게는, het^3는 치환 또는 비치환된 피라진으로부터 선택되는 고리이다.

[0046] het^3는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, -CN, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 바람직하게는, het^3는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$ 및 $-C(O)OR^{A1}$으부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개로 치환되거나 또는 비치환될 수 있으며, 여기서 R^{A1}은 H, 메틸, *tert*-부틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0047] 특히 바람직한 구현예에서, het^3는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-OCF_3$, -C(O)Me, -C(O)OMe, -C(O)Et 및 $-C(O)O^tBu$로부터 선택되는 기 1 또는 2개로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0048] 바람직하게는, het^3는 기 1 또는 2개로 치환되거나 또는 비치환된다. 더 바람직하게는, het^3는 기 1개로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0049] 일 구현예에서, het^2는, 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이고, het^3는, 치환 또는 비치환되며; 이종원자 2개를 포함하는, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이다.

[0050] 일 구현예에서, het^2는, 치환 또는 비치환된, 피리딘, 피라졸, 이미다졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사진, 다이옥신, 다이옥산, 티아진, 옥사티안 및 다이티안으로부터 선택되는 고리이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피페라진, 다이옥신, 다이옥산, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택되는 고리이다.

[0051] 바람직하게는, het^2는, 치환 또는 비치환된, 피리딘, 피라졸, 이미다졸, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로부터 선택되는 고리이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진 및 피페라진으로부터 선택되는 고리이다.

[0052] het^1은 5원성 고리와 N, O 또는 S로부터 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 치환 또는 비치환된 8

또는 9원성 이환식 헤테로아릴 기이다. het^1은 5원성 고리와 6원성 고리를 포함하는 치환 또는 비치환된 9원성 이환식 헤테로아릴 기이고, 이때 5원성 고리는 N 원자 1 또는 2개를 포함하고, 6원성 고리는 N 원자 1 또는 2개를 포함한다.

[0053] het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이다.

[0054] het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로피리딘, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기일 수 있다.

[0055] het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로피리딘, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이다.

[0056] het^1은, 치환 또는 비치환된, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 아자인다졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로피리딘, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기일 수 있다.

[0057] 선택적으로, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진로부터 선택되는 기일 수 있다.

[0058] 바람직하게는 het^1은 치환 또는 비치환된 피롤로피리미딘 또는 아자인돌이다. 바람직하게는, het^1은 치환 또는 비치환된 아자인돌이다.

[0059] het^1이 아자인돌인 경우, 아자인돌은 5-아자인돌, 6-아자인돌 또는 7-아자인돌, 바람직하게는 7-아자인돌일 수 있다.

[0060] het^1은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$ 및 -CN으로부터 선택되는 기 1, 2 또는 3개 (바람직하게는 1 또는 2개)로 치환되거나 비치환될 수 있다. het^1은 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-OCF_3$, -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$ 및 -CN으로부터 선택되는 기 1 또는 2개로 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직하게는, het^1은 메틸 기 1 또는 2개로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0061] 일 구현예에서, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 아자인돌, 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이며; het^3는, 치환 또는 비치환되며; 이종원자 2개를 포함하는, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이다.

[0062] 일 구현예에서, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 아자인돌, 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이고; het^3는 치환 또는 비치환되며 이종원자를 2개 포함하는, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이다.

[0063] 일 구현예에서, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 아자인돌, 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사진, 다이옥신, 다이옥산, 티아진, 옥사티안 및 다이티안으로부터

선택되는 고리이고; het^2는 치환 또는 비치환된 피리딘이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피페라진, 다이옥신, 다이옥산, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택되는 고리이다.

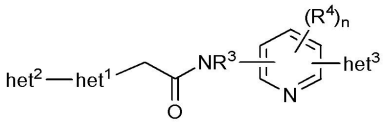
[0064] 일 구현예에서, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사진, 다이옥신, 다이옥산, 티아진, 옥사티안 및 다이티안으로부터 선택되는 고리이고; het^2는 치환 또는 비치환된 피리딘이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피페라진, 다이옥신, 다이옥산, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택되는 고리이다.

[0065] 선택적으로, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로부터 선택되는 고리이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진 및 피페라진으로부터 선택되는 고리이다.

[0066] 선택적으로, het^1은, 치환 또는 비치환된, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 아자인다졸, 퓨린, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 아자인돌 및 아자이소인돌로부터 선택되는 기이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로부터 선택되는 고리이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진 및 피페라진으로부터 선택되는 고리이다.

[0067] 일 구현예에서, m은 1 또는 2이다. 바람직한 구현예에서, m은 1이다.

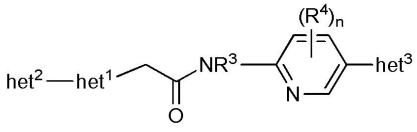
[0068] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (III)에 따른 화합물이다:



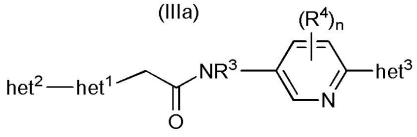
(III)

[0069]

[0070] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IIIa) 또는 (IIIb)에 따른 화합물이다:



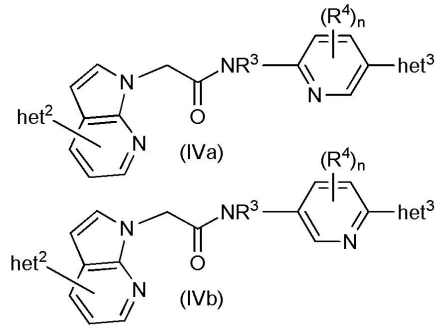
(IIIa)



(IIIb)

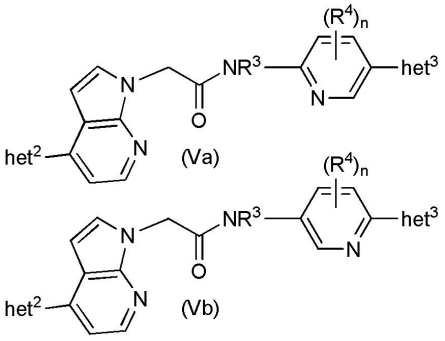
[0071]

[0072] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IVa) 또는 (IVb)에 따른 화합물이다:



[0073]

[0074] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (Va) 또는 (Vb)에 따른 화합물이다:



[0075]

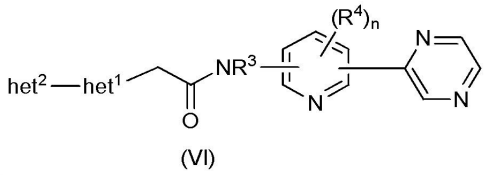
[0076] 일 구현예에서, het^1은 치환 또는 비치환된 아자인돌이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이고, het^3는, 2개의 이종원자를 포함하는 치환 또는 비치환된, 방향족, 포화 또는 불포화된 6원성 헤테로사이클릭 고리이다.

[0077] 일 구현예에서, het^1은 치환 또는 비치환된 아자인돌이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사진, 다이옥신, 다이옥산, 티아진, 옥사티안 및 다이티안으로부터 선택되는 고리이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피페라진, 다이옥신, 다이옥산, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택되는 고리이다.

[0078] 선택적으로, het^1은 치환 또는 비치환된 아자인돌이고; het^2는, 치환 또는 비치환된, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 테트라하이드로피란, 다이하이드로피란, 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로부터 선택되는 고리이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피미딘, 피라진, 피리다진 및 피페라진으로부터 선택되는 고리이다.

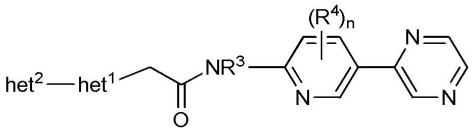
[0079] 바람직한 구현예에서, het^1은 비치환 또는 치환된 아자인돌이고; het^2는 치환 또는 비치환된 피리딘이고; het^3는, 치환 또는 비치환된, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택되는 고리이다.

[0080] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VI)에 따른 화합물이다:

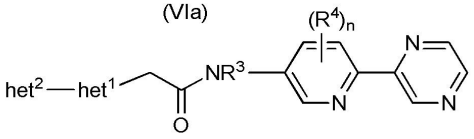


[0081]

[0082] 일 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIa) 또는 (VIb)에 따른 화합물이다:



(VIa)



(VIb)

[0083]

[0084] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{A3}$ 및 $-NR^{A3}R^{B3}$로부터 선택될 수 있다. R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-OCF_3$, -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe 및 $-NMe_2$로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R^1 및 R^2는 H이다.

[0085] 일 구현예에서, m은 1이고, R^1 및 R^2는 H이다. 다른 구현예에서, m은 2이고, R^1 및 R^2는 H이다. 다른 구현예에서, m은 1이고, R^1은 Me이고, R^2는 H이다.

[0086] R^3는 선택적으로 H 또는 메틸이다.

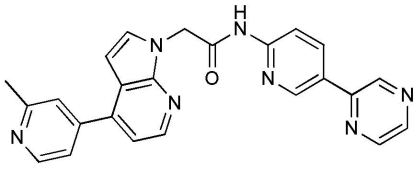
[0087] R^4는 각각 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^{A4}$ 및 $-NR^{A4}R^{B4}$로부터 선택된다. R^4는 각각 독립적으로 H, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-OCF_3$, -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe, 및 $-NMe_2$로부터 선택될 수 있다.

[0088] R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3}, R^{B3}, R^{A4} 및 R^{B4}는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸 및 $-OCF_3$로부터 선택된다.

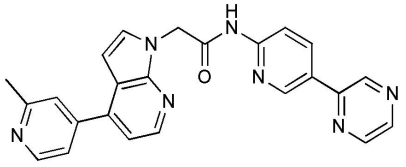
[0089] 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) 또는 (VIa)에 따른 화합물이다.

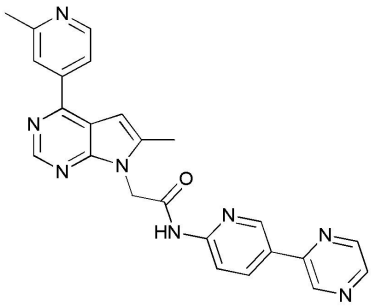
[0090] 바람직한 구현예에서, n은 0이다.

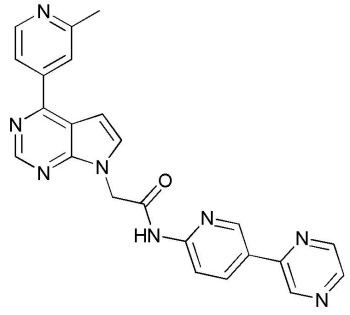
[0091] 본 발명에 따른 화합물은 하기 군으로부터 선택될 수 있다:

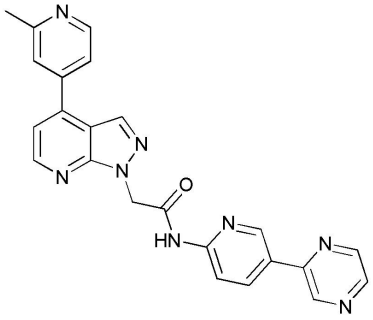
[0092] 

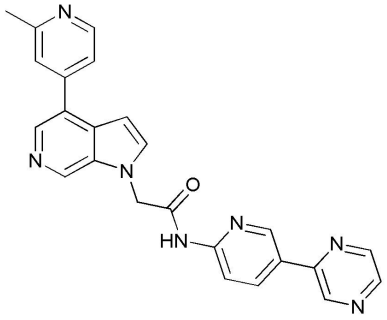
[0093] 본 발명에 따른 화합물은 또한 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



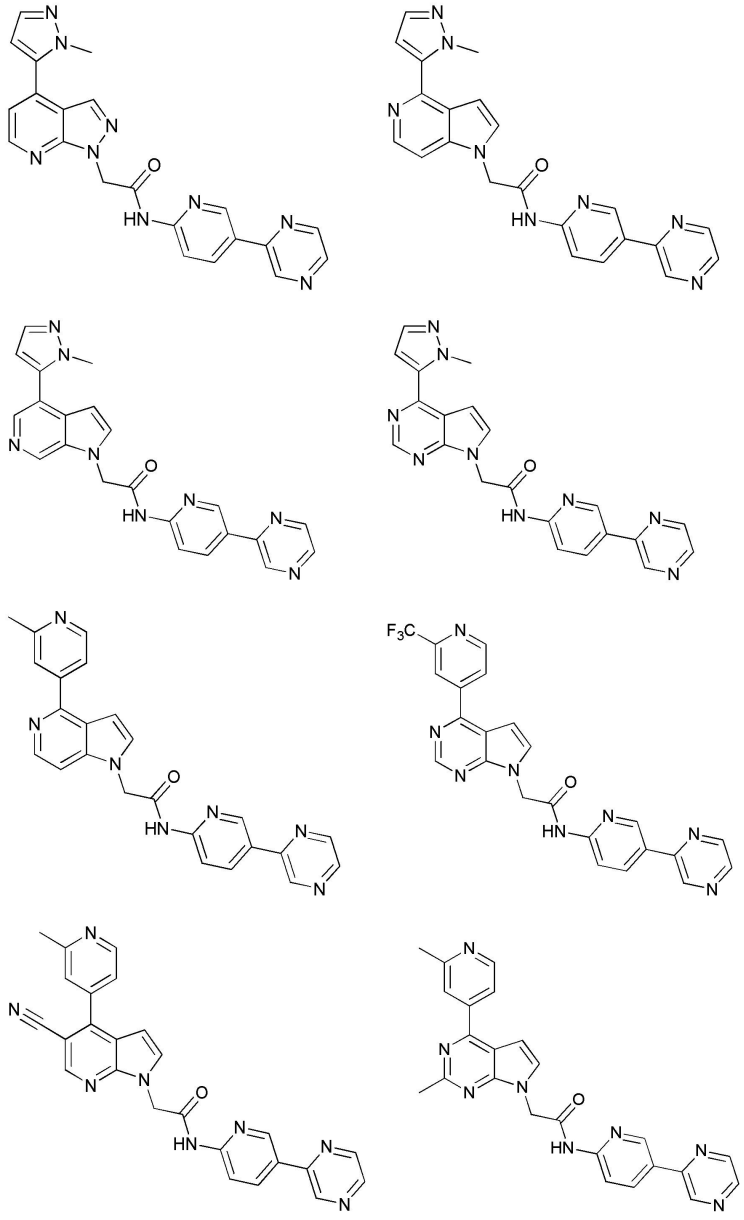




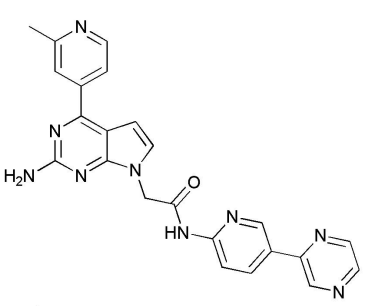


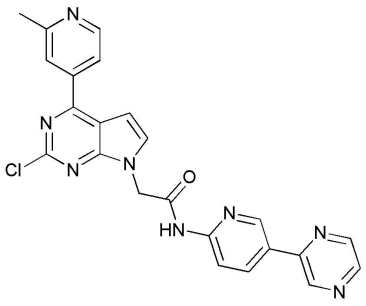


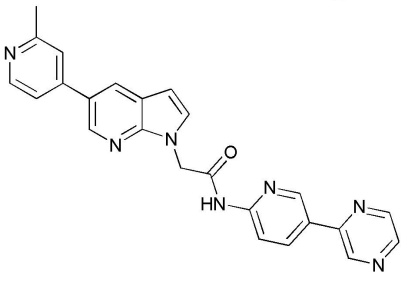
[0094]

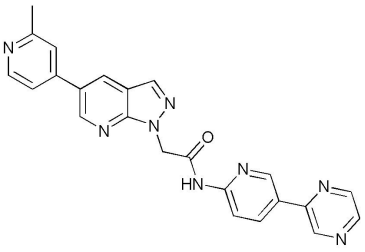
[0095] 

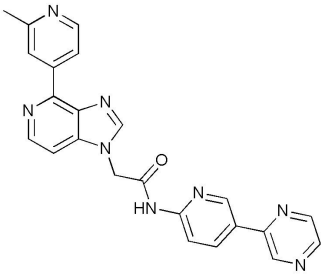
[0096]

