



등록특허 10-2148681



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월27일

(11) 등록번호 10-2148681

(24) 등록일자 2020년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7019069

(22) 출원일자(국제) 2014년02월15일

심사청구일자 2018년10월29일

(85) 번역문제출일자 2015년07월15일

(65) 공개번호 10-2015-0118102

(43) 공개일자 2015년10월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/016643

(87) 국제공개번호 WO 2014/130375

국제공개일자 2014년08월28일

(30) 우선권주장

61/767,721 2013년02월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2011507854 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

칼리토르 사이언시즈, 엘엘씨

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 에스 비아
엘 토로 107

선샤인 레이크 파르마 컴퍼니 리미티드

중국 523000 광동 동관 송산 레이크 노던 인더스
트리얼 에어리어

(72) 발명자

시 낭

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 에스 비아
엘 토로 107

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 PI3 키나제 모듈레이터로서의 해테로방향족 화합물

(57) 요약

본 발명은 단백질 키나제 활성, 특히 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3 키나제) 및 mTOR의 활성을 조절하며, 증식, 분화, 세포자살, 이동 및 침습과 같은 세포간 및/또는 세포내 신호전달 활성을 조절하는데 사용가능한 해테로방향족 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 제형을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기한 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물, 및 포유류, 특히 인간에서 과증식성 장애를 치료하는데 상기 조성물을 이용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 403/04 (2013.01)

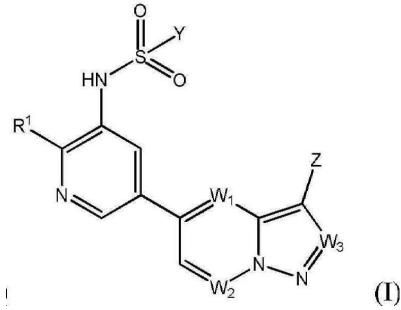
C07D 471/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, N-옥사이드, 용매화물 또는 약제학적인 염:



상기 식 (I)에서,

W_1 은 N 또는 CR^c 이고;

각각의 W_2 및 W_3 는 독립적으로 CR^c 이며; Z는 CN , N_3 또는 $\overset{\ddot{z}}{C} \equiv X$ 이고;

X는 H, D, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)사이클로알킬, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헵테로아릴이고, 여기서 각각의 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)사이클로알킬, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헵테로아릴은 D, F, Cl, Br, CN, N_3 , OR^a , SR^a , NR^aR^b , $-C(=O)NR^aR^b$, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, -(C_1-C_4)알킬렌-CN, -(C_1-C_4)알킬렌-OR^a, -(C_1-C_4)알킬렌-NR^aR^b, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

Y는 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)사이클로알킬, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_6-C_{10})아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헵테로아릴이고, 여기서 각각의 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)사이클로알킬, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헵테로아릴은 D, F, Cl, Br, CN, N_3 , OR^a , SR^a , $-C(=O)NR^aR^b$, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, -(C_1-C_4)알킬렌-CN, -(C_1-C_4)알킬렌-OR^a, -(C_1-C_4)알킬렌-NR^aR^b, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

R^1 은 H, D, Cl, OR^a , NR^aR^b , (C_1-C_6)지방족 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬이고, 여기서 각각의 (C_1-C_6)지방족 및 (C_3-C_6)사이클로알킬은 D, F, Cl, CN, N_3 , OR^a , SR^a 및 NR^aR^b 로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_6-C_{10})아릴, O, S

및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤테로아릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴 또는 -(C₁-C₄)알킬렌-(5-10원성 헤테로아릴)이거나, 또는 R^a와 R^b는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 3-8원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 상기한 치환기들은 각각 선택적으로 D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₆)알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되고; 및

각각의 R^c는 독립적으로 H임.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 H, D, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬 또는 -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤테로사이클릴이고,

상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬 및 -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆) 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)할로알킬, (C₂-C₄)알케닐 및 (C₂-C₄)알키닐로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

Y는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤테로아릴이고,

상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤테로아릴은 각각 선택적으로 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)할로알킬, (C₂-C₄)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

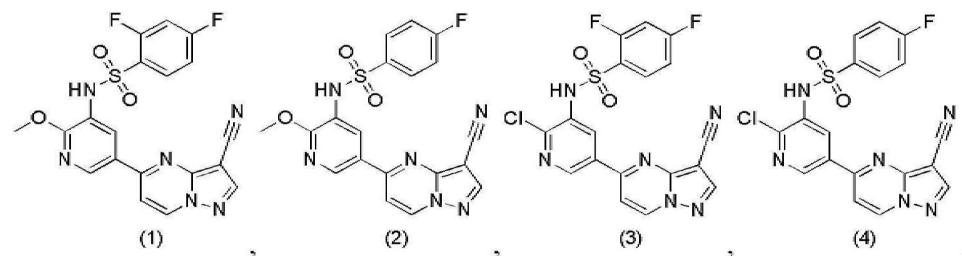
제1항에 있어서,

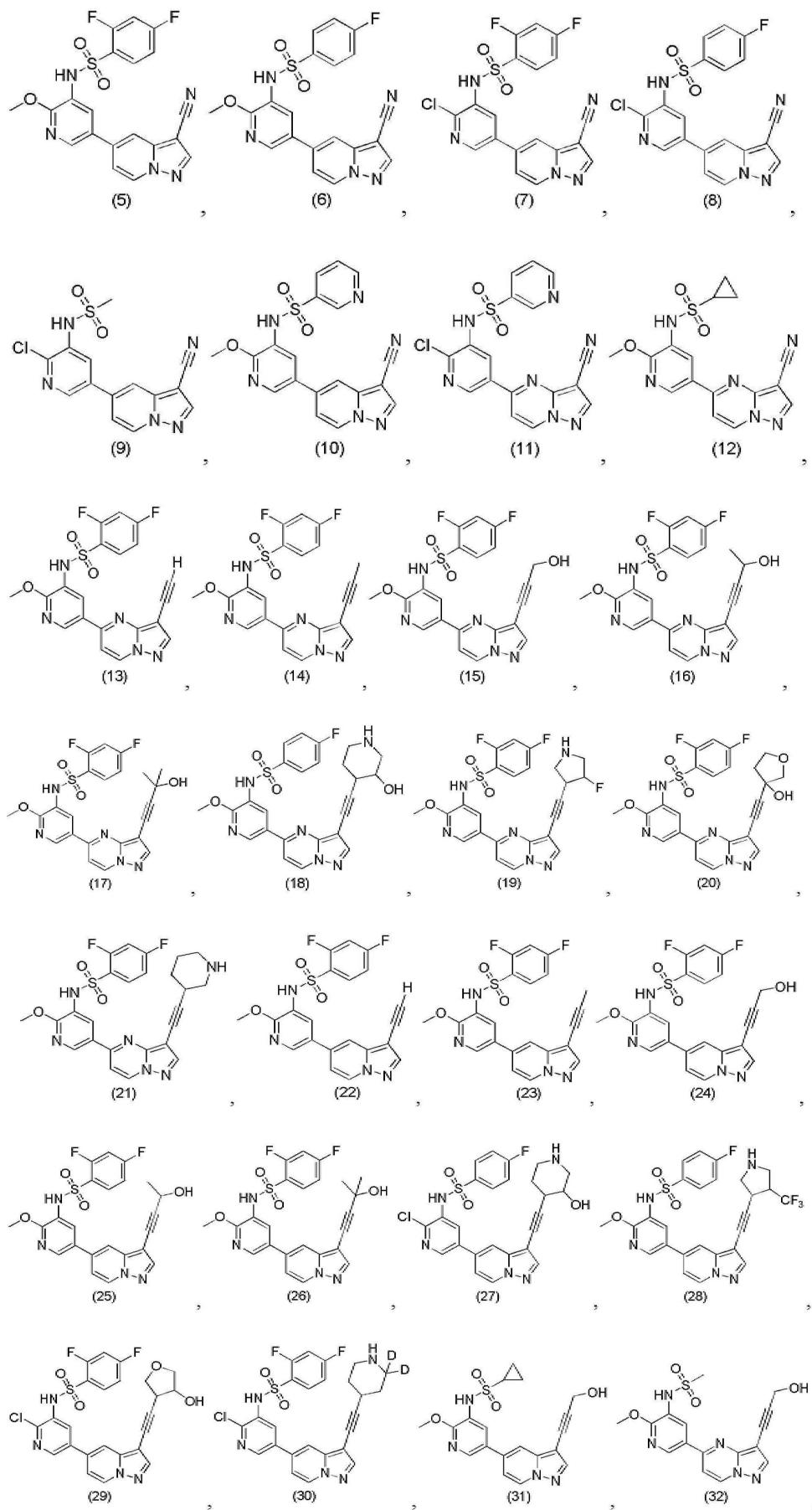
R¹은 H, D, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃ 또는 OCH₂CH₃인 것을 특징으로 하는 화합물.