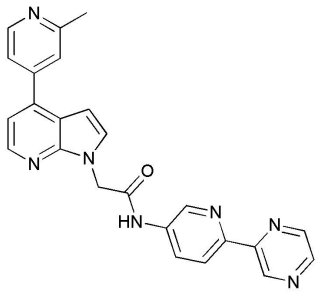


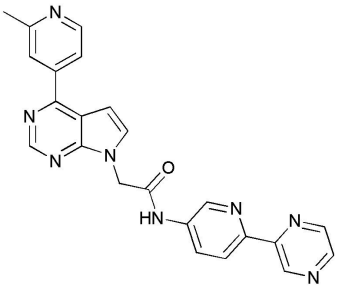


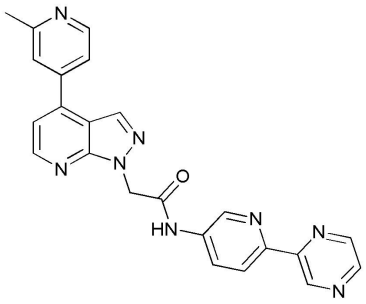


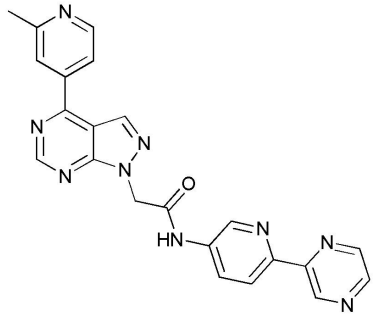
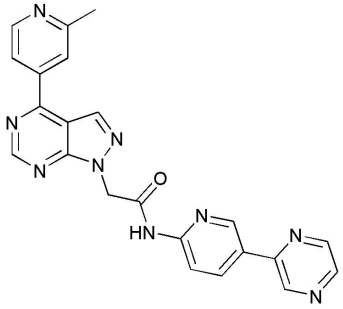
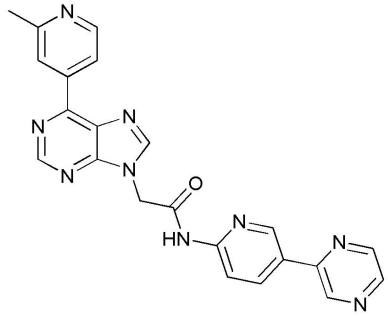
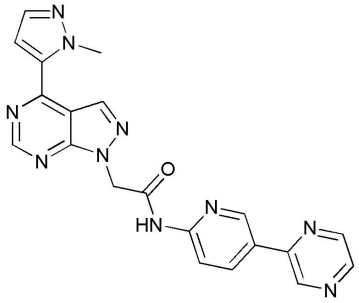
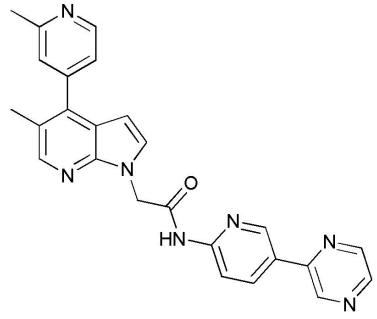
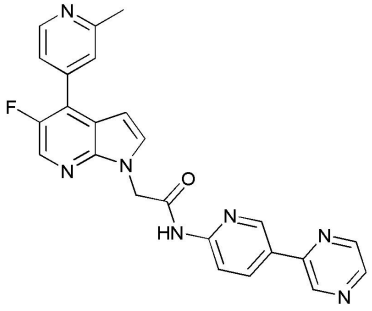




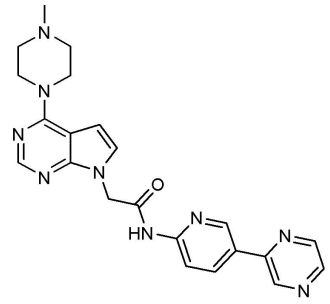
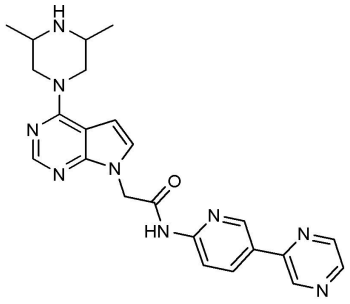




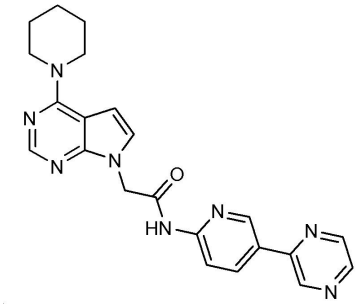


[0097]

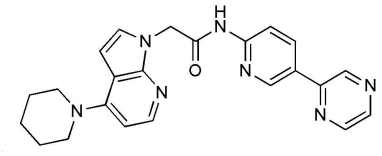



[0098]

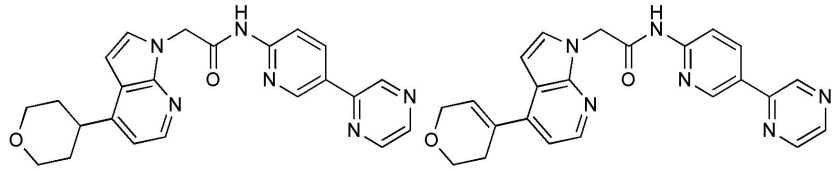


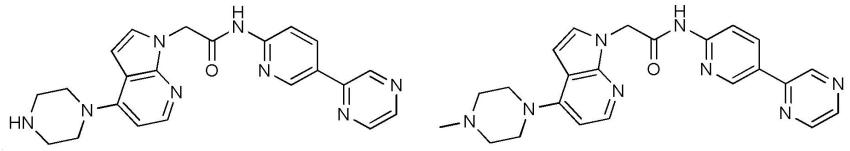
[0099]

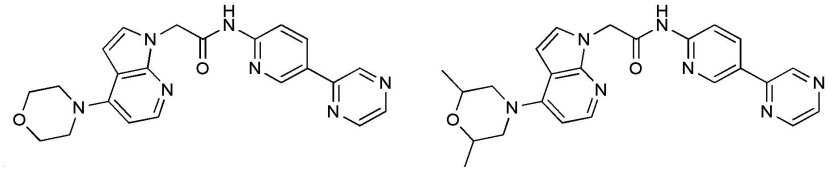
[0100] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

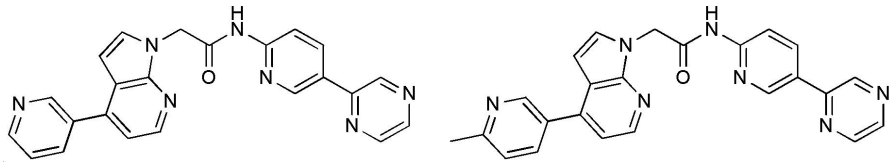


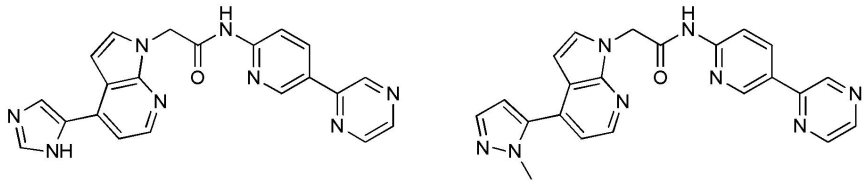
[0101]

[0102] 

[0103] 

[0104] 

[0105] 

[0106] 

[0107] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0108] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 제형을 제공한다.

[0109] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 부가적인 약제학적 활성 물질을 포함하는 조합 산물일 수 있다. 부가적인 약제학적 활성 물질은 후술된 항-종양제일 수 있다.

[0110] 다른 측면에서, Wnt 신호전달을 조절하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 선택적으로, Wnt 신호전달은 porcupine (Porcn)의 저해에 의해 조절된다. Wnt 신호전달의 조절은 종양 주위 조직에서의 파라크린 신호전달 저해와 암 세포에서의 오토크린 및 파라크린의 신호전달의 저해를 포함할 수 있다.

[0111] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물을 이용한 Porcn 저해에 의해 조절될 수 있는 병태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 식 (I)의 화합물은 Porcn의 저해에 의해 치료가능한 병태를 치료하는데 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0112] Porcn 저해는 Wnt 신호전달 증가와 관련된 여러가지 다수 질환들의 치료와 관련있다. 구현예에서, Wnt 신호전달의 조절 또는 Porcn의 저해에 의해 치료가능한 병태는 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병으로부터 선택될 수 있다. Wnt 신호전달의 조절 또는 Porcn의 저해에 의해 치료가능한 구체적인 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병은, 식도 편평상피암 (esophageal squamous cell carcinoma), 위암, 교모세포종, 성상세포종; 망막모세포종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 횡문근육종, 윌름 종양, 기저 세포 암종, 비-소 세포성 폐암, 뇌 종양, 호르몬 불응성 전립선암, 전립선암, 전이성 유방암, 유방암, 전이성 췌장암, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 두경부 편평 세포암 및 두경부 암으로부터 선택될 수 있다.

[0113] 또한, Porcn 저해는 다음과 같은 질환으로부터 선택되는 Wnt 리간드 분비의 저해에 의해 치료가능한 병태의 치료에 관한 것이다: 피부 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 간 섬유증, 단백뇨, 신장 이식편 거부반응, 골관절염, 파킨슨병, 낭포 황반 부종 (cystoid macular edema), 포도막염성 낭포 황반 부종 (uveitis

associated cystoid macular edema), 망막병증, 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증.

[0114] 본 발명은 전술한 병태의 치료 방법 및 전술한 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0115] 본 발명의 측면에서, 본 발명의 화합물은 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병으로부터 선택되는 병태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 구체적인 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병은, 식도 편평상피암, 위암, 교모세포종, 성상세포종; 망막모세포종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 횡문근육종, 윌름 종양, 기저 세포 암종, 비-소 세포성 폐암, 뇌 종양, 호르몬 불응성 전립선암, 전립선암, 전이성 유방암, 유방암, 전이성 췌장암, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 두경부 편평 세포암 및 두경부암으로부터 선택될 수 있다.

[0116] 또한, 본 발명의 화합물은 피부 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 간 섬유증, 단백뇨, 신장 이식편 거부 반응, 골관절염, 파킨슨병, 낭포 황반 부종, 포도막염성 낭포 황반 부종, 망막병증, 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증으로부터 선택되는 병태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0117] 본 발명의 다른 측면은, 본 발명의 화합물을 치료학적 양으로 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 Wnt 신호전달에 의해 조절되는 병태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 구현예는 Porcn에 의해 매개되는 병태의 치료 방법을 제공한다.

[0118] 치료 방법은 Wnt 신호전달 또는 Porcn의 조절에 의해 치료가능한 병태의 치료 방법일 수 있다. 이러한 병태들은 Porcn의 치료에 의해 치료가능한 병태와 관련하여 상기에 기술되어 있다.

[0119] 본 발명의 일 측면은, 본 발명의 화합물을 치료학적인 양으로 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병으로부터 선택되는 병태의 치료 방법을 제공한다. 본 치료 방법에 의해 치료될 수 있는 구체적인 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종 및 백혈병은 식도 편평상피암, 위암, 교모세포종, 성상세포종; 망막모세포종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 횡문근육종, 윌름 종양, 기저 세포 암종, 비-소 세포성 폐암, 뇌 종양, 호르몬 불응성 전립선암, 전립선암, 전이성 유방암, 유방암, 전이성 췌장암, 췌장암, 결장직장암, 자궁경부암, 두경부 편평 세포암 및 두경부암으로부터 선택될 수 있다.

[0120] 또한, 본 치료 방법은 피부 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 간 섬유증, 단백뇨, 신장 이식편 거부 반응, 골관절염, 파킨슨병, 낭포 황반 부종, 포도막염성 낭포 황반 부종, 망막병증, 당뇨병성 망막증 및 미숙아 망막증으로부터 선택되는 병태의 치료 방법일 수 있다.

[0121] 본 발명의 일 측면은, Porcn에 의해 조절되는 병태에 대한 치료용 약제의 제조에 있어 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 상기한 병태는 전술한 임의의 병태일 수 있다.

[0122] 비정상적인 Wnt 신호전달은 비-소 세포성 폐암 (NSCLC); 만성 림프성 백혈병 (CLL); 위암; 두경부 편평 세포암 (HNSCC); 결장직장암; 난소암; 기저 세포 암종 (BCC); 유방암; 방광암; 중피종 결장직장; 전립선암; 비-소 세포성 폐암; 폐암; 골육종; Frz 과다발현으로부터 선택되는 병태와 연관될 수 있으며; 암, 예를 들어, 전립선암; 결장직장암; 난소암; 위암; dishevelled 등의 Wnt 신호전달 경로 요소의 과발현; 전립선암; 유방암; 중피종; 경부암 (cervical); Frat-1 과발현; 췌장암; 식도암; 자궁경부암; 유방암; 및 위암; Axin 기능 상실 (LOF); 간세포성 암; 수모세포종; 위암; 결장직장암; 장 유암종 (intestinal carcinoid); 난소암; 폐 선암종; 자궁내막암; 간세포성; 간모세포종; 수모세포종; 췌장암; 갑상선 암; 전립선암; 흑색종; 모기질종; 윌름 종양; 췌장모세포종; 지방육종; 소아형 비인두 혈관섬유종; 데스모이드 (desmoid); 활막 육종; 흑색종; 백혈병; 다발성 골수종; 뇌암, 예를 들어, 신경교종, 성상세포종, 수막종, 신경초종, 뇌하수체 종양, 원시 신경외배엽 종양 (PNET), 수모세포종, 두개인두종, 송과체 부위 종양 및 비-암성 신경섬유종증으로부터 선택되는 병태와 관련될 수 있다.

[0123] 본 발명의 Wnt 길항제를 이용한 Wnt 신호전달의 저해는 백혈병과 같은 조혈 기능 부전 및 다양한 혈액 관련 암, 예를 들어, 급성, 만성, 림프성 및 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수증식성 장애로부터 유발되는 장애의 치료에 치료학적인 저해일 수 있다. 이러한 것으로는 골수종, 림프종 (예, 호지킨 및 비-호지킨), 만성 및 비-진행형 빈혈, 진행형 빈혈 및 증후성 혈액 세포 결핍증 (symptomatic blood cell deficiencies), 진성 적혈구 증가증, 본태성 또는 원발성 혈소판혈증, 특발성 골수섬유증, 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 맨틀 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로부터 유발되는 장애 등이 있다.

[0124] 비정상적인 Wnt 신호전달과 관련된 기타 장애로는, 비제한적으로, 골다공증, 골관절염, 다낭성 신장 질환, 당뇨병, 정신분열증, 혈관 질환, 심장 질환, 비-발암성 증식 질환 및 신경퇴행성 질환, 예를 들어 알츠하이머 질환 등이 있다.

[0125] 비정상적인 Wnt 신호전달은 뇌; 폐; 결장; 표피형 (epidermoid); 편평 세포; 방광; 위; 췌장; 유방; 두경부; 신장; 콩팥; 간; 난소; 전립선; 자궁; 식도; 고환; 부인과; 갑상선; 흑색종; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; MCL 카보시 육종으로부터 선택되는 암과 관련될 수 있다.

[0126] 비정상적인 Wnt 신호전달은 다발성 경화증; 류마티스 관절염; 전신 루푸스; 염증성 장 질환; 골관절염; 알츠하이머로부터 선택되는 염증성 질환과 관련될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0127] 이하 본 명세서에 사용된 용어들에 대한 정의를 기술한다. 본원에서 정의되지 않은 임의의 용어는 당해 기술 분야의 당업자들이 이해하는 바와 같은 통상적인 의미를 가진다.

[0128] 용어 "할로"는 주기율표에서 17족 할로겐족에 속하는 것을 지칭한다. 특히, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 이 용어는 불소 또는 염소를 지칭한다.

[0129] 용어 "C_{1-4} 알킬"은 탄소 원자 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하는 선형 또는 분지형의 탄화수소 쇄, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸 및 *n*-헥실을 지칭한다. 알킬렌 기는 이와 마찬가지로 선형 또는 분지형일 수 있으며, 분자의 나머지 부분과 2개의 결합 지점을 가질 수 있다. 아울러, 알킬렌 기는, 예를 들어, 본 단락에 열거된 알킬 기들 중 하나일 수 있다. 알킬 기 및 알킬렌 기는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 가능한 치환기들은 아래에서 기술된다. 알킬 기에 대한 치환기는 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드, OH, C_{1-6} 알콕시일 수 있다.

[0130] 용어 "C_{1-4} 알콕시"는 분자에 산소를 통해 알킬 기가 결합된 것을 의미한다. 이러한 것으로는, 알킬 부분이 선형 또는 분지형일 수 있으며, 탄소 원자를 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 포함할 수 있는 모이어티, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸 및 *n*-헥실 등이 있다. 따라서, 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *iso*-프로폭시, *n*-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, *n*-펜톡시 및 *n*-헥속시일 수 있다. 알콕시 기의 알킬 부분은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 가능한 치환기들은 아래에서 기술된다. 알킬 기에 대한 치환기는 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드, OH, C_{1-6} 알콕시일 수 있다.

[0131] 용어 "C_{1-4} 할로알킬"은 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 치환된 탄화수소 쇄를 지칭한다. 할로겐 원자는 탄화수소 쇄 상의 임의 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예컨대, 1-클로로메틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예로, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예로, 1-플루오로메틸 및 2-플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예로, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭할 수 있다.

[0132] 용어 "C_{2-6} 알케닐"은 하나 이상의 이중 결합과 탄소 원자 2, 3, 4, 5 또는 6개를 가진 분지형 또는 선형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 이중 결합(들)은 E 또는 Z 이성질체로서 존재할 수 있다. 이중 결합은 탄화수소 쇄의 모든 가능한 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, "C_{2-6} 알케닐"은 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타다이에닐, 헥세닐 및 헥사디에닐일 수 있다.

[0133] 용어 "C_{2-6} 알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합과 탄소 원자 2, 3, 4, 5 또는 6개를 가진 분지형 또는 선형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 삼중 결합은 탄화수소 쇄의 모든 가능한 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, "C_{2-6} 알키닐"은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐일 수 있다.

[0134] 용어 "C_{1-6} 헤테로알킬"은 탄소 원자 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개와, 쇄내 임의 탄소 사이에 또는 쇄 말단부에 위치된 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 이종원자를 포함하는, 선형 또는 분지형의 탄화수소 쇄를 지칭한다. 예를 들어, 탄화수소 쇄는 이종원자를 1개 또는 2개 포함할 수 있다. C_{1-6} 헤테로알킬은 탄소 또는 이종원자를

통해 분자의 나머지 부분과 연결될 수 있다. 예를 들어, "C_{1-6} 헤테로알킬"은 C_{1-6} *N*-알킬, C_{1-6} *N,N*-알킬 또는 C_{1-6} *O*-알킬일 수 있다.

[0135] 용어 "카보사이클릭"은 포화 또는 불포화된 탄소를 함유한 고리 시스템을 지칭한다. "카보사이클릭" 시스템은 모노사이클릭 또는 융합된 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있으며, 예를 들어, 이환식 또는 삼환식 시스템일 수 있다. "카보사이클릭" 모이어티는 3 내지 14개의 탄소 원자, 예를 들어, 3 내지 8개의 탄소 원자를 모노사이클릭 시스템으로 포함하고, 7 내지 14개의 탄소 원자를 폴리사이클릭 시스템으로 포함할 수 있다. "카보사이클릭"은 사이클로알킬 모이어티, 사이클로알케닐 모이어티, 아릴 고리 시스템 및 융합된 고리 시스템, 예를 들어, 방향족 부분을 포괄한다.

[0136] 용어 "헤테로사이클릭"은 N, O 또는 S로부터 선택되는 이종원자를 하나 이상 포함하는 포화 또는 불포화된 고리 시스템을 지칭한다. "헤테로사이클릭" 시스템은 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개 포함할 수 있으며, 예를 들어, 1 또는 2개 포함할 수 있다. "헤테로사이클릭" 시스템은 모노사이클릭 또는 융합된 폴리사이클릭 고리 시스템, 예를 들어, 이환식 또는 삼환식일 수 있다. "헤테로사이클릭" 모이어티는 3 내지 14개의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 3 내지 8개의 탄소 원자를 모노사이클릭 시스템으로 포함하고, 7 내지 14개의 탄소 원자를 폴리사이클릭 시스템으로 포함할 수 있다. "헤테로사이클릭"은 헤테로사이클로알킬 모이어티, 헤테로사이클로알케닐 모이어티 및 헤테로방향족 모이어티를 포괄한다. 예를 들어, 헤테로사이클릭 기는 옥시란, 아지리딘, 아제틴, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 숙신이미드, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진 및 테트라하이드로피란일 수 있다.

[0137] 용어 "C_{3-6} 사이클로알킬"은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 포함하는 포화 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, "C_{3-6} 사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸일 수 있다.

[0138] 용어 "C_{3-6} 사이클로알케닐"은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 포함하나 방향족은 아닌 불포화 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 고리는 2 이상의 이중 결합을 포함할 수 있으며, 단 고리 시스템은 방향족이 아니다. 예를 들어, "C_{3-6} 사이클로알킬"은 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타다이에닐, 사이클로헥스에닐, 사이클로헥사다이에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타다이엔, 사이클로옥테닐 및 사이클로옥타다이에닐일 수 있다.

[0139] 용어 "C_{3-6} 헤테로사이클로알킬"은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자와 N, O 및 S로부터 선택되는 고리내 하나 이상의 이종원자를 포함하는 포화된 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 이종원자는 1, 2 또는 3개일 수 있으며, 선택적으로 1 또는 2개가 존재할 수 있다. "C_{3-6} 헤테로사이클로알킬"은 임의의 탄소 원자 또는 이종 원자를 통해 분자의 다른 부분과 연결될 수 있다. "C_{3-6} 헤테로사이클로알킬"은 분자의 나머지 부분에 대해 하나 이상의, 예를 들어, 1 또는 2개의 결합을 가질 수 있으며: 이들 결합은 고리내 임의 원자를 통해 이루어질 수 있다. 예를 들어, "C_{3-6} 헤테로사이클로알킬"은 옥시란, 아지리딘, 아제틴, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 숙신이미드, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진 및 테트라하이드로피란일 수 있다.

[0140] 용어 "C_{3-6} 헤테로사이클로알케닐"은, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자와 N, O 및 S로부터 선택되는 고리내 이종원자를 하나 이상 포함하는, 방향족은 아닌, 불포화 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 이종원자가 1, 2 또는 3개 존재할 수 있으며, 선택적으로 1 또는 2개 존재할 수 있다. "C_{3-6} 헤테로사이클로알케닐"은 분자의 나머지 부분과 임의의 탄소 원자 또는 이종원자를 통해 결합될 수 있다. "C_{3-6} 헤테로사이클로알케닐"은 분자의 나머지 부분에 대해 하나 이상의, 예를 들어, 1 또는 2개의 결합을 가질 수 있으며: 이들 결합은 고리내 임의 원자를 통해 이루어질 수 있다. 예를 들어, "C_{3-6} 헤테로사이클로알킬"은 테트라하이드로피리딘, 다이하이드로피란, 다이하이드로푸란, 피롤린일 수 있다.

[0141] 용어 "방향족"은, 전체로서 치환기에 적용되는 경우, 고리 또는 고리 시스템내에 4n + 2개의 전자를 공액된 π 시스템으로 가지며 공액된 π 시스템에 기여하는 모든 원자들이 동일한 평면에 존재하는, 단일 고리 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 의미한다.

[0142] 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 그 고리 시스템은 고리내에 4n+2개의 전자를 공액된 π 시스템으로 가지며 이때 공액된 π 시스템에 기여하는 모든 원자들이 동일 평면에 존재한다. 예를 들어, "아릴"은 페닐 및 나프틸일 수 있다. 아릴 시스템 그 자체는 다른 기로 치환될 수도 있다.

[0143] 용어 "헤테로아릴"은 단일 고리 또는 융합된 고리 시스템내에 O, N 및 S로부터 선택되는 이종원자를 하나 이상 가진 방향족 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 그 고리 또는 고리 시스템은 4n+2개의 전자를 공액된 π 시스템으로 가지며, 이들 공액된 π 시스템에 기여하는 모든 원자들은 동일 평면에 존재한다. 예를 들어, "헤테로아릴"은 이미다졸, 티엔, 푸란, 티안트렌, 피롤, 벤즈이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리딘, 피리미딘 및 인돌일 수 있다.

[0144] 용어 "알카릴"은 전술한 바와 같이 정의되는 아릴 기에 C_{1-4} 알킬이 결합된 형태를 지칭하며, 여기서 C_{1-4} 알킬 기는 분자의 나머지 부분과의 결합 부위를 제공한다.

[0145] 용어 "알크헤테로아릴"은 전술한 바와 같이 정의되는 헤테로아릴 기에 C_{1-4} 알킬이 결합된 형태를 지칭하며, 여기서 알킬 기는 분자의 나머지 부분과의 결합 부위를 제공한다.

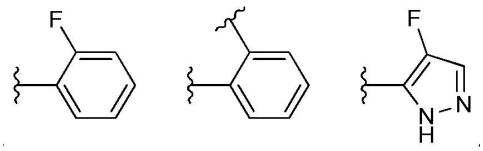
[0146] 본원에서 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I에 대한 언급을 포함한다. 할로겐은 Cl일 수 있다. 할로겐은 F일 수 있다.

[0147] ""에서 끝나는 결합은, 결합이 구조에 도시되지 않은 다른 원자에 연결되는 것을 나타낸다. 사이클릭 구조 안에서 끝나지만 고리 구조의 원자에서 종결되지 않는 결합은, 그 결합이 원자가가 허용되는 한 고리 구조내 임의 원자에 결합될 수 있다는 것을 나타낸다.

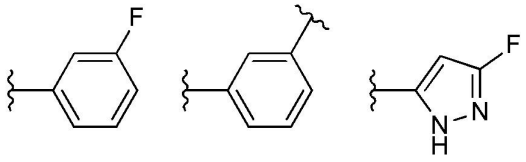
[0148] 모이어티가 치환되는 경우, 화학적으로 가능하며 원자의 원자가 요건에 적합한 모이어티 상의 임의 위치에서 치환될 수 있다. 모이어티는 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있으며; 선택적으로 기 상에는 치환기 1 또는 2개가 존재한다. 치환기가 2개 이상 존재하는 경우, 이들 치환기는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 치환기(들)는 OH, NHR, 아미디노, 구아니디노, 하이드록시구아니디노, 포름아미디노, 이소티오우레이도, 우레이도, 머캅토, C(O)H, 아실, 아실옥시, 카르복시, 설포, 설파모일, 카바모일, 시아노, 아조, 니트로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알크아릴로부터 선택될 수 있다. 치환될 기가 알킬 기인 경우, 치환기는 =O일 수 있다. R은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 페닐, 벤질 또는 펜에틸 기로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어 R은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 모이어티가 2 이상의 치환기로 치환되고, 이들 치환기들 중 2개가 인접하는 경우, 인접한 치환기들은 치환기가 치환된 모이어티의 원자와 함께 C_{4-8} 고리를 형성할 수 있으며, 이때 C_{4-8} 고리는 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 가진 포화 또는 불포화된 탄화수소 고리이거나, 또는 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자와 1, 2 또는 3개의 이종원자를 가진 포화 또는 불포화된 탄화수소 고리이다.

[0149] 치환기는 화학적으로 가능한 위치에만 존재하며, 당해 기술 분야의 당업자라면 치환기가 화학적으로 가능한지 아닌지에 대한 과도한 시도없이도 (실험적으로 또는 이론적으로) 결정할 수 있다.

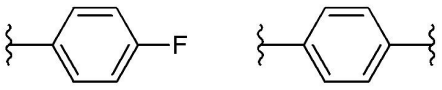
[0150] 오르토, 메타 및 파라 치환은 당해 기술 분야에서 널리 숙지되고 있는 용어들이다. 의심의 여지를 없애기 위해, "오르토" 치환은, 인접한 탄소들이, 단순한 기 (simple group), 예를 들어 아래 예에서의 플루오로 기 또는 결합 말단부를 ""로 나타낸 바와 같이 분자의 다른 부위에 치환기들을 가지는, 치환 패턴이다.

[0151] 

[0152] "메타" 치환은, 2개의 치환기가 서로 탄소 하나를 사이에 두고 배치된 탄소들 상에 존재하는, 즉 치환된 탄소들 사이에 탄소 원자가 하나 존재하는, 치환 패턴이다. 다시 말해, 치환기를 가진 원자에서부터 2번째 원자 상에 다른 치환기가 존재한다. 예를 들어, 아래 기들은 메타 치환된 것이다.

[0153] 

[0154] "파라" 치환은, 2개의 치환기가 탄소 원자 2개를 사이에 두고 배치된 탄소들 상에 존재하는, 즉, 치환된 탄소들 사이에 2개의 탄소 원자가 존재하는, 치환 패턴이다. 다시 말해, 치환기를 가진 원자에서부터 3번째 원자 상에 다른 치환기가 존재한다. 예를 들어, 아래 기들은 파라 치환된 것이다.

[0155] 

[0156] "아실"은, 예를 들어, 하이드록시 기의 제거에 의해 유기산으로부터 유래되는 유기 라디칼, 예를 들어, 식 R-C(O)-를 가진 라디칼을 의미하며, R은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 페닐, 벤질 또는 펜에틸 기로부터 선택될 수 있으며, 예로, R은 H 또는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일 구현예에서, 아실은 알킬-카르보닐이다. 아실 기의 예로는, 비제한적으로, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴 등이 있다. 특히 아실 기는 아세틸이다.

[0157] 본 명세서 전체에 기술된 화합물에 대한 내용은 또한 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 입체 이성질체를 내포한다. 화합물이 입체센터를 가지는 경우, (*R*) 입체 이성질체와 (*S*) 입체 이성질체 둘다 본 발명에서 고려되며, 입체 이성질체들의 균등 혼합물 또는 라세믹 혼합물 역시 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물이 2개 이상의 입체센터를 가지는 경우, (*R*) 입체 이성질체 및 (*S*) 입체 이성질체의 임의 조합이 고려된다. (*R*) 입체 이성질체 및 (*S*) 입체 이성질체의 조합으로 부분입체 이성질체 혼합물 또는 단일한 부분입체 이성질체가 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단일한 입체 이성질체로서 존재하거나 또는 입체 이성질체들의 혼합물, 예를 들어, 라세믹 혼합물 및 기타 거울상 이성질체 혼합물, 및 부분입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 혼합물이 거울상 이성질체들의 혼합물인 경우, 거울상 이성질체 과잉 (enantiomeric excess)이 전술한 임의의 과잉이 있을 수 있다. 화합물이 단일한 입체 이성질체인 경우, 화합물은 다른 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체를 불순물로서 여전히 함유할 수 있다. 그래서, 단일한 입체 이성질체가 반드시 100%의 거울상 이성질체 과잉 (e.e.) 또는 부분입체 이성질체 과잉 (d.e.)을 가지는 것은 아니지만, 약 85% 이상의 e.e. 또는 d.e.를 가질 수 있다.

[0158] 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 이러한 것으로는 본 화합물의 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함할 수 있다. 이는 화합물의 산 부가 염 및 염기 부가 염일 수 있다. 또한, 본 발명은 본 화합물의 용매화물을 포함한다. 이는 본 화합물의 수화물 또는 그외 용매화된 형태일 수 있다.

[0159] 적절한 산 부가 염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예로는 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 사이트레이트, 에디실레이트 (edisylate), 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트 (hibenzate), 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 1,5-나프탈렌다이설포네이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트 (orotate), 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/다이하이드로겐 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염 등이 있다.

[0160] 적절한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤즈아틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올라민 (diolamine), 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민 (meglumine), 올라민 (olamine), 포타슘, 소듐, 트로메타민 및 아연 염 등이 있다. 산 및 염기의 헤미-염 (hemisalt), 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이 형성될 수도 있다. 적절한 염에 대한 리뷰로서 Stahl 및 Wermuth의 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)를 참조한다.

[0161] 식 (I)의 화합물에 대한 약제학적으로 허용가능한 염은 3가지 방법들 중 한가지 이상의 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0162] (i) 본 발명의 화합물을 적정 산 또는 염기와 반응시킴;

[0163] (ii) 본 발명의 화합물의 적정 전구체로부터 산-취약성 또는 염기-취약성 보호기를 제거하거나 또는 적절한 사이클릭 전구체, 예를 들어 락톤 또는 락탐을 적절한 산 또는 염기를 이용해 개환함; 또는

[0164] (iii) 적절한 이온 교환 컬럼을 이용하거나 또는 적절한 산 또는 염기와 반응시킴으로써 본 발명의 화합물의 하나의 염을 다른 화합물로 변환시킴.

[0165] 3가지 반응 모두 전형적으로 용액 중에서 수행된다. 제조되는 염은 석출시켜 여과에 의해 수집하거나, 또는 용매를 증발시켜 회수할 수 있다. 제조되는 염의 이온화도는 완전한 이온화에서 거의 비-이온화 수준까지 다양할 수 있다.

[0166] 본 발명의 화합물은 비-용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물과 화학량론적 함량의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기술하기 위해 사용된다. 용어 '수화물'은 용매가 물인 경우에 사용된다.

[0167] 본 발명의 범위에서 포접 화합물 (clathrate), 약물-호스트 포함 복합체와 같은 복합체를 포함하며, 전술한 용매화물과는 대조적으로, 약물 및 호스트는 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재한다. 또한, 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재할 수 있는 2종 이상의 유기 및/또는 무기 구성성분들을 포함하는 약물의 복합체도 포함된다. 제조되는 복합체는 이온화되거나, 부분 이온화되거나 또는 비-이온화될 수 있다. 이러한 복합체에 대한 리뷰로서, Haleblian의 J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (August 1975)을 참조한다.

[0168] 이하, 임의 식의 화합물에 대한 모든 언급들은 이의 염, 용매화물 및 복합체와 그 염의 용매화물 및 복합체에 대한 언급을 포괄한다.

[0169] 본 발명의 화합물은, 이하 정의된 바와 같은, 이의 모든 다형체 및 결정상 (crystal habit), 이의 프로드럭 및 이성질체 (광학 이성질체, 기하 이성질체 및 호변 이성질체 포함) 등의 본원에 정의된 다수 식에 따른 화합물들과 본 발명의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0170] 또한, 본 발명은, 하나 이상의 원자가 원자 번호는 동일하지만 자연계에서 가장 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진, 본 발명의 모든 약제학적으로 허용가능한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0171] 본 발명의 화합물에 병합되기 적합한 동위원소의 예로는 ^{2}H 및 ^{3}H 등의 수소 동위원소, ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C 등의 탄소 동위원소, ^{36}Cl 등의 염소 동위원소, ^{18}F 등의 불소 동위원소, ^{123}I 및 ^{125}I 등의 요오드, ^{13}N 및 ^{15}N 등의 질소 동위원소, ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O 등의 산소 동위원소, ^{32}P 등의 인 동위원소 및 ^{35}S 등의 황 동위원소 등이 있다.

[0172] 소정의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 병합된 화합물은 약물 및/또는 물질의 조직 분배 연구들에 이용가능하다. 방사성 동위원소 삼중 수소, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C가 특히 병합 용이성 및 검출 레디 수단 (ready mean) 측면에서 이런 목적에 특히 유용하다.