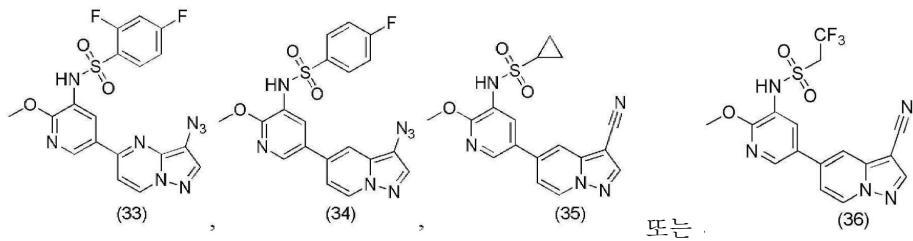
청구항 5

제1항에 있어서,

아래 구조식들 중 하나를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:







청구항 6

환자에서 증식성 장애를 예방, 관리, 치료 또는 중증도를 약화시키는데 사용하기 위한 약학 조성물로서,
상기 약학 조성물은,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및

약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제, 보강제, 비히클 또는 이들의 조합을 포함하고,

상기 증식성 장애는 전이암, 대장암, 위 선암종, 방광암, 유방암, 신장암, 간암, 폐암, 피부암, 갑상선암, 두경부암, 전립선암, 췌장암, CNS 암, 교모세포종, 골수증식성 장애, 죽상동맥경화증 또는 폐 섬유증인 것을 특징으로 하는

약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

화학요법제, 항-증식제, 죽상동맥경화증 치료제, 폐섬유증 치료제 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 추가적인 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 추가적인 치료제가 클로람부실 (chlorambucil), 멜팔란 (melphalan), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 이포스파미드 (ifosfamide), 부설판 (busulfan), 카르무스틴 (carmustine), 로무스틴 (lomustine), 스트렙토죽신 (streptozocin), 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 다카르바진 (dacarbazine), 테모졸로미드 (temozolomide), 프로카바진 (procarbazine), 메토트렉세이트 (methotrexate), 플루오로우라실 (fluorouracil), 시타라빈 (cytarabine), 겨시타빈 (gemcitabine), 머캡토퓨린 (mercaptopurine), 플루다라빈 (fludarabine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈크리스틴 (vincristine), 비노렐빈 (vinorelbine), 파클리타셀 (paclitaxel), 독세타셀 (docetaxel), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan), 에토포시드 (etoposide), 트라벡테딘 (trabectedin), 닉티노마이신 (dactinomycin), 독소루비신 (doxorubicin), 에피루비신 (epirubicin), 다우노루비신 (daunorubicin), 미톡산트론 (mitoxantrone), 블레오마이신 (bleomycin), 미토마이신 (mitomycin), 이사벤플론 (ixabepilone), 타목시펜 (tamoxifen), 플루타미드 (flutamide), 고나도렐린 유사체 (gonadorelin analogue), 메게스트롤 (megestrol), 프레드니손 (prednidone), 텍사메타손 (dexamethasone), 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 탈리도미드 (thalidomide), 인터페론 alfa, 루코보린 (leucovorin), 시릴리무스 (sirolimus), 템시롤리무스 (temsirolimus), 에베롤리무스 (everolimus), 아파티닙 (afatinib), 알리세르티브 (alisertib), 아무바티닙 (amuvatinib), 아파티닙 (apatinib), 액시티닙 (axitinib), 보르테조닙 (bortezomib), 보수티닙 (bosutinib), 브리바닙 (brivanib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 세디라닙 (cediranib), 크레놀라닙 (crenolanib), 크리조티닙 (crizotinib), 다브라페닙 (dabrafenib), 다코미티닙 (dacotinib), 다누세르티브 (danusertib), 다사티닙 (dasatinib), 도비티닙 (dovitinib), 에를로티닙 (erlotinib), 포레티닙 (foretinib), 가네테스펩 (ganetespib), 게페티닙 (gefitinib), 이브루티닙 (ibrutinib), 이코티닙 (icotinib), 이마티닙 (imatinib), 이니파립 (iniparib), 라파티닙 (lapatinib), 렌바티닙 (lenvatinib), 리니파닙 (linifanib), 린시티닙 (linsitinib), 마시티닙 (masitinib), 모멜로티닙 (momelotinib), 모테사닙 (motesanib), 네라티닙 (neratinib), 닐로티닙 (nilotinib), 니라파립 (niraparib),

오프로조닙 (oprozomib), 올라파립 (olaparib), 파조파닙 (pazopanib), 퍽틸리십 (pictilisib), 포나티닙 (ponatinib), 퀴자르티닙 (quizartinib), 레고라페닙 (regorafenib), 리고세르티닙 (rigosertib), 루카파립 (rucaparib), 루솔리티닙 (ruxolitinib), 사라카티닙 (saracatinib), 사리데깁 (saridegib), 소라페닙 (sorafenib), 서니티닙 (sunitinib), 타코시티닙 (tasocitinib), 텔라티닙 (telatinib), 티반티닙 (tivantinib), 티보자닙 (tivozanib), 토파시티닙 (tofacitinib), 트라메티닙 (trametinib), 반데타닙 (vandetanib), 벨리파립 (veliparib), 베무라페닙 (vemurafenib), 비스모데깁 (vismodegib), 볼라세르티닙 (volasertib), 알렘투주맙 (alemtuzumab), 베박시주맙 (bevacizumab), 브렌투시맙 베도틴 (brentuximab vedotin), 카투막소맙 (catumaxomab), 세툭시맙 (cetuximab), 데노수맙 (denosumab), 켐투주맙 (gemtuzumab), 이필리무맙 (ipilimumab), 니모투주맙 (nimotuzumab), 오파투무맙 (ofatumumab), 파니투무맙 (panitumumab), 라무시루맙 (ramucirumab), 리툭시맙 (rituximab), 토시투모맙 (tositumomab), 트라스투주맙 (trastuzumab) 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 환자에서 증식성 장애를 예방, 관리, 치료 또는 중증도를 약화시키는데 사용하기 위한 것이며,

상기 증식성 장애가 전이암, 대장암, 위 선암종, 방광암, 유방암, 신장암, 간암, 폐암, 피부암, 갑상선암, 두경부암, 전립선암, 췌장암, CNS 암, 교모세포종, 골수증식성 장애, 죽상동맥경화증 또는 폐 섬유증인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

생물 샘플을 상기 화합물에 접촉시키는 것을 포함하여, 상기 생물 샘플에서 단백질 키나제의 활성을 저해 또는 조절하는데 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 단백질 키나제가 수용체 티로신 키나제인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 수용체 티로신 키나제가 PI3K, mTOR 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

환자에서 증식성 장애를 예방, 관리, 치료 또는 중증도를 약화시키는데 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 약학 조성물은,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및

약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제, 보강제, 비히클 또는 이들의 조합을 포함하고,

상기 약학 조성물은 생물 샘플을 상기 화합물 또는 상기 약학 조성물에 접촉시키는 것을 포함하여, 상기 생물 샘플에서 단백질 키나제의 활성을 저해 또는 조절하는데 사용되며,

상기 증식성 장애가 전이암, 대장암, 위 선암종, 방광암, 유방암, 신장암, 간암, 폐암, 피부암, 갑상선암, 두경부암, 전립선암, 췌장암, CNS 암, 교모세포종, 골수증식성 장애, 죽상동맥경화증 또는 폐 섬유증인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 단백질 키나제가 수용체 티로신 키나제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 약학 조성물은 환자에서 증식성 장애를 예방, 관리, 치료 또는 중증도를 약화시키는데 사용하기 위한 것이며,

상기 수용체 티로신 키나제가 PI3K, mTOR 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2013년 2월 21일자 미국 가출원 번호 61/767,721에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003]

본원에 기술된 본 발명은 단백질 키나제 및 이의 저해제 분야에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3 키나제 또는 PI3K) 시그널링 경로의 모듈레이터 및 이의 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

포스포이노시티드 3-키나제 (PI3 키나제 또는 PI3K)는 지질 키나제의 한 유형으로서, 세포의 생존, 증식 및 분화를 비롯한 수많은 세포 프로세스에서 중요한 조절 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다. PI3K는, 수용체 티로신 키나제 (RTK)와 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 하류 주 작동자로서, 인지질을 형성함으로써, 신호를 다양한 성장 인자들과 사이토카인으로부터 세포내 메세지로 전달하며, 이 인지질이 세린-트레오닌 단백질 키나제 AKT (단백질 키나제 B (PKB)라고도 함)와 그외 하류 작동자 경로를 활성화한다. PI3K 시그널링 경로의 가장 중요한 네거티브 조절자는 종양 억제인자 또는 PTEN (포스파타제 및 텐신 상동체)이다 ("Small-molecule inhibitors of the signaling network." *Future Med. Chem.*, 2011, 3, 5, 549-565).

[0005]

포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 경로는 암에서 흔히 활성화되는 중요한 신호 전달 경로이다. 활성화된 PI3K 경로는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 (PIP2)를 인산화하여, 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트 (PIP3)를 생성한다. PIP3는 포스파타제 및 텐신 상동체 (PTEN)에 의해 탈인산화될 수 있으며, 이로써 PI3K 시그널링이 종결된다. PIP3가 축적되면, 단백질 세린-트레오닌 키나제 AKT가 트레오닌 308번 위치에서 포스포이노시티드-의존적인 키나제 1 (PDK1)에 의해 인산화되는 것에서부터 시작되는 시그널 케스케이드가 활성화된다. 인산화된 AKT는 포유류의 라파마이신 (mTOR) 타겟을 활성화하여, 이의 하류 타겟의 인산화를 유도하게

된다.

[0006] PI3K는 구조와 특성에 차이가 있는 3가지 클래스가 있는데, 클래스 I은 클래스 Ia와 클래스 Ib로 다시 나뉠 수 있다. 클래스 II의 PI3K는 고전적인 단백질 키나제 C 이소형에 칼슘/지질 결합을 매개하는 촉매 도메인을 가진 큰 (170~210 kDa) 단백질이다. 클래스 III의 PI3K는 VPS34 유전자에 의해 코딩되는 효모 단백질을 특징으로 하며, 이것은 PtdIn만을 인산화하여, PtdIns(3)P를 형성하는데, 이것은 베지를 이송 (vesicle transport)을 조절하는 것으로 보인다 ("Targeting PI3K signaling in cancer: opportunities, challenges and limitations." *Nature Review Cancer*, 2009, 9, 550).

[0007] 클래스 Ia PI3K (PI3K α , PI3K β , PI3K γ 및 PI3K δ)는 촉매 서브유닛 p110 (각각 p110 α , p110 β , p110 γ 및 p110 δ)과 p85 조절 어댑터 서브유닛 (즉, p85 α , p85 β , p55 δ , p55 α 및 p50 α) 사이에 헤테로다이머를 포함한다. 촉매 서브유닛 p110은 ATP를 사용하여 PtdIns, PtdIns4P 및 PtdIns(4,5)P2를 인산화한다. 암에 있어서 클래스 Ia PI3K의 중요성은, p110 α 를 코딩하는 PI3K 촉매 서브유닛 α -이소형 유전자 (PIK3CA)가 난소암 (Campbell et al., *Cancer Res.*, 2004, 64, 7678-7681 ; Levine et al., *Clin. Cancer Res.*, 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., *Hum. Mutat.*, 2005, 25, 322; Lee et al., *Gynecol. Oncol.*, 2005, 97, 26-34), 자궁경부암, 유방암 (Bachman et al., *Cancer Biol. Ther.*, 2004, 3, 772-775; Levine et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 2006, 96, 91-95; Saal et al., *Cancer Res.*, 2005, 65, 2554-2559; Samuels and Velculescu, *Cell Cycle*, 2004, 3, 1221-1224), 결장직장암 (Samuels et al., *Science*, 2004, 304, 554; Velho et al., *Eur. J. Cancer*, 2005, 41, 1649-1654), 자궁내막암 (Oda et al., *Cancer Res.*, 2005, 65, 10669-10673), 위암 (Byun et al., *M. J. Cancer*, 2003, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene*, 2005, 24, 1477-1480), 간세포암 (Lee et al., id), 소 세포성 및 비-소 세포성 폐암 (Tang et al., *Lung Cancer* 2006, J1, 181-191; Massion et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 170, 1088-1094), 갑상선암 (Wu et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4688-4693), 급성 골수성 백혈병 (AML) (Sujobert et al., *Blood*, 1997, 106, 1063-1066), 만성 골수성 백혈병 (CML) (Hickey et al., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 2441-2450) 및 교모세포종 (Hartmann et al., *Acta Neuropathol (Berl)*, 2005, 109, 639-642; Samuels et al., supra)과 같은 다수의 인간 종양에서 빈번하게 변이되거나 증폭되어 있다는 것을 발견함으로써 검증되었다.

[0008] mTOR은 지질 키나제 활성을 가진 고도로 보존된 세린-트레오닌 키나제로서, PI3K/AKT 경로에서 작동자로서 관여한다. mTOR은 2종의 복합체 mTORC1과 mTORC2로 존재하며, 영양분 생체이용성 및 세포 에너지 수준을 모니터링함으로써 세포 증식에 중요한 역할을 담당한다. mTORC1의 하류 타겟은 리보솜 단백질인 S6 키나제 1과 진핵생물의 번역 개시 인자인 4E-결합 단백질 1이며, 이들 모두 단백질 합성의 조절에 중요하다 ("Present and future of PI3K pathway inhibition in cancer: perspectives and limitations." *Current Med. Chem.* 2011, 18, 2647-2685).

[0009] 종양발생이 mTOR 시그널링의 탈조절 (dysregulation)의 결과라는 인식은 라파마이신 (rapamycin)과 이의 유사체, 예컨대 템시롤리무스 (temsirolimus) (CCI-779) 및 에베롤리무스 (everolimus) (RAD001)에 의한 약리학적인 mTOR 교란 연구에 주로 근거한 것이다. 라파마이신은 mTOR을 저해하며, 이로 인해 G1 정지 (arrest) 및 세포 자살을 유도하는 것으로 확인되었다. 라파마이신의 생장 저해 기전은 라파마이신과 FK-결합 단백질 12 (FKBP-12)의 복합체 형성과 관련있는 것으로 확인되었다. 이들 복합체는 mTOR에 고 친화성으로 결합하여, 이의 활성화를 방해함으로써, 단백질 번역과 세포 생장을 저해하게 된다. mTOR 저해가 미치는 세포 효과는 PTEN이 동시에 불활성화된 세포에서 더욱 뚜렷하게 나타난다. 라파마이신의 항종양 활성이 확인되었으며, 템시롤리무스 및 에베롤리무스와 같은 다수의 라파마이신 유사체들이 미국 식의약청으로부터 특정 타입의 암 치료용으로서 허가되었다.

[0010] 생물학적 프로세스와 질병 상태에서의 PI3K와 mTOR의 중대한 역할을 고려할 때, 이들 키나제에 대한 저해제가 필요하다 ("Phosphatidylinositol 3-kinase isoforms as a novel drug targets." *Current Drug Targets*, 2011, 12, 1056-1081; "Progress in the preclinical discovery and clinical development of class I and dual class I/IV phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors." *Current Med. Chem* 2011, 18, 2686-2714).

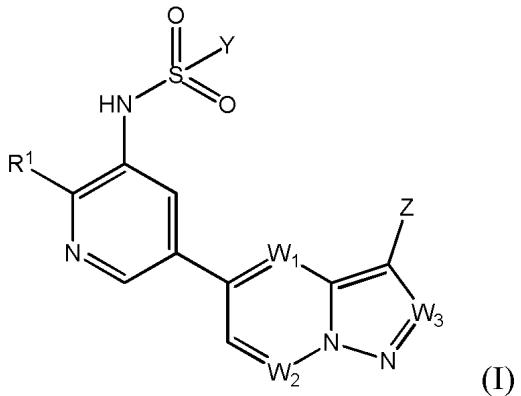
발명의 내용

[0011] 후술하는 내용들은 본 발명의 일부 측면을 단순 요약 개시한 것으로서, 본질적으로 제한하고자 하는 것은 아니다. 이러한 측면들과 그외 측면들, 그리고 구현예들이 아래에서 보다 충분히 기술된다. 본원에서 인용된 모든 참고문헌들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 명시적으로 개시된 내용이 참조문헌

에 기재된 내용과 일치하지 않을 경우, 본 명세서의 명시적인 기재 내용이 우선한다.

[0012] 본 발명은 PI3K 및/또는 mTOR을 저해, 제어 및/또는 조절하며, 인간에서 암과 같은 과증식성 질환을 치료하는데 유용한, 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은, 상기 화합물의 제조 방법, 인간에서 과증식성 질환의 치료에서 상기 화합물을 이용하는 방법, 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 제1 측면은 식 (I)을 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, N-옥사이드, 용매화물, 대사산물, 약제학적인 염 또는 프로드력을 제공한다:



[0015] 상기 식에서, 각각의 Y, R¹, Z, W₁, W₂ 및 W₃는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0016] 특정 구현예들에서, 각각의 W₁, W₂ 및 W₃는 독립적으로 N 또는 CR^c이고;

[0017] Z는 D (deuterium atom: ²H), CN, N₃ 또는 $\begin{array}{c} \ddot{\delta} \\ \parallel \\ \ddot{\delta} \end{array} \equiv X$ 이고;

[0018] X는 H, D, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)혜테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)혜테로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 혜테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)혜테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)혜테로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 혜테로아릴은 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -(C₁-C₄)알킬렌-CN, -(C₁-C₄)알킬렌-OR^a, -(C₁-C₄)알킬렌-NR^aR^b, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 혜테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

[0019] Y는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)혜테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)혜테로사이클릴, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 혜테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)혜테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)혜테로사이클릴, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 혜테로아릴은 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -(C₁-C₄)알킬렌-CN, -(C₁-C₄)알킬렌-OR^a, -(C₁-C₄)알킬렌-NR^aR^b, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 혜테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

[0020] R¹은 H, D, Cl, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)지방족 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)지방족과 (C₃-C₆)사이클로알킬은 D, F, Cl, CN, N₃, OR^a, SR^a 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로

선택적으로 치환되고;

- [0021] 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H; (C_1-C_6)알킬; (C_3-C_6)사이클로알킬; (C_3-C_6)헵테로사이클릴; (C_6-C_{10})아릴; O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤테로아릴; -(C_1-C_4)알킬렌-(C_6-C_{10})아릴; -(C_1-C_4)알킬렌-(5-10원성 헤�테로아릴)이거나; 또는 R^a 와 R^b 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께, 3-8원성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 상기한 치환기는 D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C_1-C_6)알콕시 및 (C_1-C_6)알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고; 및

[0022] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, N₃, CN, OH, NH₂, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤�테로아릴이고, 여기서 각각의 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴은 D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시 및 (C_1-C_6)알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환된다.

[0023] 다른 구현예에서, W_1 은 N 또는 CR^c이고, W_2 및 W_3 은 독립적으로 CR^c이다.

[0024] 다른 구현예에서, Z는 CN, N₃ 또는 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{C}-\text{X} \end{array}$ 이다.

[0025] 다른 구현예에서, X는 H, D, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)사이클로알킬 또는 -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)헵테로사이클릴이고, 여기서 각각의 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_6)헵테로사이클릴, -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)사이클로알킬 및 -(C_1-C_4)알킬렌-(C_3-C_6)헵테로사이클릴은 선택적으로 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐 및 (C_2-C_6)알키닐로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환된다.

[0026] 다른 구현예에서, Y는 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_6-C_{10})아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤�테로아릴이고, 여기서 각각의 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴은 선택적으로 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)할로알킬, (C_2-C_4)알키닐, (C_6-C_{10})아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환된다.

[0027] 다른 구현예에서, R¹은 H, D, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃ 또는 OCH₂CH₃이다.

[0028] 다른 구현예에서, 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, F, Cl, N₃, CN, NH₂, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬아미노, (C_3-C_6)사이클로알킬 또는 (C_3-C_6)헵테로사이클릴이고, 여기서 각각의 (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬아미노, (C_3-C_6)사이클로알킬 및 (C_3-C_6)헵테로사이클릴은 선택적으로 D, F, CN, N₃, OH, NH₂, (C_1-C_3)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬 및 (C_1-C_3)할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환된다.

[0029] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭, 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제, 보강제, 비히클 또는 이들의 조합을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 구현예들에서, 상기 화합물은 PI3K의 모듈레이터이다.

[0030] 일부 구현예들에서, 본원의 약학 조성물은 추가적인 치료제를 더 포함한다. 다른 구현예들에서, 치료제는 화학요법제, 항증식제, 출산동맥경화증 치료제, 폐 석유증 치료제 또는 이들의 조합이다.