[0173] 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 헤비 동위원소로의 치환은 소정의 치료학적 이점을 부여하여, 대사 안정성 증가, 예를 들어, 생체내 반감기 연장 또는 필수 용량 저하를 초래할 수 있으며, 그래서 어떤 경우에는 바람직할 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물은, 정제되기 전에는, 사용된 합성 공정에 따라 거울상 이성질체들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 거울상 이성질체는 당해 기술 분야에 공지된 통상적인 기법에 의해 분리할 수 있다. 이에, 본 발명은 개개 거울상 이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포괄한다.

[0175] 본 발명의 화합물의 제조 공정에서 일부 단계들에서는, 반응하길 원치않는 잠재적인 반응성 관능기를 보호하고, 그 보호기를 그래서 절단하는 과정이 필수적일 수 있다. 이 경우, 임의의 적합한 보호성 라디칼이 사용될 수 있다. 특히, T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley- lnterscience Publication, 1981) 또는 P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994)에 기술된 바와 같은 보호 및 탈보호 방법들이 사용될 수 있다. 선행 방법들에 사용되는 새로운 출발 물질에 대한 상기한 반응 및 제조 방법들 모두 통례적이며, 실행 또는 제조를 위한 반응 조건 뿐만 아니라 원하는 생성물을 분리하는 절차들은 선행 문헌과 이의 예 및 제조 방법을 참조하여 당해 기술 분야의 당업자라면 잘 이해하고 있을 것이다.

[0176] 또한, 본 발명의 화합물과 이의 제조를 위한 중간산물들은 예를 들어 결정화 또는 크로마토그래피 등의 다양한 널리 공지된 방법에 따라 정제할 수 있다.

[0177] 본 발명의 하나 이상의 화합물은, Porcn의 저해에 의해 조절되는 병태, 예를 들어, 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종, 백혈병, 중추 신경계 장애, 염증 및 면역 질환을 치료하기 위해, 한가지 이상의 약제학적 물질, 예를 들어, 항-바이러스제, 화학치료제, 항암제, 면역 강화제, 면역 억제제, 항-종양 백신, 항-바이러스 백신, 사이토카인 치료제 또는 티로신 키나제 저해제와 조합될 수 있다.

[0178] 전술한 바와 같은 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종, 백혈병, 중추 신경계 장애, 염증 및 면역 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 치료 방법은 단독 요법으로서 또는 부가적인 활성 물질과의 조합 요법으로서 이용될 수 있다.

[0179] 암, 육종, 흑색종, 피부암, 혈액 종양, 림프종, 암종, 백혈병 및 중추 신경계 장애를 치료하는데 사용하기 위한 화합물 또는 치료 방법은, 본 발명의 화합물 외에도, 통례적인 수술, 방사선치료 또는 화학치료를 포함할 수 있다. 이러한 화학치료는 아래 범주의 항-종양제들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0180] (i) 항-증식성/항-신생물성 약물 및 이들의 조합, 예를 들어, 알킬화제 (예, 시스플라틴, 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 니트로겐 머스타드 (nitrogen mustard), 우라실 머스타드, 벤다무스틴 (bendamustin), 멜팔란 (melphalan), 클로람부실 (chlorambucil), 클로르메틴 (chlormethine), 부설판 (busulphan), 테모졸라미드, 니트로소우레아, 이포사미드 (ifosamide), 멜팔란 (melphalan), 피포브로만 (pipobroman), 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포포라민 (triethylenethiophoporamine), 카르무스틴 (carmustine), 로무스틴 (lomustine), 스트롭토족신 (stroptozocin) 및 다카르바진 (dacarbazine)); 항-대사산물제 (예, 겜시타빈 (gemcitabine) 및 항-폴레이트 (antifolate), 예를 들어, 플루오로피리미딘, 예로, 5-플루오로우라실 및 테가푸르 (tegafur), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 메토트렉세이트 (methotrexate), 페메트렉세드 (pemetrexed), 시토신 아라비노시드 (cytosine arabinoside), 플록스우리딘 (floxuridine), 시타라빈 (cytarabine), 6-머캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 (pentostatine), 및 겜시타빈 및 하이드록시우레아); 항생제 (예, 안트라사이클린 (anthracycline), 예를 들어, 아드리아마이신 (adriamycin), 블레오마이신 (bleomycin), 독소루비신, 다우노마이신 (daunomycin), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 미토마이신-C, 닥티노마이신 (dactinomycin) 및 미트라마이신 (mithramycin)); 항-유사분열제 (예, 빈카 알카로이드, 예를 들어 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈데신 (vindesine) 및 비노렐빈 (vinorelbine), 탁소이드, 예를 들어, 탁솔 (taxol) 및 탁소테르 (taxotere), 및 폴로키나제 저해제); 프로테아좀 저해제, 예를 들어 카르필조밉 (carfilzomib) 및 보르테조밉 (bortezomib); 인터페론 치료제; 및 토포이소머라제 저해제 (예, 에피포도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드 (etoposide) 및 테니포시드 (teniposide), 암사크린 (amsacrine), 토포테칸 (topotecan), 미톡산트론 (mitoxantrone) 및 캄프토테신 (camptothecin)); 블레오마이신 (bleomcin), 닥티노마이신, 다우노루비신 (daunorubicin), 독소루비신, 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), ara-C, 파클리탁셀 (taxol™), 납파클리탁셀 (nabpaclitaxel), 도세탁셀 (docetaxel), 미트라마이신 (mithramycin), 데옥시코-포르마이신 (deoxyco-formycin), 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히, IFN-a), 에토포시드 (etoposide) 및 테니포시드 (teniposide);

[0181] (ii) 세포분열 억제제 (cytostatic agent), 예를 들어, 항-에스트로겐 (예, 타목시펜 (tamoxifen), 풀베스트란트 (fulvestrant), 토레미펜 (toremifene), 랄록시펜 (raloxifene), 드롤록시펜 (droloxifene) 및 요오독시펜 (iodoxyfene)), 항-안드로겐 (예, 바이칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드, 닐루타미드 (nilutamide) 및 사이프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate)), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제 (예, 고세렐린 (goserelin), 루프로렐린 (leuprorelin) 및 부세렐린 (buserelin)), 프로게스토겐 (progestogen) (예, 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate)), 아로마타제 저해제 (예, 아나스트로졸 (anastrozole), 레트로졸 (letrozole), 보라졸 (vorazole) 및 엑세메스탄 (exemestane)) 및 5α-리덕타제의 저해제, 예를 들어, 피나스테리드 (finasteride); 및 나벨벤 (navelbene), CPT-11, 아나스트라졸 (anastrazole), 레트라졸 (letrazole), 카페시타빈 (capecitabine), 렐록사픔 (reloxafme), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 이소사미드 및 드롤록사핀 (droloxafine);

[0182] (iii) 항-침습제 (anti-invasion agent), 예를 들어, 다사티닙 (dasatinib) 및 보수티닙 (bosutinib) (SKI-606), 및 메탈로프로테이나제 저해제, 우로키나제 플라스미노겐 활성인자 수용체 기능의 저해제 또는 헤파라나제에 대한 항체;

[0183] (iv) 성장 인자의 기능 저해제: 이러한 저해제의 예, 성장인자 항체 및 성장인자 수용체 항체, 예를 들어 항-erbB2 항체 트라스투주맵 (trastuzumab) [Herceptin™], 항-EGFR 항체 파니투무맵 (panitumumab), 항-erbB1 항

체 세툭시맵 (cetuximab), 티로신 키나제 저해제, 예, 상피 성장 인자 패밀리의 저해제 (예, EGFR 패밀리의 티로신 키나제 저해제, 예를 들어, 게피티닙 (gefitinib), 에를로티닙 (erlotinib), 6-아크릴아미도-*N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033), erbB2 티로신 키나제 저해제, 예를 들어 라파티닙 (lapatinib)) 및 공동-자극 분자, 예를 들어 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 사이토카인 (IL-10, TGF-beta)에 대한 항체; 간세포 성장인자 패밀리의 저해제; 인슐린 성장인자 패밀리의 저해제; 세포자살의 단백질 조절제에 대한 모듈레이터 (예, Bcl-2 저해제); 혈소판-유래 성장인자 패밀리의 저해제, 예를 들어, 이마티닙 (imatinib) 및/또는 닐로티닙 (nilotinib) (AMN107); 세린/트레오닌 키나제의 저해제 (예, Ras/Raf 신호전달 저해제, 예를 들어, 파르네실 트랜스퍼라제 저해제, 예, 소라페닙 (sorafenib), 티피파르닙 (tipifarnib) 및 로나파르닙 (lonafarnib)), MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호전달의 저해제, c-kit 저해제, abl 키나제 저해제, PI3 키나제 저해제, Plt3 키나제 저해제, CSF-1R 키나제 저해제, IGF 수용체, 키나제 저해제; 오로라 (aurora) 키나제 저해제 및 사이클린 의존성 키나제 저해제, 예를 들어, CDK2 및/또는 CDK4 저해제; 및 CCR2, CCR4 또는 CCR6 모듈레이터;

[0184] (v) 항-혈관신생제, 예를 들어, 혈관 내피 성장인자의 효과를 저해하는 물질 [예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장인자에 대한 항체, 베박시주맵 (bevacizumab) (AVASTIN™); 탈리도미드 (thalidomide); 레날리도미드 (lenalidomide); 및 예, VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제, 예컨대 반데타닙 (vandetanib), 바탈라닙 (vatalanib), 서니티닙 (sunitinib), 액시티닙 (axitinib) 및 파조파닙 (pazopanib);

[0185] (vi) 유전자 테라피 (gene therapy) 방식, 예를 들어, aberrant p53 또는 aberrant BRCA1 또는 BRCA2와 같은 비정상적인 유전자를 대체하는 방식;

[0186] (vii) 면역치료 방식 (immunotherapy approach), 예를 들어, 항체 테라피, 예컨대, 알렘투주맵 (alemtuzumab), 리툭시맵 (rituximab), 이브리투모맵 티우세탄 (ibritumomab tiuxetan) (Zevalin®) 및 오파투무맵 (ofatumumab); 인터페론, 예를 들어 인터페론 α; 인터루킨, 예를 들어 IL-2 (알데스루킨 (aldesleukin)); 인터루킨 저해제, 예를 들어 IRAK4 저해제; 예방 백신 및 치료 백신 등의 암 백신, 예를 들어 HPV 백신, 예컨대 Gardasil, Cervarix, Oncophage 및 Sipuleucel-T (Provenge); gp100; 수지상 세포-성 백신 (예, Ad.p53 DC); 및 toll-유사 수용체 모듈레이터, 예를 들어, TLR-7 또는 TLR-9 작용제; 및

[0187] (viii) 세포독성제, 예를 들어 플루다리빈 (fludaribine) (플루다라 (fludara)), 클라드리빈 (cladribine), 펜토스타틴 (pentostatin) (Nipent™);

[0188] (ix) 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드 (mineralocorticoid), 예를 들어 알클로메타손 (aclometasone), 알클로메타손 다이프로피오네이트, 알도스테론, 암시노니드 (amcinonide), 베클로메타손 (beclomethasone), 베클로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손, 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 소듐 포스페이트, 베타메타손 발레레이트, 부데소니드 (budesonide), 클로베타손 (clobetasone), 클로베타손 부티레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로프레드놀 (cloprednol), 코르티손 (cortisone), 코르티손 아세테이트, 코르티바졸 (cortivazol), 데옥시코르톤 (deoxycortone), 데소니드 (desonide), 데스옥시메타손, 덱사메타손, 덱사메타손 소듐 포스페이트, 덱사메타손 이소니코티네이트, 다이플루오로코르톨론 (difluorocortolone), 플루클로롤론 (fluclorolone), 플루메타손 (flumethasone), 플루니솔리드 (flunisolide), 플루오시놀론 (fluocinolone), 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드 (fluocinonide), 플루오코르틴 (fluocortin) 부틸, 플루오로코르티손, 플루오로코르톨론, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루오로메톨론, 플루프레드니덴 (fluprednidene), 플루프레드니덴 아세테이트, 플루란드레놀론 (flurandrenolone), 플루티카손 (fluticasone), 플루티카손 프로피오네이트, 할시노니드 (halcinonide), 하이드로코르티손 (hydrocortisone), 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 아세포네이트 (hydrocortisone aceponate), 하이드로코르티손 부테프레이트 (hydrocortisone buteprate), 하이드로코르티손 발레레이트, 이코메타손 (icomethasone), 이코메타손 엔부테이트 (icomethasone enbutate), 메프레드니손 (meprednisone), 메틸프레드니솔론, 모메타손 (mometasone), 파라메타손 (paramethasone), 모메타손 푸로에이트 일수화물 (mometasone furoate monohydrate), 프레드니카르베이트 (prednicarbate), 프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니손 (prednisone), 티소코르톨 (tixocortol), 티소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 (triamcinolone), 트리암시놀론 아세토니드 (triamcinolone acetonide), 트리암시놀론 알코올 및 이들 각각의 약제학적으로 허용가능한 유도체. 스테로이드의 조합, 예를 들어 이 단락에 언급된 2종 이상의 스테로이드들의 조합도 사용될 수 있음;

[0189] (x) 타겟 테라피 (targeted therapy), 예를 들어 PI3Kd 저해제, 예를 들어 이델랄리십 (idelalisib) 및 페리포

신 (perifosine); PD-1, PD-L1, PD-L2 및 CTL4-A 모듈레이터, 항체 및 백신; IDO 저해제 (예, 인독시모드 (indoximod)); anti-PD-1 단일클론 항체 (예, MK-3475 및 니볼루맵 (nivolumab)); anti-PDL1 단일클론 항체 (예, MEDI-4736 및 RG-7446); anti-PDL2 단일클론 항체; 및 anti-CTLA-4 항체 (예, 이필리무맵 (ipilimumab));

[0190] (xi) 항바이러스제, 예를 들어, 뉴클레오티드 역전사효소 저해제 (예, 지도부딘 (zidovudine), 디다노신 (didanosine), 잘시타빈 (zalcitabine), 스타부딘 (stavudine), 라미부딘 (lamivudine), 아바카비르 (abacavir), 아데포비르 디프로보실 (adefovir dipropoxil), 로부카비르 (lobucavir), BCH-10652, 에미트리시타빈 (emitricitabine), beta-L-FD4 (3'-다이클레옥시-5-플루오로-시티딘이라고도 함), (-)-beta-D-2,6-다이아미노-퓨린 다이옥솔란 및 로데나신 (lodenasine)), 비-뉴클레오시드 역전사효소 저해제 (예, 네비라핀 (nevirapine), 델라비라딘 (delaviradine), 에파비렌즈 (efavirenz), PNU-142721, AG-1549, MKC-442 (1-에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)피리미딘온), 및 (+)-알라놀리드 A 및 B) 및 프로테아제 저해제 (예, 사퀴나비르 (saquinavir), 리토나비르 (ritonavir), 인디나비르 (indinavir), 넬피나비르 (nelfinavir), 암프레나비르 (amprenavir), 라시나비르 (lasinavir), DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 및 AG-1549);

[0191] (xii) 키메라 항원 수용체, 항암 백신 및 아르기나제 저해제.

[0192] 염증 및 면역 질환 치료에 사용하기 위한 화합물 및 치료 방법은, 본 발명의 화합물 외에도, 부가적인 활성 물질을 포함할 수 있다. 부가적인 활성 물질은 본 발명의 화합물 및 부가적인 활성 물질에 의해 치료되는 병태를 치료하기 위해 사용되는 하나 이상의 활성 물질일 수 있다. 부가적인 활성 물질은 아래 활성 물질들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0193] (i) 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드, 예를 들어 알클로메타손, 알클로메타손 다이프로피오네이트, 알도스테론, 암시노니드, 베클로메타손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손, 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 소듐 포스페이트, 베타메타손 발레레이트, 부데소니드, 클로베타손, 클로베타손 부티레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티손 아세테이트, 코르티바졸, 데옥시코르톤, 데소니드, 데스옥시메타손, 덱사메타손, 덱사메타손 소듐 포스페이트, 덱사메타손 이소니코티네이트, 다이플루오로코르톨론, 플루클로롤론, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오로코르티손, 플루오로코르톨론, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루오로메톨론, 플루프레드니덴, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루란드레놀론, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 할시노니드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 이코메타손, 이코메타손 엔부테이트, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 파라메타손, 모메타손 푸로에이트 일수화물, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 티소코르톨, 티소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 알코올 및 이들 각각의 약제학적으로 허용가능한 유도체. 스테로이드들의 조합, 예를 들어 이 단락에 언급된 2종 이상의 스테로이드들의 조합도 사용될 수 있음;

[0194] (ii) TNF 저해제, 예를 들어 에타너셉트 (etanercept); 단일클론 항체 (예, 인플릭시맵 (infliximab) (Remicade), 아달리무맵 (adalimumab) (Humira), 세르톨리주맵 페골 (certolizumab pegol) (Cimzia), 골리무맵 (golimumab) (Simponi)); 융합 단백질 (예, 에타너셉트 (etanercept) (Enbrel)); 및 5-HT_{2A} 작용제 (예, 2,5-다이메톡시-4-요오도암페타민, TCB-2, 리세르그산 다이에틸아미드 (LSD), 리세르그산 다이메틸아제티디드);

[0195] (iii) 항염증제, 예를 들어, 비-스테로이드계 항염증제;

[0196] (iv) 다이하이드로폴레이트 리덕타제 저해제/항-폴레이트, 예를 들어 메토트렉세이트 (methotrexate), 트리메토프림 (trimethoprim), 브로디모프림 (brodimoprim), 테트록소프림 (tetroxoprim), 이클라프림 (iclaprim), 페메트렉세드, 랄리트렉세드 및 프랄라트렉세이트 (pralatrexate); 및

[0197] (v) 면역억제제, 예를 들어 사이클로스포린, 타크롤리무스 (tacrolimus), 시롤리무스, 피메크롤리무스 (pimecrolimus), 안지오텐신 II 저해제 (예, 발사르탄 (valsartan), 텔미사르탄 (telmisartan), 로사르탄 (losartan), 이르베사탄 (irbesatan), 아질사르탄 (azilsartan), 올메사르탄 (olmesartan), 칸데사르탄 (candesartan), 에프로사르탄 (eprosartan)) 및 ACE 저해제, 예컨대 설프하이드릴-함유 물질 (예, 캅토프릴 (captopril), 조페노프릴 (zofenopril)), 다이카르복실레이트-함유 물질 (예, 에날라프릴 (enalapril), 라미프릴 (ramipril), 퀴나프릴 (quinapril), 페린도프릴 (perindopril), 리시노프릴 (lisinopril), 베나제프릴

(benazepril), 이미다프릴 (imidapril), 조페노프릴 (zofenopril), 트란돌라프릴 (trandolapril)), 포스페이트-함유 물질 (예, 포시노프릴 (fosinopril)), 카소키닌 (casokinin), 락토키닌 (lactokinin) 및 락토트리펩타이드.