[0031]

특정 구현예들에서, 치료제로는 클로람부실 (chlorambucil), 멜팔란 (melphalan), 사이클로포스파미드, 이포스파미드 (ifosfamide), 부설판 (busulfan), 카르무스틴 (carmustine), 로무스틴 (lomustine), 스트렙토족신 (streptozocin), 시스플라틴 (cisplatin), 카르보플라틴 (carboplatin), 옥살리플라틴 (Oxaliplatin), 다카르바진 (dacarbazine), 테모졸로미드, 프로카바진 (procarbazine), 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 시타라빈 (cytarabine), 켐시타빈, 머캄토퓨린, 플루다라빈 (fludarabine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빙크리스틴 (vincristine), 비노렐빈 (vinorelbine), 파클리탁셀, 독세탁셀 (docetaxel), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (Irinotecan), 에토포시드, 트라벡테딘 (trabectedin), 닉티노마이신 (dactinomycin), 독소루비신, 에피루비신 (epirubicin), 다우노루비신 (daunorubicin), 미톡산트론 (mitoxantrone), 블레오마이신 (bleomycin), 미토마이신 (mitomycin), 이사베필론 (ixabepilone), 타목시펜, 플루타미드, 고나도렐린 유사체, 메게스트롤 (megestrol), 프레드니손 (prednidone), 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 탈리도미드 (thalidomide), 인터페론 alfa, 류코보린 (Leucovorin), 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스 (everolimus), 아파티닙 (afatinib), 알리세르티닙 (alisertib), 아무바티닙 (amuvatinib), 아파티닙 (apatinib), 액시티닙 (axitinib), 보르테조닙 (Bortezomib), 보수티닙 (bosutinib), 브리바닙 (brivanib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 세디라닙 (cediranib), 크레놀라닙 (crenolanib), 크리조티닙 (crizotinib), 다브라페닙 (dabrafenib), 다코미티닙 (dacotinib), 다누세르티닙 (danusertib), 다사티닙 (dasatinib), 도비티닙 (dovitinib), 에를로티닙 (Erlotinib), 포레티닙 (foretinib), 가네테스펩 (ganetespib), 게피티닙 (gefitinib), 이브루티닙 (ibrutinib), 이코티닙 (icotinib), 이마티닙 (imatinib), 이니파립 (iniparib), 라파티닙 (lapatinib), 렌바티닙 (lenvatinib), 리니파닙 (linifanib), 린시티닙 (linsitinib), 마시티닙 (masitinib), 모멜로티닙 (momelotinib), 모테사닙 (motesanib), 네라티닙 (neratinib), 닐로티닙 (nilotinib), 니라파립 (niraparib), 오프로조닙 (oprozomib), 올라파립 (olaparib), 파조파닙 (pazopanib), 픽틸리십 (pictilisib), 포나티닙 (ponatinib), 퀴자르티닙 (quizartinib), 레고라페닙 (regorafenib), 리고세르티닙 (rigosertib), 루카파립 (rucaparib), 루솔리티닙 (ruxolitinib), 사라카티닙 (saracatinib), 사리데깁 (saridegib), 소라페닙 (Sorafenib), 서니티닙 (Sunitinib), 타코시티닙 (tasocitinib), 텔라티닙 (telatinib), 티반티닙 (tivantinib), 티보자닙 (tivozanib), 토파시티닙 (tofacitinib), 트라메티닙 (trametinib), 반데타닙 (vandetanib), 벨리파립 (veliparib), 베무라페닙 (vemurafenib), 비스모데깁 (vismodegib), 볼라세르티닙 (volasertib), 알렌투주맙 (alemtuzumab), 베박시주맙 (bevacizumab), 브렌툭시맙 베도틴 (brentuximab vedotin), 카투막소맙 (catumaxomab), 세툭시맙 (cetuximab), 데노수맙 (denosumab), 겜투주맙 (gemtuzumab), 이필리무맙 (ipilimumab), 니모투주맙 (nimotuzumab), 오파투무맙 (ofatumumab), 파니투무맙 (panitumumab), 라무시루맙 (ramucirumab), 리툭시맙 (rituximab), 토시투모맙 (tositumomab), 트라스투주맙 (trastuzumab), 또는 이들의 조합이 있다.

[0032]

다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물 또는 본원의 약학 조성물을 약제학적 유효량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 장애를 앓고 있는 환자에서 증식성 장애를 예방, 관리, 치료 또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0033]

다른 측면에서, 환자에서 증식성 장애를 예방, 관리, 치료 또는 중증도를 감소시키는 약제의 제조에 있어서의 본원에 기술된 화합물 또는 본원의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0034]

일부 구현예들에서, 상기 증식성 장애는 전이 암이다. 다른 구현예들에서, 증식성 장애는 대장암, 위 선암종, 방광암, 유방암, 신장암, 간암, 폐암, 피부암, 갑상선암, 두경부암, 전립선 암, 췌장암, CNS 암, 교모세포종 또는 골수증식성 장애이다. 추가적인 구현예들에서, 증식성 장애는 죽상동맥경화증 또는 폐 섬유증이다.

[0035]

다른 측면에서, 본 발명은 생물 샘플에 본원에 기술된 화합물 또는 본원의 약학 조성물을 접촉시키는 단계를 포함하는 생물 샘플에서 PI3K 및/또는 mTOR의 활성을 저해 또는 조절하는 방법을 제공한다.

[0036]

일부 구현예들에서, 본 발명은 키나제를 본원에 따른 화합물 또는 본원에 따른 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 PI3K 또는 mTOR의 저해 또는 조절 방법을 제공한다. 일부 구현예들에서, 본 발명은 수용체를 본원에 따른 화합물 또는 본원에 따른 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 PI3K 또는 mTOR 시그널링을 저해 또는 조절하는 방법을 제공한다. 일부 구현예들에서, PI3K 또는 mTOR의 활성 저해 또는 조절은 세포내 또는 다세포성 유기체내에서 이루어질 수 있다. 다세포성 유기체인 경우, 본 발명의 이러한 측면에 따른 방법은 본원에 따른 화합물 또는 본 발명에 따른 조성물을 유기체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예들에서, 유기체는 포유류이다. 다른 구현 예들에서, 유기체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 본 방법은 키나제에 추가적인 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다.

- [0037] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 조성물을 증식을 저해하는데 유효한 양으로 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 세포의 증식 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 일부 구현예들에서, 본 방법은 세포에 추가적인 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다.
- [0038] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물을 치료학적 유효량으로 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예들에서, 본 방법은 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0039] 일부 구현예들에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물을 치료학적 유효량으로 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 종양 증식을 저해하는 방법을 제공한다. 일부 구현예들에서, 본 방법은 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0040] 다른 측면에서, 본 발명은 식(I)의 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 포함한다.
- [0041] 전술한 내용은 주로 본 발명의 일부 측면들을 요약 개시한 것일 뿐 본질적으로 제한하고자 하는 것은 아니다. 상기한 측면들과 그외 측면, 그리고 구현예들은 아래에서 보다 충분히 설명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 정의 및 일반 용어
- [0043] 이제 본 발명의 특정 구현예에 대해 상세히 기술되며, 그 예는 첨부된 구조와 식으로 예시된다. 본 발명은 청구범위에 의하여 정의되는 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 균등물을 포함하는 것으로 의도된다. 당업자는 본 발명의 실행에 사용될 수 있는, 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 다수의 방법 및 물질을 인지할 것이다. 본 발명은 어떠한 방식으로도 본원에 기재된 방법 및 물질로 제한되지 않는다. 참조 문헌, 특히 및 유사 물질들 중 하나 이상이, 비-제한적으로 정의된 용어, 용어 사용, 기술된 기법 등을 비롯하여 본원과 다르거나 상반될 경우, 본원이 우선된다.
- [0044] 본 발명의 일부 특징들은, 명확하게 하기 위해 별개의 구현예들로 기술되어 있지만, 하나의 구현예로 조합 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결성을 위해 하나의 구현예로 기술된 본 발명의 다양한 특징들 역시 각각 또는 임의의 적합한 하위 조합으로도 제공될 수 있다.
- [0045] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다. 본원에 언급되는 모든 특히 및 간행물들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0046] 본원에서, 달리 기재되지 않는 한 본원에 사용되는 다음 정의들이 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위하여, 학원소는 원소 주기율표, CAS 베전, 및 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994에 따라 식별된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리는 Sorrell et al., "Organic Chemistry," University Science Books, Sausalito: 1999, 및 Smith et al., "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York: 2007에 기재되어 있으며, 상기 문헌들 모두 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0047] 본원에 사용되는 문법상의 관사 "a", "an" 및 "the"는 달리 언급되거나 또는 문맥상 반하는 것으로 명확하지 않은 한, "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 포함하는 것으로 의도된다. 즉, 이들 관사들은 본원에서 관사의 문법상의 대상을 하나 또는 2 이상 (예, 적어도 하나)을 지칭한다. 예를 들어, "컴포넌트"는 컴포넌트 하나 이상을 의미하며, 따라서 2 이상의 컴포넌트가 포함되며, 기술된 구현예를 실시하는데 채택되거나 사용될 수 있다.
- [0048] 본원에서, 용어 "개체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유류이다. 또한, 개체는 예를 들어 영장류 (예, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랙, 마우스, 어류, 새 등을 지칭한다. 특정 구현예들에서, 개체는 영장류이다. 또 다른 구현예에서, 개체는 인간이다.
- [0049] 본원에서, "환자"는 인간 (성인과 어린이를 포함함) 또는 그외 동물을 지칭한다. 일 구현예에서, "환자"는 인간을 지칭한다.
- [0050] 용어 "포함하는"은 표시된 성분을 포함하나 다른 요소를 배제하는 것은 아닌 오픈 엔드형임을 의미한다.
- [0051] "입체이성질체"는 화학적 조성을 동일하지만 원자나 기의 공간적인 정렬에 차이가 있는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체로는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 형태이성질체 (로타머), 기하(시스/트랜스) 이성질체, 아트

로프 이성질체 (atropisomer) 등을 포함한다.

- [0052] "키랄"은 거울상 파트너의 비-포개짐 (non-superimposability) 특징을 가지는 것을 의미하며, "비-키랄"이라는 용어는 거울상 파트너가 포개지는 분자를 지칭한다.
- [0053] "거울상이성질체"는 거울 이미지가 서로 포개질 수 없는 화합물의 2가지 입체이성질체를 지칭한다.
- [0054] "부분입체이성질체"는 2 이상의 키랄성 (chirality) 센터를 가지고 있으며 서로 거울 이미지가 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 다른 물성, 예를 들어 융점, 끓는점, 스펙트럼 특성 또는 생물학적 활성을 가진다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피, 예컨대 HPLC 등의 고해상 분석 공정으로 분리할 수 있다.
- [0055] 본원에 사용되는 입체화학적 정의 및 협정은 일반적으로 Parker et al., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel et al., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다.
- [0056] 많은 유기 화합물들이 광학 활성 형태로 존재하는데, 즉, 유기 화합물은 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 가지고 있다. 광학 활성 화합물에 대한 기술에 있어, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 분자의 키랄 센터(들)를 중심으로한 분자의 절대 배위를 나타낸다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광 회전 신호를 표시하는 것으로서, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성이라는 의미이다. 접두사 (+) 또는 d가 달린 화합물은 우선성이다. 특정 입체이성질체는 거울상 이성질체로 지칭할 수 있으며, 이를 입체이성질체들의 혼합물을 보통 거울상 이성질체 혼합물이라 한다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세믹 혼합물 또는 라세메이트라고 하는데, 이는 화학 반응 또는 프로세스에서 입체선택 또는 입체 특이성이 없는 경우에 발생할 수 있다.
- [0057] 본원에 기술된 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예, 탄소 등)는, 라세믹 형태로 또는 거울상 이성질체가 농화된 형태로, 예를 들어, (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위로 존재할 수 있다. 특정 구현예에서, 각 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)-배위에서 거울상이성질체 과잉이 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상이다.
- [0058] 출발 물질과 프로세스의 선택에 따라, 비대칭 탄소 원자의 수에 따라, 화합물은 가능한 입체이성질체 형태를 중 하나의 형태로 또는 이의 혼합물 형태로, 예컨대 라세메이트 및 부분입체이성질체 혼합물로 존재할 수 있다. 광학 활성 (R)-이성질체 및 (S)-이성질체는 키랄 신톤 (synthon) 또는 키랄 반응제를 이용하여 제조하거나, 또는 통례적인 기법을 이용하여 해리시킬 수 있다. 화합물에 이중결합이 있는 경우, 치환은 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 2 치환된 사이클로알킬을 포함하는 경우, 사이클로알킬 치환기는 시스 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다.
- [0059] 입체이성질체들로 된 임의의 수득되는 혼합물은 구성 성분의 물리화학적 차이를 토대로 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체로, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분획 결정화 (fractional crystallization)에 의해 분리할 수 있다.
- [0060] 최종 산물 또는 중간산물로 된 임의의 수득되는 라세메이트는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어 이의 부분입체 이성질체 염의 분리에 의해 광학적 대장체 (optical antipode)로 해리할 수 있다. 또한, 라세믹 산물을 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 흡착제를 이용한 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 해리할 수 있다. 또한, 바람직한 거울상 이성질체는 비대칭적인 합성에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions," Wiley Interscience, New York, 1981; Gawley et al., "Principles of Asymmetric Synthesis" 2nd Ed. Elsevier, Oxford, UK, 2012; Eliel et al., Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, NY, 1962; Wilen et al., "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions," p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) and Subramanian et al., "Chiral Separation Techniques: A Practical Approach," Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007을 참조한다.
- [0061] 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 의미한다. 호변이성질체화가 (예, 용액 중에서) 가능한 경우, 호변이성질체들의 화학적 평형에 도달할 수 있다. 예를 들어, 양성자 호변 이성질체 (양성자성 호변 이성질체로도 알려짐)는 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화와 같은 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변 이성질체는 결합 전자 일부의 재조직에 의한 상호전환을 포함한다. 케노-에놀 호변이성질체화에 대한 구체적인 예는 펜탄-2,4-다

이온과 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 호변이성질체 간의 상호전환이다. 호변이성질체화에 대한 다른 예는 페놀-케토 호변이성질체화이다. 페놀-케토 호변이성질체화에 대한 구체적인 예는 피리딘-4-올과 피리딘-4(1H)-온 호변이성질체들 간의 상호전환이다. 달리 언급되지 않은 한, 본원에 기술된 화합물의 모든 호변 이성질체 형태가 본 발명의 범위에 포함된다.

[0062] 본원에 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물은 선택적으로 일반적으로 하기에 예시되거나 또는 본 발명의 특정 클래스, 서브클래스 및 종으로 예시된 바와 같이, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. "선택적으로 치환된"이라는 표현은 "치환 또는 비치환된"이라는 표현과 상호 호환적으로 사용되는 것으로 이해할 것이다. 일반적으로, 용어 "선택적으로"가 선행되거나 선행되지 않던 간에 용어 "치환된"은 소정의 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼이 명시된 치환기의 라디칼로 치환되는 것을 의미한다. 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는, 그 다음에 기술된 현상 또는 상황이 구현될 수 있지만 반드시 그런 것은 아니며, 기술 내용이 상기 현상 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 모두 포함하는 의미이다. 달리 표시되지 않은 한, 선택적으로 치환된기는 기의 각 치환가능한 위치에 치환기를 가질 수 있다. 소정의 구조에서 1곳 이상의 위치가 명시된 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 각 위치의 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0063] 본 명세서의 여러 곳에서, 본원에 기술된 화합물에 대한 치환기들이 그룹으로 또는 범주로 기술되어 있다. 본 발명은 이러한 그룹과 범주에 속하는 일원들 각각 및 모든 각각의 서브-조합을 포함하는 것으로 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 C₁-C₆ 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 각각 기술하는 것으로 의도된다.

[0064] 본 명세서의 여러 곳에서, 연결 치환기들이 기술되어 있다. 구조체가 연결기를 명확히 필요로하는 경우, 그러한 기를 마쿠쉬 타입으로 열거한 변수들은 연결기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 구조체가 연결기를 필요로하고 마쿠쉬 타입의 이들 변수에 대한 정의가 "알킬" 또는 "아릴"을 열거한다면, "알킬" 또는 "아릴"은 연결성 알킬렌기 또는 아릴렌기 각각을 의미하는 것으로 이해된다.

[0065] 용어 "알킬" 또는 "알킬 기"는 탄소 원자 1-20의 포화된 일가 칙쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 달리 명시되지 않은 한, 알킬기는 탄소 원자를 1-20개 포함한다. 일부 구현예들에서, 알킬 기는 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, 알킬 기는 1-8개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함하며, 추가적인 구현예들에서, 알킬 기는 1-3개의 탄소 원자를 포함한다.

[0066] 알킬 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-다이메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-다이메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃, 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함한다. 본원에서 알킬 기는 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0067] 접두어 "알크-"는 선형 또는 분지형의 포화 탄소 쇄를 모두 포함한다.

[0068] 용어 "알킬렌"은, 수소 원자 2개의 제거에 의해 칙쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소로부터 유래된 2가 포화 탄화수소 기를 의미한다. 달리 언급되지 않은 한, 알킬렌 기는 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예들에서, 알킬렌 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예들에서, 알킬렌 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예들에서, 알킬렌 기는 1-3개의 탄소 원자를 포함하며, 또 다른 구현예에서, 알킬렌 기는 1-2개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬렌 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 이소프로필렌 (-CH(CH₃)CH₂-) 등을 포함한다.

[0069] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 불포화 부위를 가진, 즉, 탄소-탄소, sp² 이중 결합을 가진, 탄소수 2-12의 일가

직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 알케닐 라디칼은 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있으며, "cis" 및 "trans" 방향성을 가지거나 또는 다른 예로 "E" 및 "Z" 방향성을 가진 라디칼을 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 - 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐 기는 2 - 6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알케닐 기는 2 - 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 에틸레닐 또는 비닐 (-CH=CH₂), 알릴 (-CH₂CH=CH₂) 등을 포함한다.

[0070] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 불포화 부위를 가진, 즉, 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 가진, 탄소수 2-12의 일가직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 알키닐 라디칼은 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 - 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐 기는 2 - 6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알키닐 기는 2 - 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알키닐 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 에티닐 (-C≡CH), 프로피닐 (프로파길, -CH₂C≡CH), -C≡C-CH₃ 등을 포함한다.

[0071] 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 하나 이상의 불포화 유닛을 포함하거나 또는 완전히 포화된, 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형의 치환 또는 비치환된 탄화수소 체인을 의미한다. 달리 언급되지 않은 한, 지방족 기는 1-20개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예들에서, 지방족 기는 1-10 개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, 지방족 기는 1-8개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예들에서, 지방족 기는 1-3개의 탄소 원자를 포함하며, 또 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-2개의 탄소 원자를 포함한다. 지방족 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 선형 또는 분지형의, 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 포함한다. 예를 들어, (C₁-C₆)지방족 기는 분지형 또는 비분지형의, 비치환된 또는 적절히 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐 기를 포함한다. 본원에서 지방족 기는 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0072] 용어 "알콕시"는, 산소 원자를 통해 기본 탄소 원자에 전술한 바와 같이 정의된 알킬기가 결합된 것을 의미한다. 달리 언급되지 않은 한, 알콕시 기는 1-20개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예들에서, 알콕시 기는 1-10 개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, 알콕시 기는 1-8개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함하며, 또 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-3개의 탄소 원자를 포함한다.

[0073] 알콕시 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 메톡시 (MeO, -OCH₃), 에톡시 (EtO, -OCH₂CH₃), 1-프로폭시 (n-PrO, n-프로폭시, -OCH₂CH₂CH₃), 2-프로폭시 (i-PrO, i-프로폭시, -OCH(CH₃)₂), 1-부톡시 (n-BuO, n-부톡시, -OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로폭시 (i-BuO, i-부톡시, -OCH₂CH(CH₃)₂), 2-부톡시 (s-BuO, s-부톡시, -OCH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로폭시 (t-BuO, t-부톡시, -OC(CH₃)₃), 1-펜톡시 (n-펜톡시, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜톡시 (-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜톡시 (-OCH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부톡시 (-OC(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부톡시 (-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부톡시 (-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부톡시 (-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃) 등을 포함한다. 본원에서 알콕시 기는 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0074] 용어 "할로알킬", "할로알케닐" 또는 "할로알콕시"는 경우에 따라 할로겐 원자 하나 이상으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다.