[0198] 이러한 조합 치료는 개개 치료 성분들을 동시, 순차적 또는 개별 투여하는 방식으로 달성될 수 있다. 이러한 조합 제품들은 본 발명의 화합물을 전술한 치료학적 유효량 범위내에서, 기타 약제학적 활성 물질을 허가된 투여량 범위내에서 사용한다.

[0199] 본 발명의 화합물은 단결정 형태이거나 또는 결정형들의 혼합물로 존재하거나, 또는 비정질일 수 있다. 즉, 본 발명의 약제학적 용도로 의도된 화합물은 결정질 또는 비정질 산물로서 투여될 수 있다. 이는 석출, 결정화, 동결 건조 또는 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해, 예를 들어, 고체 플러그 (solid plug), 산제 또는 필름제로서 수득할 수 있다. 이 목적으로 마이크로웨이브 또는 라디오 주파 건조법 (radio frequency drying)을 사용할 수도 있다.

[0200] 본 발명의 전술한 화합물의 경우, 투여되는 투여량은 사용 화합물, 투여 방식, 바람직한 치료 및 처방된 장애에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 경구 투여된다면, 본 발명의 화합물의 매일 투여량은 체중 1 kg 당 0.01 ㎍ (㎍/kg) 내지 100 mg/체중 kg (mg/kg)의 범위일 수 있다.

[0201] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 그대로 사용될 수도 있지만, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 약제학적으로 허용가능한 보강제, 희석제 또는 담체와 조합된 약학적 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적절한 약제학적 제형에 대한 통례적인 선택 및 제조 방법들은, 예를 들어, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988에 기술되어 있다.

[0202] 본 발명에 따른 화합물의 투여 방식에 따라, 본 발명의 화합물을 투여하기 위해 사용되는 약학적 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 0.05 - 99 %w (중량%)로, 더 바람직하게는 0.05 - 80 %w로 화합물, 보다 더 바람직하게는 0.10 - 70 %w로, 보다 더 바람직하게는 0.10 - 50 %w로 포함할 것이며, 이들 중량%는 모두 전체 조성물에 대한 것이다.

[0203] 약학적 조성물은, 예를 들어, 크림, 젤, 로션, 용액, 현탁액 형태로 국소 (예, 피부에)적으로, 또는 전신으로, 예를 들어 정제, 캡슐제, 시럽제, 산제 또는 과립제 형태의 경구 투여에 의해 또는 무균성 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀젼 형태의 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입) 비경구 투여에 의해, 좌제 형태의 직장 투여에 의해, 또는 에어로졸 형태의 흡입에 의해, 투여할 수 있다.

[0204] 경구 투여용인 경우, 본 발명의 화합물은 보강제 또는 담체, 예를 들어, 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로스 유도체; 결합제, 예를 들어, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 및/또는 윤할제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합되어, 정제로 압착될 수 있다. 코팅 정제가 필요한 경우, 전술한 바와 같이 제조된 코어를, 예를 들어 아라비아 검, 젤라틴, 탈쿰 및 이산화티타늄을 포함할 수 있는 농축 당 용액으로 코팅할 수 있다. 다른 구현예에서, 정제를 쉽게 휘발되는 유기 용매에 용해된 적절한 폴리머로 코팅할 수 있다.

[0205] 연질 젤라틴 캡슐제를 제조하는 경우, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐제는 전술한 정제용 부형제를 이용해 화합물의 과립제를 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 액체 또는 반고체 제형은 경질 젤라틴 캡슐 안에 충진될 수 있다. 경구 이용을 위한 액체 조제물은 시럽제 또는 현탁제의 형태일 수 있으며, 예를 들어, 본 발명의 화합물과 잔량의 당 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 용액의 형태일 수 있다. 선택적으로, 이들 액체 조제물은 착색제, 착향제, 감미제 (예, 사카린), 보존제 및/또는 증점제로서 카르복시메틸셀룰로스 또는 그외 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 부형제를 함유할 수 있다.

[0206] 정맥내 (비경구) 투여용인 경우, 본 발명의 화합물은 무균 수성 또는 오일성 용액으로서 투여될 수 있다.

[0207] 본 발명의 화합물의 치료학적 목적을 위한 투여량 범위는 통상적으로 병태의 특성과 중증도, 환자 또는 동물의 나이와 성별 및 투여 경로에 따라 의약 분야의 널리 공지된 원칙에 따라 결정될 것이다.

[0208] 본 발명에 따른 화합물의 투여량 수준, 투약 횟수 및 치료 기간들은 제형과 임상 증상, 환자의 나이와 동반되는 의학 상태에 따라 달라질 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물을 이용한 표준 치료 기간은 대부분의 임상 처방에서 1일 내지 7일일 것으로 예상된다. 예를 들어, 재발 감염 또는 뼈/관절, 호흡기, 심내막 및 치아 조직 등의

혈액 공급이 부족한 조직 또는 임플란트 물질과 관련된 감염의 경우, 7일 이상으로 치료 기간이 필수적으로 연장될 수도 있다.

[0209] 본 명세서의 설명 및 청구항 전체에서, 용어 "포함한다", "함유한다" 및 이의 변형어는 "비제한적으로 포함하는"의 의미이며, 다른 모이어티, 첨가제, 요소, 정수 또는 단계를 배제하는 의미가 아니(고 배제하지 않는)다. 본 명세서의 상세한 설명과 청구항 전체에서, 단수형은 별도의 요청이 없는 한 복수의 언급도 내포하는 것이다. 특히, 부정 관사가 사용된 경우, 명세서에서는 별도의 요청이 없는 한 복수 뿐만 아니라 단수도 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0210] 본 발명의 특정 측면, 구현예 또는 실시예에서 언급되는 특징, 정수, 특성, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기들은 서로 함께 사용할 수 없는 경우를 제외하고는 본원에 기술된 임의의 다른 측면, 구현예 또는 실시예들에 적용가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서 (임의의 첨부된 청구항, 요약 및 도면)에 기술된 모든 특징들 및/또는 기술된 임의 방법 또는 공정의 모든 단계들은, 이들 특징 및/또는 단계들의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합이 아닌 한, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예들에 대한 상세 설명으로 한정되지 않는다. 본 발명은 본 명세서 (임의의 첨부된 청구항, 요약 및 도면 포함)에 기술된 특징들의 임의의 신규 사항 또는 임의의 새로운 조합, 또는 기술된 임의의 방법 또는 공정의 단계들의 임의의 신규 사항 또는 임의의 새로운 조합에까지 확장된다.

[0211] 독자는 본 출원과 관련하여 본 명세서와 동시에 또는 그 이전에 제출되고 본 명세서에서 공람하도록 공개된 모든 서류 및 문헌을 상기하며, 이들 서류 및 문헌의 내용들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0212] **실시예 및 합성**

[0213] 용매, 시약 및 출발 물질들은 상업적인 공급사로부터 구입하였으며, 달리 언급되지 않은 한 구입한 상태 그대로 사용하였다. 모든 반응들은 달리 언급되지 않은 한 실온에서 수행하였다. 화합물 정체와 순도 확인은 Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081)를 이용한 LCMS UV에 의해 수행하였다. 다이오드 어레이 검출기 파장은 254 nm이며, MS는 파지티브 및 네거티브 전기분사 모드 (*m/z*: 150-800)에서 수행하였다. 2 ㎕ 분액을 40℃에서 유지되는 가이드 컬럼 (0.2 ㎛ x 2 mm 필터) 및 UPLC 컬럼 (C18, 50 x 2.1mm, < 2 ㎛)에 순차적으로 주입하였다. 샘플은 아래 표 1에 개략적으로 나타낸 농도 구배에 따라 A (0.1% (v/v) 포름산/물) 및 B (0.1% (v/v) 포름산/아세토니트릴)로 구성된 이동상 시스템을 0.6 mL/min 유속으로 흘려주어 용출시켰다. 체류 시간 RT를 분으로 기록하였다.

표 1

[0214]

방법 1		
시간 (분)	%A	%B
0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5
방법 2		
시간 (분)	%A	%B
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5

[0215] 또한, 최종 화합물을 특정하기 위해 NMR을 사용하였다. NMR 스펙트럼은 Bruker AVIII 400 Nanobay와 5mm BBFO 탐침을 이용해 수득하였다. 선택적으로, 실리카 박막 크로마토그래피 (TLC) 플레이트에서 화합물 Rf를 측정하였다.

[0216] 화합물의 정제는 실리카에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피 또는 분취용 LCMS에 의해 수행하였다. LCMS 정제는 파지티브 및 네거티브 전자분무 모드 (*m/z*: 150-800)에서 Waters 3100 질량 검출기와 Waters 2489 UV/Vis 검출

기를 사용해 수행하였다. 샘플은 XBridge™ prep C18 5 μm OBD 19 x 100 mm 컬럼에서 A (0.1% (v/v) 포름산/물) 및 B (0.1% (v/v) 포름산/아세토니트릴)로 구성된 이동상 시스템을 하기 표 2에 나타낸 농도 구배에 따라 유속 20 mL/min로 흘려주어 용출시켰다

표 2

[0217]

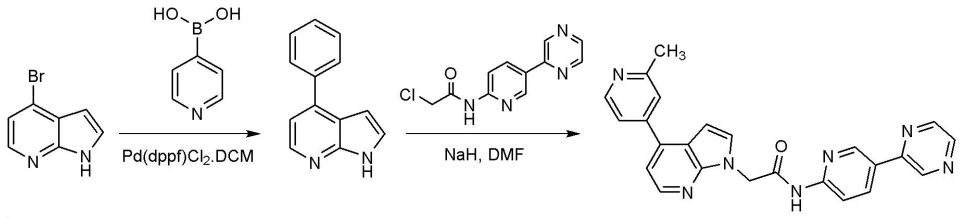
시간 (분)	%A	%B
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

[0218] 본 문헌에서 화합물 명은 Dotmatics Scientific Software의 Elemental Structure to Name Conversion에 의해 생성하였다. 출발 물질들은 시판 회사로부터 구입하거나 또는 문헌에 기술된 공정에 따라 합성하였다.

[0219] 본 발명의 화합물들은 아래 반응 경로와 유사한 방식으로 합성할 수 있다:

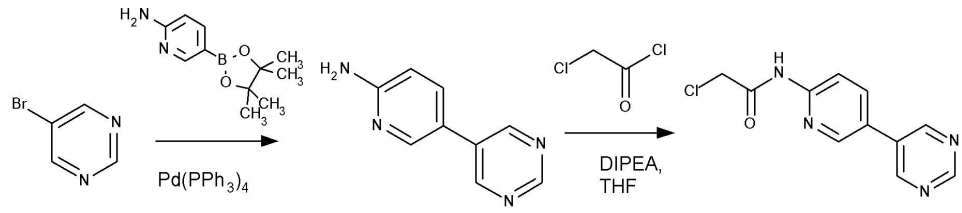
[0220] **일반 반응식 1**

[0221] 본 발명의 화합물은 하기 경로와 유사하게 제조할 수 있다.



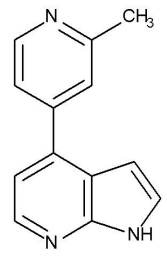
[0222]

[0223] **바이아릴 alpha-클로로아세트아미드: 합성 A**



[0224]

[0225] **중간산물 1: 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[0226]

[0227] 4-브로모-7-아자인돌 (247mg, 1.25mmol)과 소듐 카보네이트 (352mg, 3.32mmol)를, 에틸 아세테이트 (8mL)와 물 (2mL)의 혼합물에 용해하였다. 10분간 용액에 질소 기체를 주입한 후, (2-메틸-4-피리디닐)보론산 (235mg, 1.72mmol)과 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 다이클로로메탄 착물 (102.38mg, 0.13mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 100℃에서 2시간 동안 MW에서 가열하였다.

[0228] LCMS에서 불완전 반응이 관찰되었다. 추가로 촉매 30 mg과 보론산 100 mg을 첨가하여, 반응물을 30분간 100℃에서 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 세척하여 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로

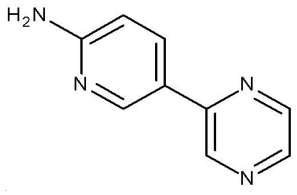
희석한 다음 층 분리 후 수상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하여 진공 농축하였다. 조산물 물질을 10g SCX 카트리지에 주입하여, MeOH로 용출한 다음 1M NH_3/MeOH로 용출시켰다. 암모니아 층을 진공 농축하여, 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (280mg, 1.34mmol, 106.74%의 수율)을 갈색 고형물로서 수득하였다.

[0229] MS 방법 2: RT: 0.79분, ES^+ m/z 210.1 $[M+H]^+$

[0230] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 10.39-10.50 (bs, 1H), 8.96-8.71 (1H, d, *J*=5.1Hz, 1H), 8.44-8.47 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.21-7.25 (1H, d, *J*=4.9Hz, 1H), 6.71-6.74 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)

[0231] **바이아릴 alpha-클로로아세트아미드: 합성 A - 단계 1**

[0232] **중간 산물 2:** 5-피라진-2-일피리딘-2-아민:

[0233] 

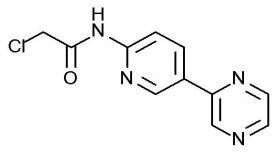
[0234] 교반기 바 (stirrer bar)가 장착된 마이크로웨이브 바이얼에 2-아미노피리딘-5-보론산 피나콜 에스테르 (0.95g, 4.3mmol), 요오도피라진 (777mg, 3.77mmol), 소듐 카보네이트 (1.20g, 11.32mmol), 톨루엔 (5mL), 물 (5mL) 에탄올 (5mL)를 충진하고, 10분간 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (436mg, 0.38mmol)을 첨가한 다음, 바이얼을 밀봉하여 100℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브를 조사하였다. 분석에서 완료가 관찰되어, 반응 혼합물을 건조물로 농축한 다음, 잔류물을 DCM에 현탁한 후 1M HCl 수용액을 첨가하였다. 상 분리 후, 수상에 10% NaOH를 pH 12가 될 때까지 첨가하여 염기성화하였다. 수 상을 여러번 EtOAc로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조한 후 여과 및 농축하였다. 수득되는 고형물을 다이에틸 에테르로 트리투레이션 (trityration)하고, 여과하여 5-피라진-2-일피리딘-2-아민 (355mg, 1.65mmol, 43.702%의 수율)을 분홍색 분말로서 수득하였다.

[0235] MS 방법 2: RT 0.45분, ES^+ m/z 172.9 $[M+H]^+$

[0236] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ/ppm: 9.08 (s, 1H), 8.71-8.73 (d, *J*=1.9Hz, 1H), 8.58-8.6 (m, 1H), 8.45-8.47 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.10-8.14 (dd, *J*=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.54-6.57 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 6.41-6.47 (bs, 2H).

[0237] **바이아릴 alpha-클로로아세트아미드: 합성 A - 단계 2**

[0238] **중간산물 3:** 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드

[0239] 

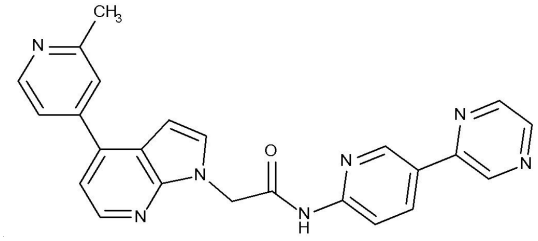
[0240] 5-피라진-2-일피리딘-2-아민 (355mg, 2.06mmol), THF (1.5mL) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민 (0.72mL, 4.12mmol)의 분홍색 현탁액에, 클로로아세틸 클로라이드 (0.16mL, 2.06mmol)를 실온에서 점적 첨가하였다. 현탁액이 검정색으로 바뀌었으며, 다량의 열이 발생되었다. 30분 훈 반응을 분석한 결과 완료가 확인되었다. 반응물을 메탄올로 희석한 다음 농축하였다. 수득되는 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (12g SiO_2, 30-100% EtOAc/헵탄 -> 0-20% MeOH/EtOAc)에서 정제하여, 오프 화이트/갈색 고형물 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (194mg, 0.78mmol, 37.84% 수율)를 수득하였다.