[0075] 용어 "알킬아미노"는, 독립적으로 아미노 기가 알킬 라디칼 1개 및 알킬 라디칼 2개로 각각 치환된 "N-알킬아미노" 및 "N,N-다이알킬아미노"를 포함한다. 보다 바람직한 알킬아미노 라디칼은 탄소수 1-6의 알킬 라디칼 1 또는 2개가 질소 원자에 결합된 "저급 알킬아미노" 라디칼이다. 적절한 알킬아미노 라디칼은 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 등과 같은 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노일 수 있다. 본원에서 알킬아미노 기는 독립적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0076] 용어 "아릴아미노"는 N-페닐아미노와 같이 아릴 라디칼 1 또는 2개로 치환된 아미노 기를 의미한다. 아릴아미노 라디칼은 라디칼의 아릴 고리 부분에서 추가로 치환될 수 있다.

[0077] 용어 "아미노알킬"은 탄소 원자 중 임의 하나가 하나 이상의 아미노 라디칼로 치환될 수 있는 탄소수 약 1-10의

선형 또는 분지형의 알킬 라디칼을 지칭한다. 보다 바람직한 아미노알킬 라디칼은 1-6개의 탄소 원자와 하나 이상의 아미노 라디칼을 가진 "저급 아미노알킬" 라디칼이다. 이러한 라디칼에 대한 일부 비-제한적인 예로는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 및 아미노헥실을 포함한다.

[0078] 용어 "카르보사이클", "카르보사이클릴", "카르보사이클릭 고리" 및 "지환족"은 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리 시스템으로서 탄소수 3-12의 일가 또는 다가 비-방향족, 또는 포화 또는 부분 불포화된 고리를 의미한다. 카르보바이사이클릴 시스템은 스피로 카르보바이사이클릴 또는 융합된 카르보바이사이클릴을 포함한다. 카르보사이클릴 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐을 포함한다. 카르보사이클릴 기에 대한 다른 비-제한적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사다이에닐 등을 포함한다.

[0079] 용어 "사이클로알킬"은 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리 시스템으로서 탄소수 3-12의 일가 또는 다가 포화 고리를 의미한다. 달리 명시되지 않은 한, 사이클로알킬은 3 - 10개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 사이클로알킬은 3 - 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 사이클로알킬을 3 - 6개의 탄소 원자를 포함한다. 사이클로알킬 라디칼은 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0080] 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 본원에서 상호 호환적으로 사용되며, 하나 이상의 고리 멤버가 독립적으로 이종원자로부터 선택되고; 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 유닛을 포함하지만 방향족은 아니며; 문자의 나머지 부분에 하나 이상의 결합 지점을 가지는, 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리 시스템을 의미한다. 하나 이상의 고리 원자는 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭" 기는 3-7개의 고리 멤버를 가진 단환이다 (탄소 원자 2-6개와 N, O, P 및 S로부터 선택되는 이종원자 1-3개, 여기서 S 또는 P는 선택적으로 하나 이상의 옥소로 치환되어 기 SO 또는 SO₂, PO 또는 PO₂를 제공함). 다른 구현예들에서, 이것은 3-6개의 고리 멤버를 가진 단환 (탄소 원자 2-5개와 N, O, P 및 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개, S 또는 P는 선택적으로 하나 이상의 옥소로 치환되어 기 SO 또는 SO₂, PO 또는 PO₂를 제공함), 또는 7-10개의 고리 멤버를 가진 이환 (탄소 원자 4-9개와 N, O, P 및 S로부터 선택되는 이종원자 1-3개, S 또는 P는 선택적으로 하나 이상의 옥소로 치환되어 기 SO 또는 SO₂, PO 또는 PO₂를 제공함)이다.

[0081] 헤테로사이클릴은 탄소 라디칼 또는 이종원자 라디칼일 수 있다. 헤테로사이클릭 고리에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로파라닐, 다이하이드로페라닐, 테트라하이드로티오페라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모-피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 다이아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 다이옥사닐, 1,3-다이옥솔라닐, 피라졸리닐, 다이티아닐, 다이하이드로페라닐, 다이하이드로티에닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐을 포함한다. 2개의 고리 탄소 원자가 옥소 (=O) 모이어티로 치환된 헤테로사이클릭 기에 대한 일부 비-제한적인 예는 피리미딘디오닐 및 1,1-다이옥소-티오모르폴리닐이다.

[0082] 용어 "이종원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 중 하나 이상을 의미하며, 질소, 황 또는 인의 모든 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어 (3,4-디히드로-2H-피롤릴 내에서와 같이) N, (피롤리디닐 내에서와 같이) NH, 또는 (N-치환된 피롤리디닐 내에서와 같이) NR을 포함한다.

[0083] 용어 "할로겐"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 또는 요오도 (I)를 의미한다.

[0084] 용어 "H"는 하나의 수소 원자를 나타낸다. 이 라디칼은 예를 들어 산소 원자에 부착되어 하이드록실 라디칼을 형성할 수 있다.

[0085] 용어 "D" 또는 "²H"는 하나의 중수소 원자를 의미한다. 이러한 라디칼 중 하나는 예를 들어 메틸 기에 결합하여 모노-중수소화된 메틸 기 (-CDH₂), 중수소 원자 2개가 메틸 기에 결합하여 다이-중수소화된 메틸 기 (-CD₂H), 그리고 중수소 원자 3개가 메틸 기에 결합하여 트리-중수소화된 메틸 기 (-CD₃)를 형성할 수 있다.

[0086] 용어 "아지도" 또는 "N₃"는 아지도 모이어티를 의미한다. 이 라디칼은 예를 들어 메틸 기에 결합하여 아지도메

탄 (메틸 아지드, MeN_3)을 형성하거나; 또는 페닐 기에 결합하여 페닐 아지드 (PhN_3)를 형성할 수 있다.

[0087] 용어 "아릴"은 고리 맴버가 총 6-14개, 바람직하게는 6-12개, 더 바람직하게는 6-10개이며; 시스템에서 하나 이상의 고리가 방향족이고; 시스템의 각각의 고리는 3-7개의 고리 맴버를 포함하며; 나머지 분자에 하나 이상의 결합 지점을 가지는, 단환식, 이환식 및 삼환식 카르보사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리" 또는 "방향족 고리"와 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 아릴 고리에 대한 일부 비-제한적인 예로 페닐, 나프틸 및 안트라세닐을 포함한다. 아릴 라디칼은 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

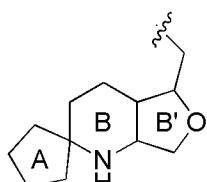
[0088] 용어 "헥테로아릴"은, 고리 맴버가 총 5-14개, 바람직하게는 5-12개, 더 바람직하게는 5-10개이며; 시스템에서 하나 이상의 고리가 방향족이고; 시스템의 하나 이상의 고리가 하나 이상의 이종원자를 포함하며; 시스템의 각 고리가 5-7개의 고리 맴버를 포함하며; 나머지 분자에 하나 이상의 결합 지점을 가지는, 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템을 의미한다. 용어 "헥테로아릴"은 용어 "헥테로아릴 고리" 또는 용어 "헥테로방향족 아릴 고리"와 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-10원성 헥테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개 포함한다. 헥테로아릴 라디칼은 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0089] 헥테로아릴 고리에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 다음과 같은 단환식 화합물: 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-페롤릴, 2-페롤릴, 3-페롤릴, 2-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리미디닐, 4-페리미디닐, 5-페리미디닐, 피리다지닐 (예로, 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴 (예로, 5- 테트라졸릴), 트리아졸릴 (예로, 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 피라졸릴 (예로, 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,3,4-독사다이아졸릴, 1,2,5-옥사다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴, 1,2,5-티아다이아졸릴, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 및 다음과 같은 이환식 화합물: 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴 (예로, 2-인돌릴), 푸리닐, 퀴놀리닐 (예로, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 이소퀴놀리닐 (예로, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴놀리닐), 이미다조[1,2-a]페리딜, 피라졸로[1,5-a]페리딜, 피라졸로[1,5-a]페리미디닐, 이미다조[1,2-b]페리다지닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다지닐, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리미디닐 또는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딜을 포함한다.

[0090] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 단독으로 또는 "카르복시 알킬"과 같이 다른 용어와 함께 사용되던간에 $-\text{CO}_2\text{H}$ 를 의미한다. 용어 "카르보닐"은 단독으로 또는 "아미노카르보닐"과 같이 다른 용어와 함께 사용되던 간에 $-(\text{C}=\text{O})-$ 를 의미한다.

[0091] 용어 "융합된 바이사이클릭 고리", "융합된 사이클릭", "융합된 바이사이클릴" 또는 "융합된 사이클릴"은 상호 호환적으로 사용되며, 방향족이 아닌 이환식 고리 시스템을 의미하는, 브릿지된 일가 또는 다가 포화 또는 부분 포화된 고리 시스템을 지칭한다. 이 시스템은 분리되거나 또는 공액된 불포화를 포함할 수 있지만, 코어 구조에는 방향족 또는 헥테로방향족 고리를 포함하지 않는다 (그러나, 거기에서 방향족 치환기를 가질 순 있음).

[0092] 용어 "스피로 사이클릴", "스피로 사이클릭", "스피로 바이사이클릴" 또는 "스피로 사이클릭"은 상호 호환적으로 사용되며, 다른 고리의 특정 고리 탄소로부터 고리가 기원하는, 일가 또는 다가의 포화 또는 부분 불포화된 고리 시스템을 의미한다. 예를 들어, 구조식으로 아래에 도시한 바와 같이, 브릿지된 포화 고리 시스템 (고리 B 및 B')을 "융합된 사이클릭"이라고 하며, 고리 A와 고리 B는 2개의 포화 고리 시스템 간에 하나의 원자를 공유하고 있어, 이는 "스피로 사이클릴" 또는 "스피로 바이사이클릴"이라고 한다. 융합된 바이사이클릴 또는 스피로 바이사이클릴에서 각각의 고리는 카르보사이클릴 또는 헥테로사이클릴일 수 있으며, 각 고리는 선택적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.