[0241] MS 방법 2: RT 1.10분, ES^+ m/z 249 $[M+H]^+$

[0242] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.96-8.99 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.91-8.93 (m, 1H), 8.85-8.89 (bs, 1H), 8.58-

8.61 (m, 1H), 8.48-8.50 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.27-8.35 (m, 2H), 4.17 (s, 2H).

[0243] **실시예 1: 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드**

[0244] 

[0245] 0℃에서, DMF (6mL) 중의 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (230mg, 1.1mmol) 용액에, 소듐 수화물 (미네랄 오일 중의 60% 분산물) (61mg, 1.54mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 교반한 후, 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (475mg, 1.91mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온시켜, 밤새 교반시켰다. LCMS에 의해 불완전 반응으로 확인되었다. 반응물을 다시 0℃로 냉각시키고, NaH (50 mg)를 첨가하였다. 1시간 교반한 후, 클로로아세트아미드 (75 mg)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 승온시켜 주말 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석한 후 수 상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 감압하였다. 조산물 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였지만 (40g SiO_2 0 -> 100% EtOAc/헵탄, 이후0 -> 10% MeOH/EtOAc), 물질은 여전히 순수한 상태는 아니었다.

[0246] 반-순수 물질을 실리카 상에 건조물로 탑재하여, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 (12g SiO_2, 50% -> 100% EtOAc/헵탄, 그런 후 0 -> 5% MeOH/EtOAc), 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (58mg, 0.14mmol, 12.52%의 수율)를 황갈색 고형물로서 수득하였다.

[0247] MS 방법 1: RT: 2.43분, ES^+ m/z 422.1 $[M+H]^+$

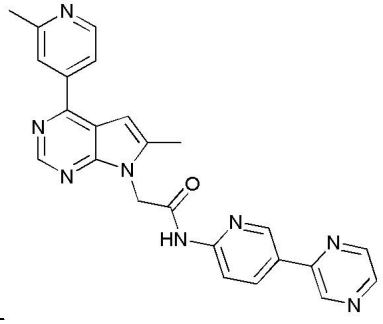
[0248] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ/ppm: 12.27 (s, 1H), 9.31-9.33 (d, *J*=1.5Hz, 1H), 9.14-9.16 (d, *J*=1.9Hz, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.61-8.65 (m, 2H), 8.51-8.55 (dd, *J*=8.7, 2.6Hz, 1H), 8.35-8.37 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 8.12-8.17 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.73-7.76 (d, *J*=3.7Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.61 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.34-7.37 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 6.75-6.77 (d, *J*=3.5Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

[0249] **실시예 2**

[0250] 4-브로모-7-아자인돌을 적절한 5,6-융합된 브로모-헤테로아릴로 대체하여, 일반 반응식 1과 유사한 방식을 통해 아래 화합물을 제조하였다.

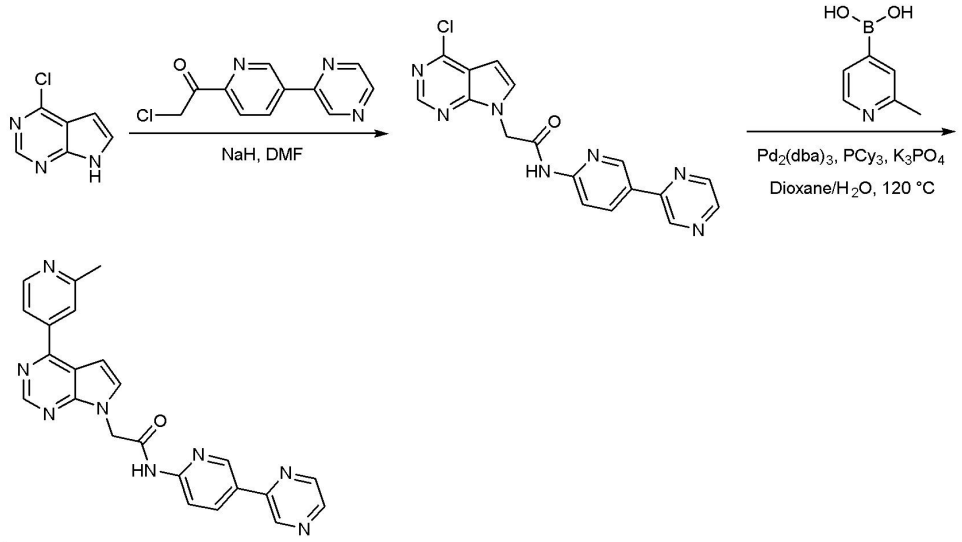
표 3

[0251]

구조	구조 명칭	LCMS RT (분)	m/z MIM
	2-[6-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.41 (방법 1)	436.47

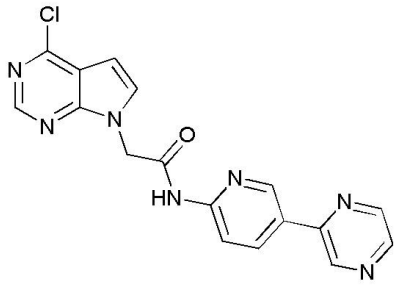
[0252] **일반 반응식 2**

[0253] 본 발명의 추가의 화합물들을 아래 경로와 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.



[0254]

[0255] 중간산물 4: 2-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드



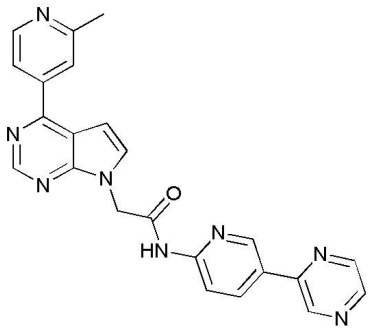
[0256]

[0257] 6-클로로-7-데아자퓨린 (139 mg, 0.91 mmol)을 DMF (2.5 mL)에 용해하고, 용액을 0℃로 냉각하였다. NaH (미네랄 오일 중에 60% 분산됨) (54.3 mg, 1.36 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 45분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 승온시켜, 15분간 교반한 다음 반응물을 다시 0℃로 냉각시키고 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (337mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온시키고, 16시간 동안 교반하였다. LCMS에서 반응 완료가 확인되었다. 반응물에 물을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 감압하였다. 생성물을 실리카 위에 증착시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (컬럼 12g, 0 -> 100% EtOAc/헵탄, 이후 0 -> 10% MeOH / EtOAc), 생성물 2-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (240mg, 0.60 mmol, 66%의 수율)를 황갈색 고형물로서 수득하였다.

[0258] MS 방법 2: RT 3.11분, ES^+ m/z 366 $[M+H]^+$

[0259] ^1H NMR (400MHz, d^6-DMSO) δ/ppm: 11.3 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.14 (dd, 1H, J = 2.5, 0.8 Hz), 8.71 (dd, 1H, J = 2.5, 1.6 Hz), 8.64 (dd, 1H, J = 2.5 Hz), 8.52 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.34 (s, 2H).

[0260] 실시예 3: 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드



[0261]

[0262] 2.0 - 5.0 mL 마이크로웨이브 바이얼에서, 2-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (110 mg, 0.27 mmol)와 소듐 카보네이트 (58 mg, 0,55 mmol)를 1,4-다이옥산 (2.5 mL) 및 물 (0.5 mL)에 현탁하였다. 질소 기체를 10분간 주입한 다음 (2-메틸-4-피리디닐)보론산 (49 mg, 0.36 mmol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (32 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 바이얼의 뚜껑을 닫고, 마이크로파를 120℃에서 1시간 동안 조사하여 반응물을 가열하였다. LCMS에서 반응이 완료된 것으로 관찰되었다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 감압하였다. 생성물을 실리카 상에 건조물로 로딩하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (29 mg, 0.07 mmol, 25%의 수율)를 회색 고형물로서 수득하였다.

[0263] MS 방법 1: RT 2.30분, ES^+ m/z 423 $[M+H]^+$

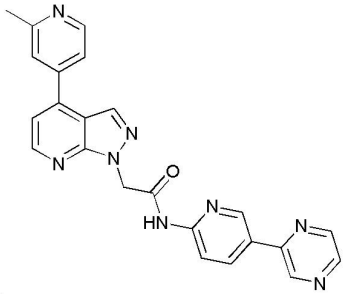
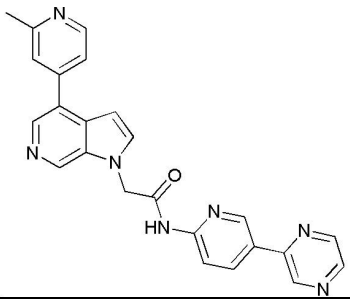
[0264] ^1H NMR (400MHz, d^6-DMSO) δ/ppm: 11.3 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 9.15 (dd, 1H, *J* = 2.4, 0.6 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.5 Hz), 8.69 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 8.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.53 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.00 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H, *J* = 5.2, 1.5 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 7.08 (s, 1H, *J* = 3.8 Hz), 5.38 (s, 2H), 2.64 (s, 3H).

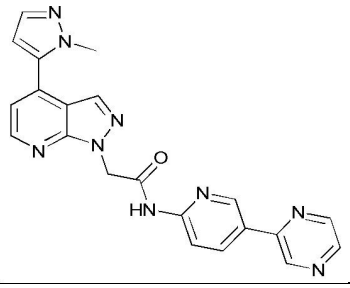
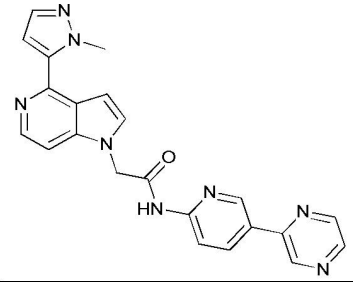
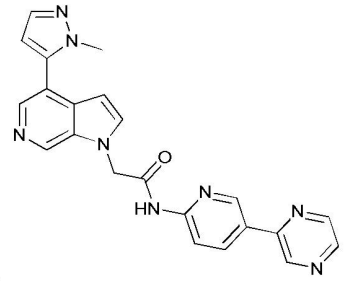
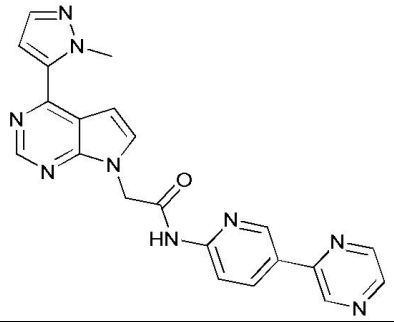
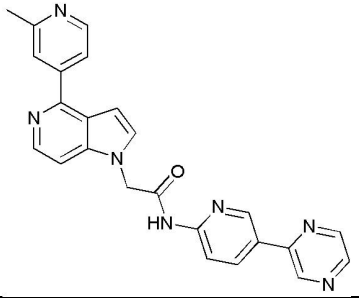
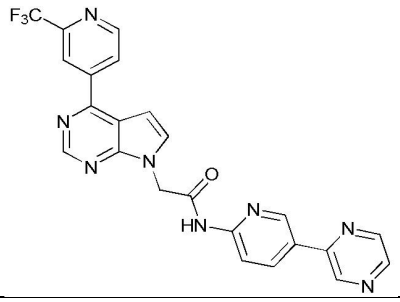
[0265] **실시예 4**

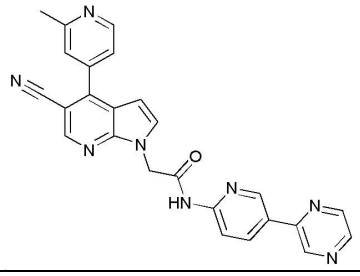
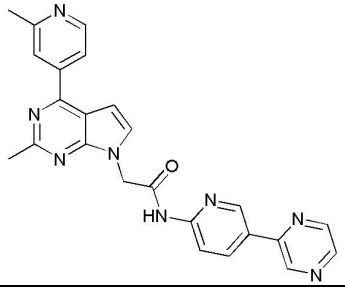
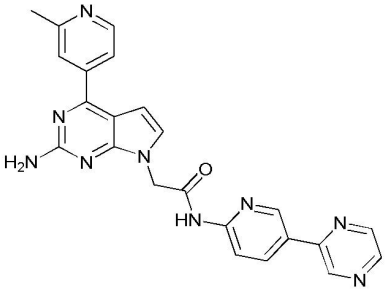
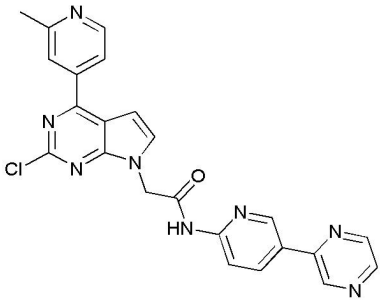
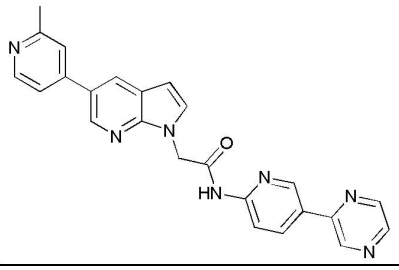
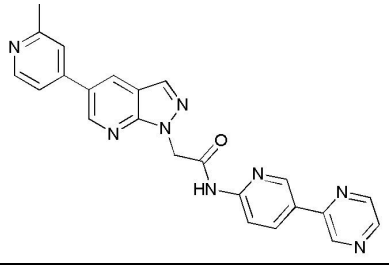
[0266] 6-클로로-7-데아자퓨린을 적절한 5,6-융합된 클로로 헤테로아릴로 대체하고, (2-메틸-4-피리디닐)보론산을 적절한 헤테로아릴 보론산으로 대체하여, 일반 반응식 2와 유사한 방법으로 아래 화합물들을 제조하였다.

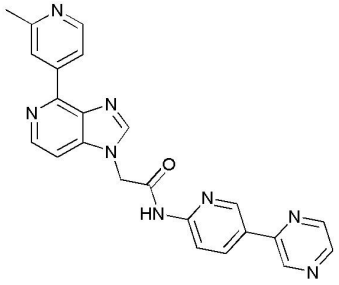
표 4

[0267]

구조	구조 명	LCMS RT (min)	m/z MIM
	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.31 (방법 1)	422.44
	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	1.92 (방법 1)	421.45

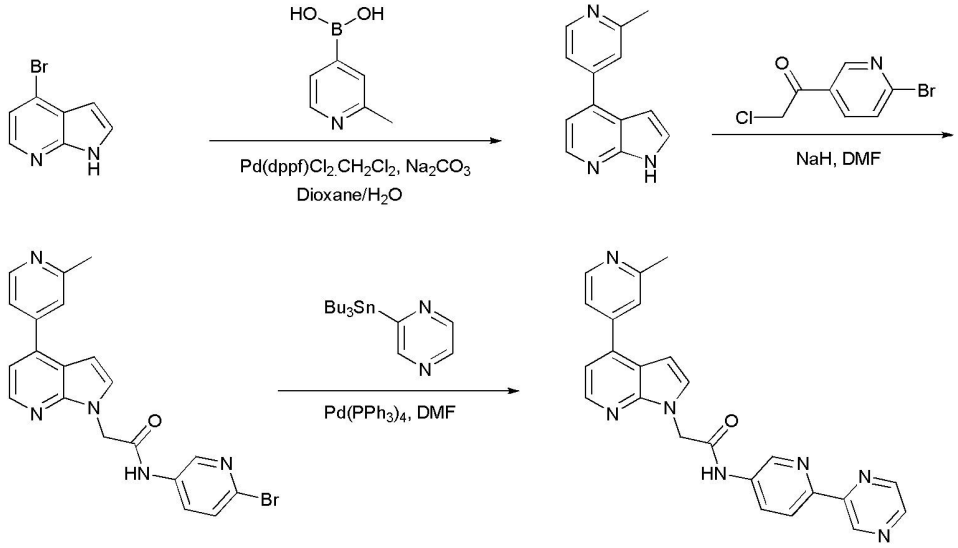
	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.85 (방법 1)	411.42
	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	0.99 (방법 2)	410.43
	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.32 (방법 1)	410.43
	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.88 (방법 1)	411.42
	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.21 (방법 1)	421.45
	N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)-2-[4-[2-(트리플루오로메틸)-4-피리딜]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]아세트아미드	3.56 (방법 1)	476.41

	2-[5-시아노-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.60 (방법 1)	446.46
	2-[2-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.41 (방법 1)	436.47
	2-[2-아미노-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.24 (방법 1)	437.46
	2-[2-클로로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	1.20 (방법 2)	456.89
	2-[5-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.41 (방법 1)	421.45
	2-[5-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.25 (방법 1)	422.44

	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.24 (방법 1)	422.44

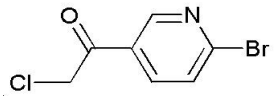
[0268] **일반 반응식 3**

[0269] 본 발명의 추가의 화합물들을 아래 경로와 유사하게 제조할 수 있었다.



[0270]

[0271] **중간산물 5: N-(6-브로모-3-피리딜)-2-클로로-아세트아미드**

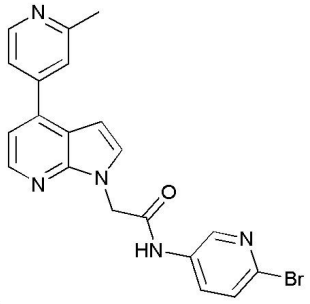
[0272] 

[0273] 5-아미노-2-브로모피리딘 (1.44g, 8.32 mmol)과 DIPEA (2.23mL, 12.5 mmol)를 DMF (40mL)에 용해하였다. 클로로아세틸 클로라이드 (0,7 mL, 8.74 mmol)를 점적 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에서 반응 완료가 확인되었다. 반응물에 물을 첨가하여 퀀칭시키고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 감압하였다. 조산물을 실리카 위에 증착시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (80g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄), N-(6-브로모-3-피리딜)-2-클로로-아세트아미드 (1.52g, 6.09 mmol, 73%의 수율)를 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0274] MS 방법 2: RT 1.25분, ES^+ m/z 250 $[M+H]^+$

[0275] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.45 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.40 (bs, 1H), 8.05 (dd, 1H, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.22 (s, 2H).

[0276] **중간산물 6: N-(6-브로모-3-피리딜)-2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]아세트아미드**



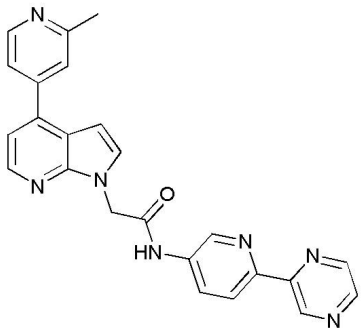
[0277]

[0278] 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (163mg, 0.78 mmol)을 DMF (5mL)에 용해하여, 0℃로 냉각하였다. NaH (미네랄 오일 중의 60% 분산액) (38mg, 0.93 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 45분간 교반하였다. 반응물을 실온까지 승온시켜 15분간 교반한 다음 반응물을 0℃까지 냉각시켜 N-(6-브로모-3-피리딜)-2-클로로-아세트아미드 (243mg, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 승온시켜 16시간 교반하였다. LCMS에서 소량의 출발 물질이 남아있었지만, 원하는 생성물이 거의 형성된 것으로 확인되었다. 반응물에 물을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하였다. 조산물을 실리카 위에 주입하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄 이후 0 -> 10% MeOH / EtOAc), N-(6-브로모-3-피리딜)-2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]아세트아미드 (230mg, 0.54 mmol, 70%의 수율)를 수득하였다.

[0279] MS 방법 2: RT 1.13분, ES^+ m/z 423 $[M+H]^+$

[0280] ^1H NMR (400MHz, d^6-DMSO) δ/ppm:10.83 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 2H), 8.35 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 7.98 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.8 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.52 (bs, 1H), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.7, 0.4 Hz), 7.58 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.5 Hz), 7.35 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.75 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.26 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0281] **실시예 5: 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드**



[0282]

[0283] 2.0 - 5.0 mL의 마이크로웨이브 바이얼에서, N-(6-브로모-3-피리딜)-2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]아세트아미드 (75mg, 0.18 mmol)와 (트리부틸스탄닐)피라진 (78mg, 0.21 mmol)을 DMF (2.5 mL)에 용해하였다. 질소 기체를 10분간 용액에 주입한 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (21mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 바이얼의 뚜껑을 닫은 후 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 120℃에서 7시간 동안 조사하여 가열하였다. LCMS에서 원하는 생성물의 형성이 확인되었고, 출발 물질이 소량 잔류하는 것으로 확인되었다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 희석하여, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하였다. 조산물을 실리카 위에 증착시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄, 이후 0 -> 10% MeOH / EtOAc), 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드 (7.0 mg, 0.02 mmol, 10%의 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0284] MS 방법 1: RT 2.36분, ES^+ m/z 422 $[M+H]^+$

[0285] ^1H NMR (400MHz, d^6-DMSO) δ/ppm: 10.94 (s, 1H), 9.49 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 8.93 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.71 (dd, 1H, J = 2.4, 1.5 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.37 (d, 1H, J =

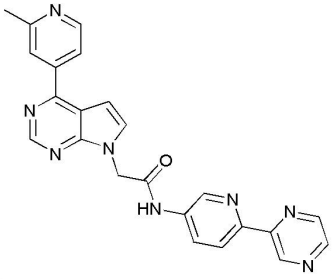
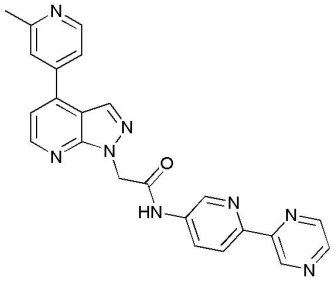
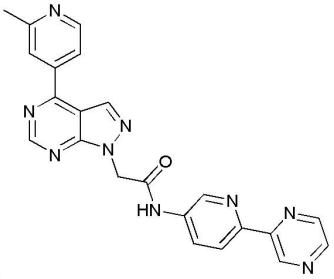
5.1 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.25 (dd, 1H, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.66 (bs, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.32 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0286] **실시예 6**

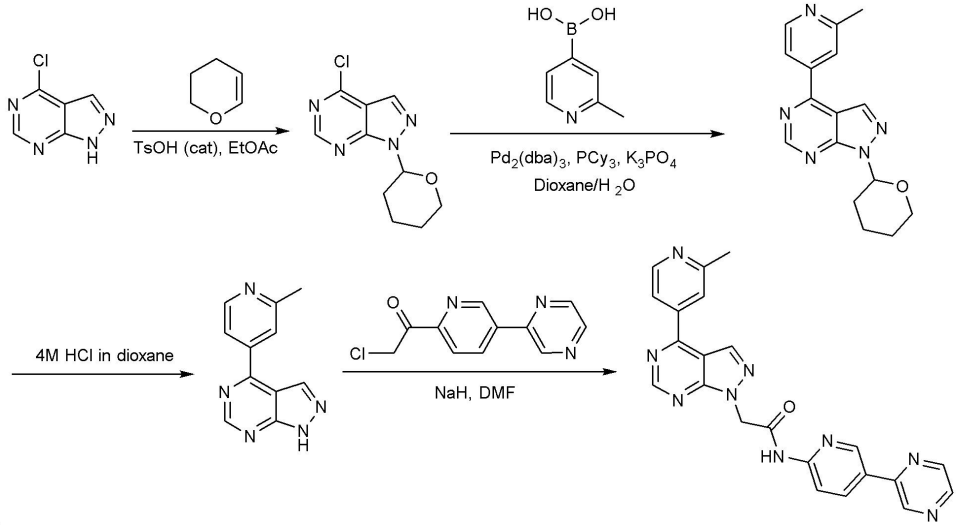
[0287] 적절한 5,6-융합된 클로로 헤테로아릴 및 헤테로아릴 보론산을 이용해 일반 반응식 3과 유사한 방법으로 아래 화합물을 제조하였다.

표 5

[0288]

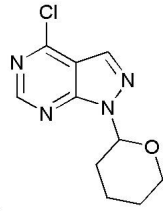
구조	구조 명	LCMS RT (min)	m/z MIM
	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	2.28 (방법 1)	422.44
	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	2.28 (방법 1)	422.44
	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	2.34 (방법 1)	423.43

[0289] **일반 반응식 4**



[0290]

[0291] **중간산물 7: 4-클로로-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘**

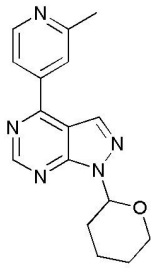


[0292]

[0293] 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (678mg, 4.39 mmol)과 *p*-톨루엔설폰산일수화물 (16mg, 0.09 mmol)을 에틸 아세테이트 (25 mL)에 첨가하고, 3,4-다이하이드로-2H-피란을 첨가한 다음 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 현탁한 고형물이 모두 용해되면, 용매를 진공 제거하고, 조산물을 실리카 위에 증착하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄), 4-클로로-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (840mg, 3.52 mmol, 80%의 수율)을 분홍색 고형물로서 수득하였다.

[0294] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.05 (dd, 1H, J = 10.4, 2.5 Hz), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H).

[0295] **중간산물 8: 4-(2-메틸-4-피리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘**



[0296]

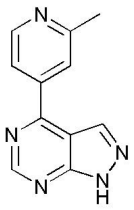
[0297] 10-20 mL의 마이크로웨이브 바이얼에서, 4-클로로-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (153mg, 0.64 mmol)과 소듐 카보네이트 (135mg, 1.28 mmol)를 1,4-다이옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL)에 현탁하였다. 질소 기체를 5분간 용액에 주입한 다음 (2-메틸-4-피리디닐)보론산 (105mg, 0.77 mmol)과 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐 (II), CH_2Cl_2 (52mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 바이얼의 뚜껑을 닫은 후 반응물에 마이크로웨이브를 1시간 동안 120℃에서 조사하였다. LCMS에서, 반응이 완료된 것으로 확인되었다. 반응물에 $NaHCO_3$ 포화 용액을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압한 다음 실리

카 위에 증착 (deposition)시켰다. 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄, 그런 후 0 -> 5% MeOH / EtOAc), 4-(2-메틸-4-피리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (130mg, 0.44 mmol, 69%의 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0298] MS 방법 2: RT 1.16분, ES^+ m/z 296 $[M+H]^+$

[0299] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 9.16 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H, J = 5.2, 0.6 Hz), 8.43 (s, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.81 (ddd, 1H, J = 5.2, 1.7, 0.6 Hz), 6.17 (dd, 1H, J = 10.4, 2.6 Hz), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 3H).

[0300] **중간산물 9: 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘**

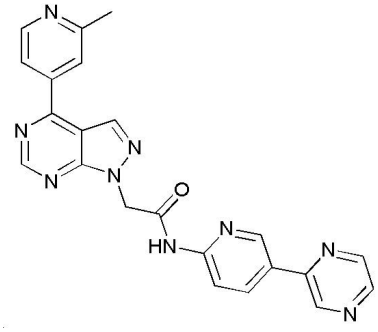
[0301] 

[0302] 4-(2-메틸-4-피리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (320mg, 1.08 mmol)을 4M HCl/1,4-다이옥산 용액 (10 mL, 40 mmol)에 현탁하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에서 반응 완료가 확인되었다. 반응물에 $NaHCO_3$ 포화 용액을 첨가하여 퀀칭한 다음 EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하고, 실리카 위에 증착하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄), 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (55mg, 0.26 mmol, 24%의 수율)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0303] MS 방법 2: RT 0.74분, ES^+ m/z 210 $[M+H]^+$

[0304] ^1H NMR (400MHz, d^6-DMSO) δ/ppm: 14.35 (bs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.10 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 5.3), 2.66 (s, 3H).

[0305] **실시예 7: 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드**

[0306] 

[0307] 4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (122mg, 0.58 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해하여, 0℃까지 냉각시켰다. NaH (미네랄 오일 중의 60% 분산액) (28mg, 0.69 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 45분간 교반하였다. 반응물을 실온까지 승온시켜 15분간 교반하였다. 반응물을 0℃까지 냉각시켜 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (186mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 승온시켜 3일간 교반하였다. LCMS에서 반응 완료가 관찰되었다. 반응물에 물을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하고, 실리카 위에 증착하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (25g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄, 이후 0 -> 10% MeOH / EtOAc), 2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (15mg, 0.04 mmol, 6%의 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0308] MS 방법 2: RT 1.08분, ES^+ m/z 424 $[M+H]^+$

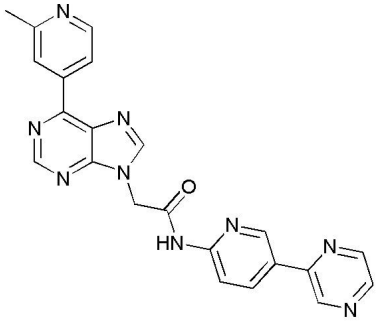
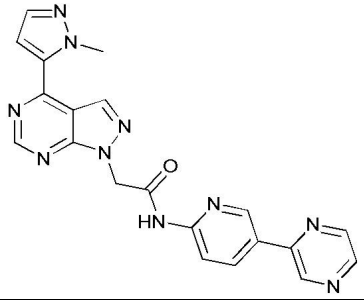
[0309] ^{1}H NMR (400MHz, d^{6}-DMSO) δ/ppm: 11.4 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 9.18 (s, 1H), 9.15 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.94 (s, 1H), 8.75-8.72 (m, 2H), 8.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.53 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 8.08 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 5.58 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

[0310] **실시예 8**

[0311] 적절한 5,6-융합된 클로로 헤테로아릴 및 헤테로아릴 보론산을 이용해 일반 반응식 4와 유사한 방법으로 아래 화합물을 제조하였다.

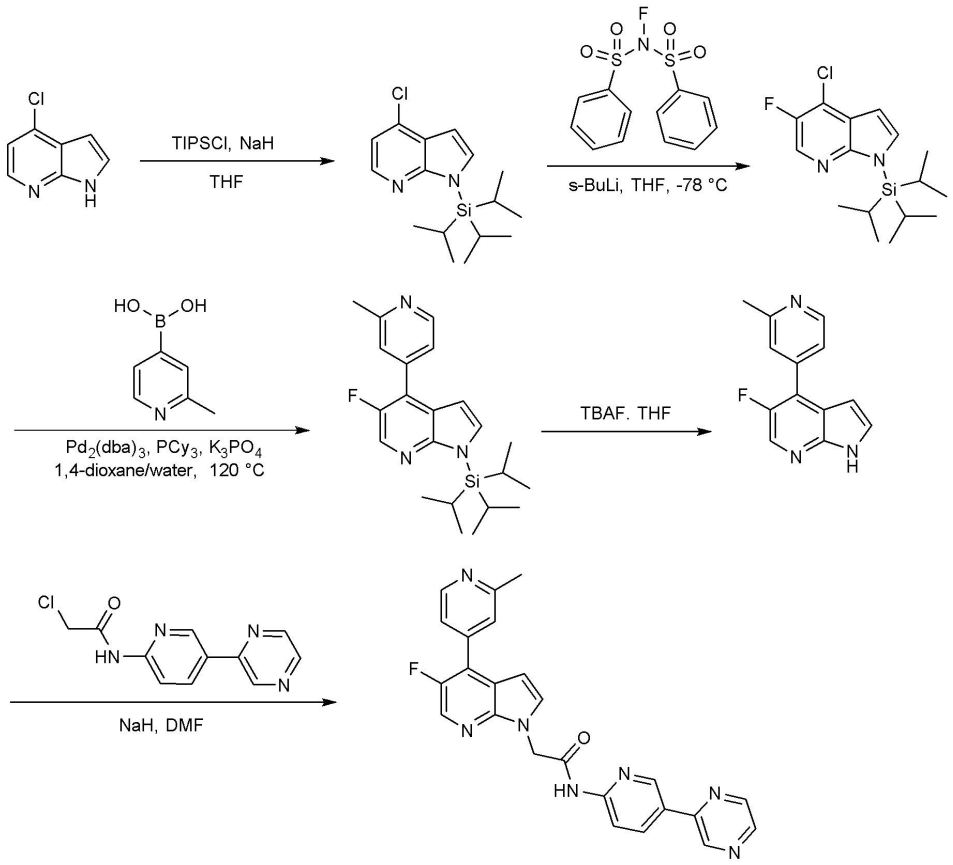
표 6

[0312]

구조	구조 명	LCMS RT (min)	m/z MIM
	2-[6-(2-메틸-4-피리딜)푸린-9-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜-아세트아미드	2.27 (방법 1)	423.43
	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.90 (방법 1)	412.41

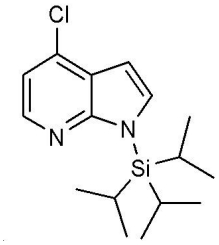
[0313] **일반 반응식 5**

[0314] 본 발명의 추가의 화합물들을 아래 경로와 유사하게 제조할 수 있었다.



[0315]

[0316] **중간산물 9: 4-클로로피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-트리이소프로필실란**

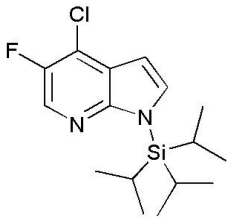


[0317]

[0318] 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.05g, 6.88 mmol)을 THF (50 mL)에 용해하고, 0℃까지 냉각시켰다. NaH (미네랄 오일 중의 60% 분산액) (1.5g, 10.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 교반하였다. 트리이소프로필실릴 클로라이드 (2.38g, 12.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 환류 가열하였다. TLC (8:2 헵탄/EtOAc)에서 SM (Rf 0.4)의 고갈과 새로운 생성물 스팟 (0.9) 형성이 관찰되었다. 반응물을 물로 퀀칭하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하고, 실리카 위에 증착하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (40g 컬럼, 0 -> 20% EtOAc/헵탄), (4-클로로피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-트리이소프로필실란 (2.1g, 6.88 mmol, 100%의 수율)을 수득하였다.

[0319] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.21 (d, 1H, J = 5.4 Hz, 7.39 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 3.5 Hz), 1.93 (hept, 3H, J = 7.2 Hz), 1.19 (d, 18H, J = 7.2 Hz).