[0093]

[0094]

구조 a

- [0095] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 고리 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리 시스템으로서 3-12개의 고리 원자를 가진 일가 또는 다가 포화 고리를 지칭한다.
- [0096] 용어 n이 정수인 "n원성"은 전형적으로 고리를 구성하는 원자의 수가 n개인 모이어티에서 고리를 구성하는 원자의 수를 나타내는 것이다. 예를 들어, 피페리디닐은 예컨대 6원성 헤테로사이클로알킬이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈레닐은 예컨대 10원성 사이클로알킬 기이다.
- [0097] 용어 "불포화"는, 모이어티가 하나 이상의 불포화 유닛을 가지고 있다는 의미이다.
- [0098] 용어 "보호기" 또는 "PG"는 화합물의 다른 관능기와 반응하면서 특정 관능기를 차단 또는 보호하기 위해 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 화합물에서 아미노 관능기를 차단 또는 보호하는 아미노기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기로는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC, Boc), 벤질옥시카르보닐 (CBZ, Cbz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 마찬가지로, "하이드록시-보호기"는 하이드록시 관능기를 차단 또는 보호하는 하이드록시 기의 치환기를 지칭한다. 적합한 보호기로는 아세틸과 실릴을 포함한다. "카르복시-보호기"는 카르복시 관능기를 차단 또는 보호하는 카르복시 기의 치환기를 지칭한다. 통상적인 카르복시-보호기로는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴) 에톡시-메틸-1, 2-(p-톨루엔설포닐) 에틸, 2-(p-나트로페닐설포닐)-에틸, 2-(다이페닐포스피노)-에틸, 니트로에틸 등을 포함한다. 보호기 및 이의 용도에 대한 일반적인 설명으로는, Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, New York, 1991 and Kocienski et al., "Protecting Groups," Thieme, Stuttgart, 2005를 참조한다.
- [0099] 용어 "프로드럭"은, 생체내에서 식 (I)의 화합물로 전환되는 화합물을 지칭한다. 이러한 전환은, 예를 들어, 혈액 또는 조직 내에서 모 형태로의 프로드럭의 혈중 가수분해 또는 효소적 전환에 의해 작용할 수 있다. 본원에 기술된 화합물의 프로드럭은, 예를 들어, 에스테르 화합물일 수 있다. 본 발명에서 프로드럭으로서 이용될 수 있는 에스테르 화합물은 페닐 에스테르, 지방족 ($\text{C}_1\text{-C}_{24}$) 에스테르, 아실옥시메틸 에스테르, 카르보네이트, 카바메이트 및 아미노산 에스테르 화합물들이다. 예를 들어, OH 기를 포함하는 본원에 기술된 화합물은 이의 프로드럭 형태에서는 그 위치에서 아실화될 수 있다. 그외 프로드럭 형태로는, 예를 들어, 모 화합물 상의 OH 기의 포스폰화 (phosphonation)로 인해 형성되는 포스페이트 화합물 등의 포스페이트 화합물을 포함한다. 프로드럭에 대한 상세한 논의는 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche et al., "Bioreversible Carriers in Drug Design," American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; Rautio et al., "Prodrugs: Design and Clinical Applications," Nat. Rev. Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, 및 Hecker et al., "Prodrugs of Phosphates and Phosphonates," J. Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345에 제공되어 있으며, 이를 모두는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0100] "대사산물"은 명시된 화합물 또는 그의 염이 체내에서 대사를 통해 생성되는 산물이다. 화합물의 대사산물은 당해 기술 분야에 공지된 일상적인 기법을 이용하여 동정할 수 있으며, 이의 활성은 본원에 기술된 검사 등의 검사를 이용하여 측정할 수 있다. 이러한 산물은, 투여된 화합물의, 예를 들어, 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로 생길 수 있다. 이에, 본 발명은, 본원에 기술된 화합물을 포유류와 그 대사 산물을 얻기에 충분한 시간 동안 접촉시키는 단계를 포함하는 공정에 의하여 생성되는 화합물을 비롯하여, 본원에 기술된 화합물에 대한 대사산물을 포함한다.
- [0101] "약제학적으로 허용가능한 염"은, 본원에 기술된 화합물의 유기 염 또는 무기 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, Berge et al.은 약제학적으로 허용가능한 염을 J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19에서 상세히 기술하고 있으며, 이는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 약제학적으로 허용가능한 무독성 염에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산과 함께 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산과 함께 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성되는 아미노 기의 염을 포함한다.
- [0102] 다른 약제학적으로 허용가능한 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이다이드,

2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙터네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0103] 적절한 염기로부터 유래되는 약제학적으로 허용가능한 염으로는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염을 포함한다. 또한, 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 기의 4급화도 예상한다. 수용성 또는 지용성 생성물 또는 분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 염 또는 알칼리 토금속 염으로는 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 약제학적으로 허용가능한 염의 예로는, 적절할 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, C_{1-8} 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 이용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0104] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본원에 기술된 화합물의 조합물 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매에 대한 비-제한적인 예로는, 이소프로판올, 에탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0105] 임의의 질환 또는 장애의 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는, 일 구현예에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 질환의 하나 이상의 임상 증상의 진행 서행, 정지 또는 감속)을 의미한다. 다른 구현예에서, "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 환자가 인식할 수 없을 수 있는 파라미터 등의 한가지 이상의 신체적 파라미터의 모든 경감 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예, 인식가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예, 신체 파라미터의 안정화) 또는 둘다를 조절하는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질환 또는 장애의 발병, 전개 또는 진행의 예방 또는 지연을 의미한다.

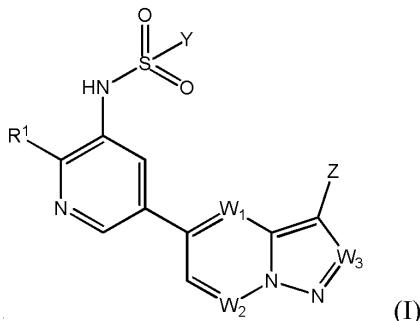
[0106] 본원에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 바와 같이, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예로, 항세균제, 항진균제), 등장제, 흡수지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 봉해제, 윤활제, 감미제, 착향제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다 (예, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, 1289-1329). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 비-상용적인 경우를 제외하고는, 이의 치료 조성물 또는 약학 조성물에서의 사용도 고려된다.

[0107] 본원에 기술된 화합물의 "치료학적인 유효량"이라는 용어는 개체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해, 증상의 개선, 병태의 경감, 질환 진행의 서행 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출하는 본원에 기술된 화합물의 양을 의미한다. 비-제한적인 일 구현예에서, 용어 "치료학적 유효량"은, 개체에게 투여하였을 때, (1) (i) PI3K에 의해 매개되거나, (ii) PI3K 활성과 관련되거나 또는 (iii) PI3K의 (정상 또는 비정상적인) 활성이 특징적인, 병태, 장애 또는 질환을 일정 부분 이상 경감, 저해, 예방 및 /또는 개선시키거나, (2) PI3K의 활성을 감소 또는 저해하거나, 또는 (3) PI3K의 발현을 감소 또는 저해하는, 본원에 기술된 화합물의 양을 의미한다. 비-제한적인 다른 구현예에서, 용어 "치료학적인 유효량"은, 세포, 조직, 비-세포성 생물 물질 또는 매질에 투여하였을 때, PI3K의 활성을 일정 부분 이상 감소 또는 저해하거나, 또는 PI3K의 발현을 일정 부분 이상 감소 또는 저해하는데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 의미한다. 또한, PI3K에 대한 전술한 구현예에 예시된 바와 같이, 용어 "치료학적인 유효량"의 의미는 임의의 다른 관련된 단백질/펩타이드/효소에 대해 동일한 의미로 적용된다.

[0108] 용어 "암" 또는 "암성"은 전형적으로 규제를 벗어난 세포 증식이 특징적인 포유류에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 설명하는 것이다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암에 대한 일부 비-제한적인 예로는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프구성 악성을 포함한다. 이러한 암에 대한 보다 구체적인 예로는 편평 세포 암 (예, 상피성 편평 세포 암), 폐 암, 예컨대 소-세포 폐암, 비-소 세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막암, 간세포암, 위암 (gastric or stomach cancer), 예컨대, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 대장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암, 자궁암, 침샘암, 신장암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 간암종, 항문암, 음경암 뿐만 아니라 두경부암을 포함한다.

[0109] 본 발명의 화합물에 대한 설명

[0110] 본 발명은, 단백질 키나제, 특히 PI3K 및 mTOR에 의해 매개되는 질환, 병태 및 장애의 치료에 잠재적으로 사용 가능한 헤테로방향족 화합물, 이의 염 및 약학 제형을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 또는, 이의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, N-옥사이드, 용매화물, 대사산물, 약제학적인 염 또는 프로드력을 제공한다:



[0111] [0112] 상기 식에서, 각각의 Y, R¹, Z, W₁, W₂ 및 W₃는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0113] 특정 구현예들에서, 각각의 W₁, W₂ 및 W₃는 독립적으로 N 또는 CR^c이고;

[0114] Z는 D, CN, N₃ 또는 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{X}$ 이고;

[0115] X는 H, D, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤테로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤테로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴은 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -(C₁-C₄)알킬렌-CN, -(C₁-C₄)알킬렌-OR^a, -(C₁-C₄)알킬렌-NR^aR^b, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

[0116] Y는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤�ete로사이클릴, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성의 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤�ete로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤�ete로사이클릴, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성의 헤�ete로아릴은 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₂-C₆)알케닐, -(C₁-C₄)알킬렌-CN, -(C₁-C₄)알킬렌-OR^a, -(C₁-C₄)알킬렌-NR^aR^b, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성의 헤�ete로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

[0117] R¹은 H, D, Cl, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)지방족 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)지방족과 (C₃-C₆)사이클로알킬은 D, F, Cl, CN, N₃, OR^a, SR^a 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

[0118] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤�ete로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤�ete로아릴, -(C₁-C₄)알킬렌

$-(C_6-C_{10})$ 아릴 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬렌-(5-10원성 헤테로아릴)이거나; 또는 R^a 와 R^b 는 이들에 결합한 질소 원자와 함께 3-8원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 상기한 치환기들은 각각 D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₆)알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고; 및

[0119] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, I, N₃, CN, OH, NH₂, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종 원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헤�테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴은 D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₆)알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환된다.

[0120] 다른 구현예에서, W_1 은 N 또는 CR^c이고, W_2 및 W_3 는 각각 독립적으로 CR^c이다.

[0121] 다른 구현예에서, Z는 CN, N₃ 또는 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} X$ 이다.