[0320] **중간산물 10: (4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-트리이소프로필실란**

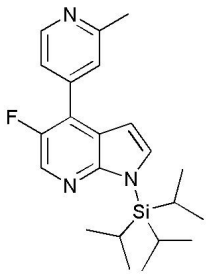


[0321]

[0322] 4-클로로피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-트리이소프로필실란 (290mg, 0.94 mmol)을 THF (8 mL)에 용해하고, -78℃까지 냉각시켰다. *s*-BuLi 용액을 점적 첨가한 다음 반응물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. N-플루오로벤젠설폰이미드 (830mg, 2.63 mmol) / THF (3mL) 용액을 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 1시간 교반하였다. LCMS에서 출발 물질 또는 생성물 관찰에 대해 결론을 내리지 못하였다. 반응물에 NH_4Cl 포화 용액을 -78℃에서 첨가하여 퀀칭한 다음 천천히 실온까지 승온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 3번 추출하고, 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 진공 감압하였다. 조산물을 실리카 위에 증착시키고, 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g 컬럼, 0 -> 20% EtOAc/헵탄), (4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-트리이소프로필실란 (180mg, 0.55 mmol, 59%의 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0323] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.18 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.41 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 1.86 (hept, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.14 (d, 18H, *J* = 7.6 Hz).

[0324] **중간산물 11: [5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-트리이소프로필실란**



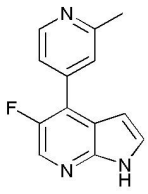
[0325]

[0326] 2.0 - 5.0 mL의 마이크로웨이브 바이얼에서, (4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-트리이소프로필실란 (180mg, 0.55 mmol)과 포타슘 포스페이트 트리베이직 (233mg, 1.10 mmol)을 1,4-다이옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL)에 현탁하였다. 용액에 10분간 질소 기체를 주입한 다음 2-메틸피리딘-4-보론산 (180mg, 1.31 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (15mg, 0.06 mmol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (0) (34mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 바이얼을 밀봉하고, 120℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브를 조사하여 반응물을 가열하였다. LCMS에서 반응 완료를 확인하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 희석하여, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하고, 실리카 위에 증착하였다. 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12g, 0 -> 50% EtOAc/헵탄), [5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-트리이소프로필실란 (136mg, 0.35 mmol, 64%의 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0327] MS 방법 2: RT 2.48분, ES^+ m/z 384 $[M+H]^+$

[0328] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.66 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz), 7.50 (bs, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 2.68 (s, 3H), 1.87 (hept, 3H, *J* = 7.7 Hz), 1.16 (d, 18H, *J* = 7.7 Hz).

[0329] **중간산물 12: 5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

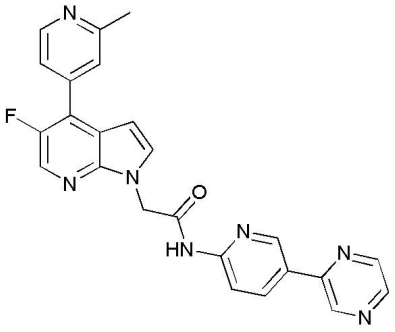
[0330] 

[0331] [5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-트리이소프로필실란 (136mg, 0,35 mmol)을 THF (3.5 mL)에 용해하고, 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 / THF (0.43 mL, 0.43 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반한 다음 LCMS에 의해 반응 완료를 관찰하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 감압하여, 5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (80mg, 0.35 mmol, 80%의 수율)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0332] MS 방법 2: RT 0.90분, ES^+ m/z 228 $[M+H]^+$

[0333] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 9.41 (bs, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.50 (bs, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 3.5, 2.5 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.56 (dd, 1H, J = 3.5, 2.0 Hz), 2.69 (s, 3H).

[0334] **실시예 9: 2-[5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드**

[0335] 

[0336] 5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (80mg, 0.35 mmol)을 DMF (4 mL)에 용해하여 0℃까지 냉각시켰다. NaH (미네랄 오일 중의 60% 분산액) (17mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 45분간 교반한 후 반응물을 실온까지 승온시켜 15분간 교반하였다. 반응물을 0℃까지 냉각시켜 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (114mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 승온시켜 16시간 교반하였다. LCMS에서 출발 물질이 소량 남아있고, 원하는 생성물이 형성된 것을 확인하였다. 반응물에 물을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 3번 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 진공 감압하고, 실리카 위에 증착하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (12g 컬럼, 0 -> 100% EtOAc/헵탄, 이후 0-10% MeOH / EtOAc). 정제된 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하여 정제된 산물 2-[5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (10mg, 0.03 mmol, 6%의 수율)를 수득하였다.

[0337] MS 방법 1: RT 2.58분, ES^+ m/z 440 $[M+H]^+$

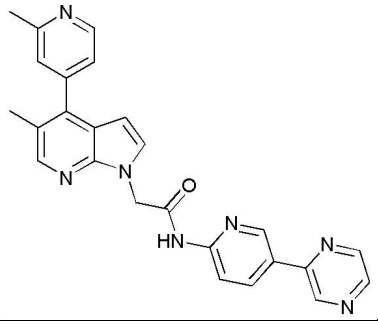
[0338] ^1H NMR (400MHz, d^6-DMSO) δ/ppm: 11.28 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.15 (dd, 1H, J = 2.5, 0.7 Hz), 8.73 (dd, 1H, J = 2.5, 1.5 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.53 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.34 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

[0339] **실시예 10**

[0340] 적절한 5,6-융합된 클로로 헤테로아릴을 사용해 일반 반응식 5와 유사한 방법으로 아래 화합물을 제조하였다.

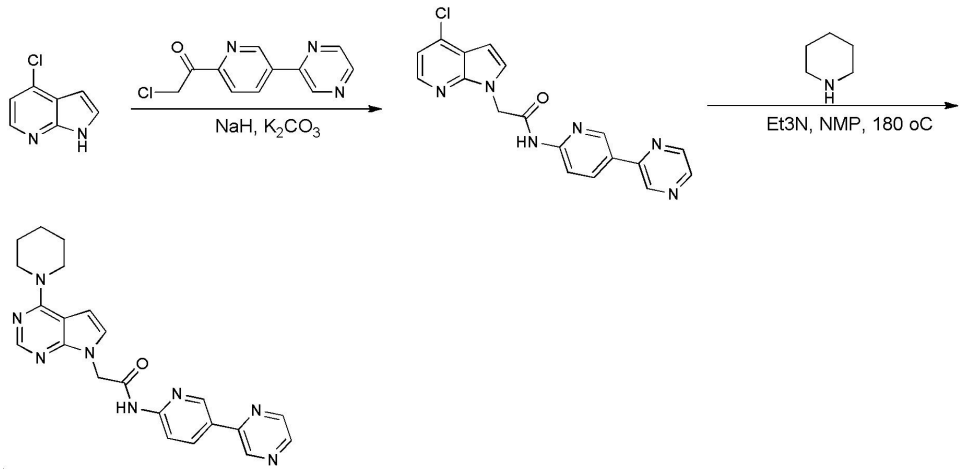
표 7

[0341]

구조	구조 명E	LCMS RT (min)	m/z MIM
	2-[5-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	2.50 (방법 1)	435.45

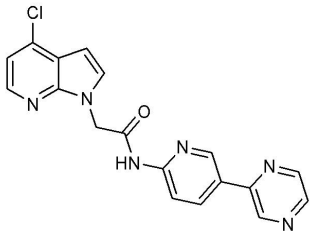
[0342] **일반 반응식 6**

[0343] 아래 경로와 유사한 방식으로 본 발명의 추가의 화합물들을 제조할 수 있었다.



[0344]

[0345] **중간산물 13: 2-(4-클로로피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드**



[0346]

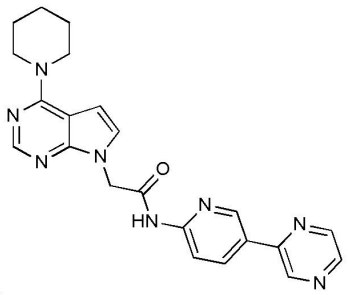
[0347] 2-클로로-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (708mg, 2.85mmol)와 포타슘 카보네이트 (1132mg, 8.19mmol)를, DMF (70mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (250mg, 1.64mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 밤새 가열하였다. LCMS 분석으로, 원하는 생성물의 형성을 확인하였다. 반응 혼합물을 건조물로 농축하고, 수득되는 잔류물을 DCM 중에 취한 다음 소듐 바이카보네이트를 첨가하였다. 상 분리 후, 수 상을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 브린으로 헹구고, 황산나트륨 상에서 건조한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 조산물 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 (40g SiO_2, 0-10% MeOH/DCM), 유사 분획들을 조합하여 용매를 감압 하에 제거함으로써, 2-(4-클로로피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (350mg,0.96mmol, 59%의 수율)를 크림형 고형물로서 수득하였다.

[0348] MS 방법 1: RT 3.52분, ES^+ m/z 365.1 / 367.0 $[M+H]^+$

[0349] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 9.00-9.02 (d, *J*=1.5Hz, 1H), 8.90-8.93 (m, 1H), 8.64-8.67 (m, 1H), 8.55-

8.57 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.30-8.39 (m, 3H), 7.40-7.43 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.23-7.25 (d, *J*=5.3Hz, 1H), 6.74-6.76 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

[0350] **실시예 11: 2-[4-(1-피페리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드**

[0351] 

[0352] 트리에틸아민 (0.19mL, 1.37mmol)과 피페리딘 (0.14mL, 1.37mmol)을, 2-(4-클로로피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (100mg, 0.27mmol) / NMP (2mL) 용액에 첨가하였다. 180℃에서 4시간 동안 반응물에 마이크로웨이브를 조사 처리하였다. LCMS 분석으로 원하는 생성물의 형성을 확인하였다. 반응 혼합물에 브린과 DCM을 첨가하고, 층 분리하였다. 수 상을 DCM (x3)으로 추출하고, 유기층을 조합하여 황산나트륨 상에서 건조한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 조산물 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 (0-10% MeOH / DCM), 유사 분획들을 조합한 다음 용매를 감압 하에 제거하였다. 조산물 잔류물을 DMSO:MeCN:H2O (8:1:1) 중에 취하고, 역상 분취용 HPLC (H_2O 및 MeCN + 0.1% 포름산으로 용출시킴)에 의해 정제하였다. 유사 분획들을 조합하여 SCX 카트리지를 통과시키고, 카트리지를 MeOH 및 NH_3/MeOH로 순차적으로 용출시켰다. NH_3/MeOH 분획들을 조합하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 2-[4-(1-피페리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드 (3mg, 0.0073mmol, 2.6%의 수율)를 무색 고형물로서 수득하였다.

[0353] MS 방법 1: RT 2.81분, ES^+ m/z 414.1$[M+H]^+$

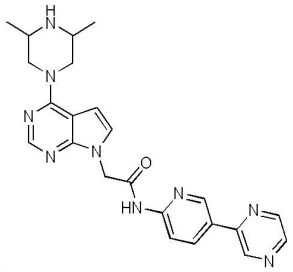
[0354] ^{1}H NMR (400MHz, D6-DMSO) δ/ppm: 11.13 (bs, 1H), 9.30-9.32 (d, *J*=1.5Hz, 1H), 9.12-9.14 (m, 1H), 8.71-8.74 (m, 1H), 8.63-8.64 (d, *J*=2.6Hz, 1H), 8.50-8.54 (dd, *J*=2.6, 8.9Hz, 1H), 8.11-8.16 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.91-7.94 (d, *J*=5.5Hz, 1H), 7.33-7.35 (d, *J*=3.5Hz, 1H), 6.48-6.50 (d, *J*=3.7Hz, 1H), 6.44-6.47 (d, *J*=5.5Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.40-3.46 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 6H).

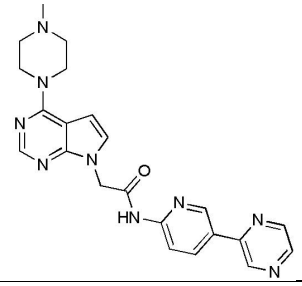
[0355] **실시예 12**

[0356] 피페리딘을 적절한 포화 아민으로 치환하여, 일반 반응식 6에 기술된 방법으로 아래 화합물들을 제조하였다.

표 8

[0357]

구조	구조 명	LCMS RT (min)	m/z MIM
	2-[4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	1.83 (방법 1)	443.1

	2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	1.64 (방법 1)	429.1

[0358] 듀얼-세포 β-카테닌 리포터 분석

[0359] L-Wnt 세포로 지칭되는, 생물학적으로 활성형인 뮤라인 Wnt-3a를 구성적으로 생산하도록 형질전환된 마우스 L 세포를 미국 버지니아주 매너서스에 위치한 American Type Culture Collection (ATCC)에서 입수하였다. 이 세포를 10% FCS (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 1% 게네티신 (geneticin) 및 1% 소듐 피루베이트 (Sigma)가 첨가된 DMEM에서 37℃ 및 5% CO_2 조건 하에 배양하였다. 세포를 96웰 플레이트에 접종하고, 0.1% DMSO 농도로 희석한 화합물의 연속 희석물들을 처리하였다. 24시간 후, 세포 상층액을, Wnt 경로 반응 인자들의 제어 하에 루시퍼라제 유전자를 포함하는 안정적으로 형질전환된 Leading Light® Wnt 리포터 세포가 미리 접종된 96웰 플레이트로 이동시켰다. 다시 24시간 후, 세포에 One-glo 루시퍼라제 분석 시스템 (Promega, Madison, WI)을 처리하고, 발광 신호를 envision에서 판독하였다. 화합물의 IC_{50}을 루시퍼라제 신호를 DMSO 대조군 대비 50%로 줄이는 농도로 결정하였다.

[0360] 본 발명의 소정의 화합물에 대한 시험관내 생물 데이타 결과는 아래 표에 나타낸다. 표는 각 화합물의 IC50에 따라 각 화합물들을 "+", "++" 및 "+++"의 그룹으로서 나타낸다. 카테고리 "+"는 IC50이 >5 nM인 화합물을 의미한다. 카테고리 "++"는 IC50이 1 nM 내지 5 nM인 화합물을 의미한다. 카테고리 "+++"는 IC50이 <1 nM인 화합물을 의미한다.

표 9

[0361]

ID No.	화합물 명	IC50 (nM)
1	2-[5-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
2	2-[5-플루오로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
3	2-[5-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
4	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	**
5	2-[5-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
6	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	*
7	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	**
8	2-[2-아미노-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
9	2-[5-시아노-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
10	2-[2-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
11	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
12	2-[2-클로로-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
13	2-[6-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	*
14	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	**

15	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	**
16	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	*
17	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(6-피라진-2-일-3-피리딜)아세트아미드	**
18	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	**
19	2-[6-(2-메틸-4-피리딜)푸린-9-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	*
20	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)이미다조[4,5-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	**
21	N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)-2-[4-[2-(트리플루오로메틸)-4-피리딜]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]아세트아미드	***
22	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
23	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
24	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
25	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
26	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
27	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***
28	2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	*
29	2-[4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	*
30	2-[4-(1-피페리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	nv
31	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	***

[0362] 본 발명의 화합물 선별을 위한 구체적인 IC_{50} 값들은 아래에 나타낸다.

표 10

[0363]

ID no.	화합물	IC50 (nM)
27	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	0.67
3	2-[5-(2-메틸-4-피리딜)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	0.36
10	2-[2-메틸-4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	0.32
23	2-[4-(2-메틸-4-피리딜)피롤로[3,2-c]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	0.43
31	2-[4-(2-메틸피라졸-3-일)피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]-N-(5-피라진-2-일-2-피리딜)아세트아미드	0.89

[0364] 특이 면역침강 (Specificity Immunoprecipitation)

[0365] L-Wnt 세포에, 알카닐-팔미테이트와 여러 농도의 화합물을 처리하여 분석할 수 있다. 24시간 후, 세포 라이세이트를 PBS (SOURCE)에서 세척하고, 빙랭한 라이시스 완충제 (LYSIS BUFFER) 중에 수집할 수 있다. Dynabeads (SOURCE)를 20분간 항-wnt-3a 항체 (Abcam)와 인큐베이션하고, 라이세이트와 1시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 비드를 자기에 의해 분리하고, 비-결합 분획은 남겨둘 수 있다. 클릭 케미스트리 (click chemistry)를 Click-iT® 단백질 완충제 키트 (Life technologies)를 사용해 제공된 프로토콜에 따라 샘플에 대해 수행하여, 바이오틴을 알카닐 팔미테이트에 접합시킬 수 있다. 자기를 사용해 샘플에서 용출물을 분리시키고, 수득한 샘플을 20분간 끓여 접합체를 해리시킬 수 있다. 비드를 제거하고, 용출물과 비-결합 분획으로 폴리아크릴아미드 겔 전기영동을 수행한 다음 막으로 이동시켜 스트렙타비딘-호스래디시 퍼옥시다제를 사용해 바이오틴을, 그리고 특이 항

체에 의해 전체 Wnt를 염색시킬 수 있다.

[0366] 세포 사멸 분석

[0367] 배양 배지 (DMEM, 10% FCS)내 세포에, 0.1% DMSO로 희석한 화합물 연속 희석물을 72시간 처리할 수 있다. 레사주린을 레소루핀으로 환원시키는 능력을 590 nm에서 형광 방출에 의해 검출하여, 생존 세포 수를 측정하였다.

[0368] Foci 형성 분석

[0369] Capan-2 세포를 6웰 플레이트에 표준 배양 배지 하에 접종하고, 화합물의 연속 희석물을 처리할 수 있다. 세포 배지를 4일마다 화합물이 첨가된 새로운 배지로 교체하였다. 10일 배양 후, 세포를 메탄올에서 고정시키고 크리스탈 바이올렛을 처리하여 가시화할 수 있다. 세포 콜로니로 덮힌 영역을 Operetta로 검출하고, Columbus 소프트웨어를 사용해 분석하였다.