[0122] 다른 구현예에서, X는 H, D, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬, 또는 -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₃-C₆)헤�테로사이클릴, -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)사이클로알킬 및 -(C₁-C₄)알킬렌-(C₃-C₆)헤�테로사이클릴은 선택적으로 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)할로알킬, (C₂-C₄)알케닐 및 (C₂-C₄)알카닐로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환된다.

[0123] 다른 구현예에서, Y는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알카닐, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성의 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알카닐, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴은 선택적으로 D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)할로알킬, (C₂-C₄)알카닐, (C₆-C₁₀)아릴 및 5-10원성 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환된다.

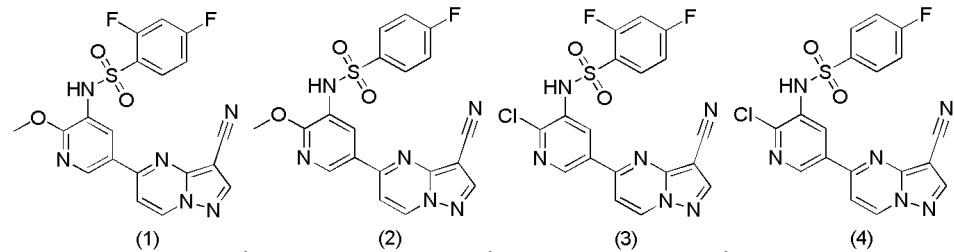
[0124] 다른 구현예에서, R¹은 H, D, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃ 또는 OCH₂CH₃이다.

[0125] 다른 구현예에서, 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, F, Cl, N₃, CN, NH₂, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)알킬아미노, (C₃-C₆)사이클로알킬 또는 (C₃-C₆)헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)알킬아미노, (C₃-C₆)사이클로알킬 및 (C₃-C₆)헤�테로사이클릴은 선택적으로 D, F, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬 및 (C₁-C₃)할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환된다.

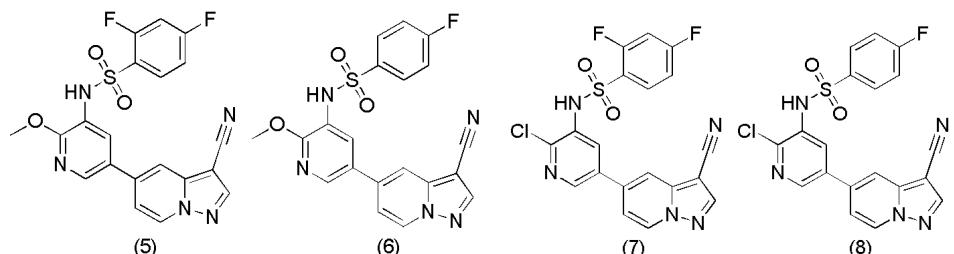
[0126] 본원에 기술된 화합물에 대한 일부 비-제한적인 예와 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 아래와 같이 표시된다:

[0127]

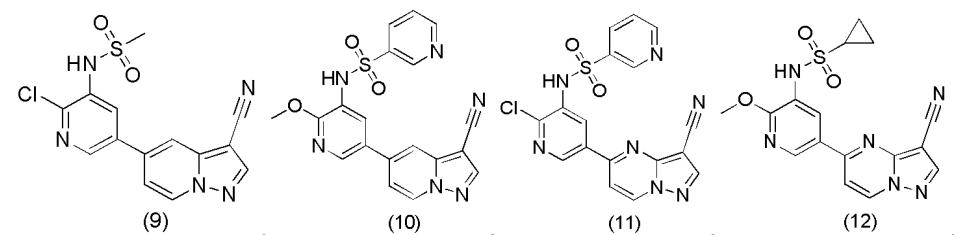
표 1



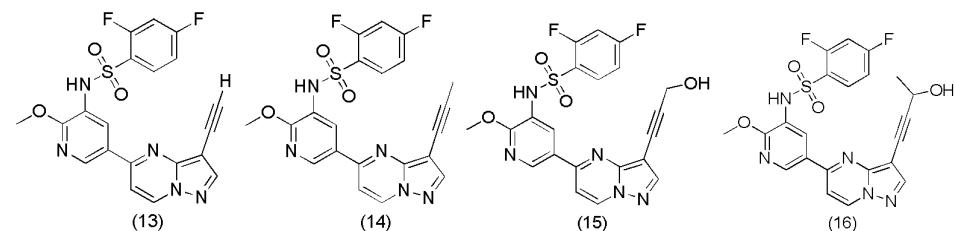
[0128]



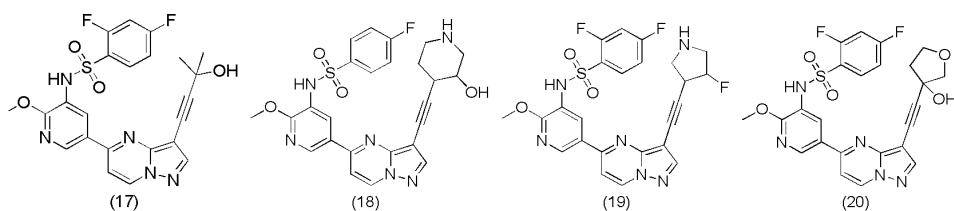
[0129]



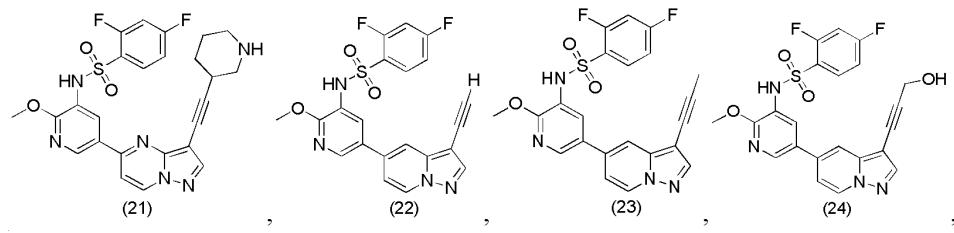
[0130]



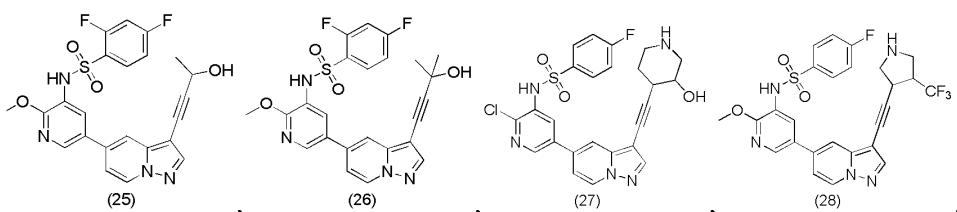
[0131]



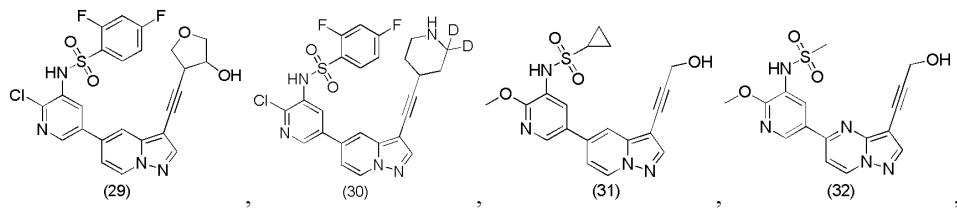
[0132]



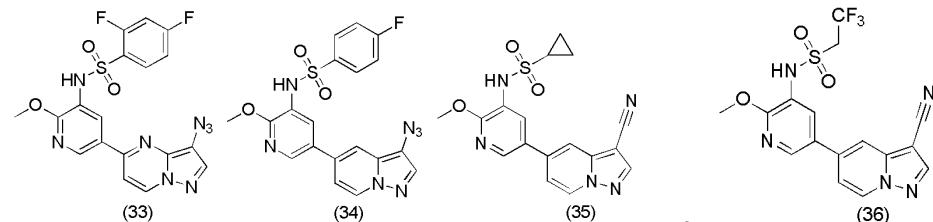
[0133]



[0134]



[0135]



[0136]

또한, 본 발명은, 전술한 질환 등의 급성 또는 만성적인 과증식성 질환 상태 및/또는 혈관신생 매개 질환 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 항암제의 제조에 유용한다. 또한, 본원에 기술된 화합물은 단백질 키나제의 저해를 통해 장애를 약독화하거나 예방하는 약제의 제조에 유용하다. 본 발명은 치료학적 유효량의 식(I)의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제 또는 희석제와 조합하여 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0137]

또한, 본 발명은 개체를 치료학적 유효량의 식(I)의 화합물로 치료하는 단계를 포함하는, 과증식성 장애 및 혈관신생성 장애를 앓거나 걸리기 쉬운 개체에서 이러한 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0138]

달리 언급되지 않은 한, 본원에 기술된 화합물의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사산물, 염 및 약제학적으로 허용가능한 프로드력은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0139]

특정 구현예들에서, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. "약제학적으로 허용가능한"이라는 표현은, 제형에 포함된 다른 성분 및/또는 이로 치료 중인 포유류에서 화학적으로 및/또는 독성학적으로 적합하여야 한다는 것을 의미한다.

[0140]

또한, 본원에 기술된 화합물은, 반드시 약제학적으로 허용가능한 염인 것은 아니지만 식(I)의 화합물의 제조 및/또는 정제를 위한 및/또는 식(I)의 화합물의 거울상 이성질체의 분리를 위한 중간 산물로서 유용할 수 있는, 상기한 화합물의 염을 포함한다.

[0141]

약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 산 및 유기 산과 형성될 수 있으며, 예컨대, 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이설페이트/설페이트, 캄포설포네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 사이트레이트, 에탄다이설포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트(hippurate), 하이드로아이다이드/아이오다이드, 이세티오네이트(isethionate), 락테이트, 락토바이오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 옥타데카노에이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/다이하이드로겐포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 섭살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 포함한다.

[0142]

염이 유래될 수 있는 무기 산으로는, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0143]

염이 유래될 수 있는 유기 산으로는, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산,

숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 툴루엔설폰산, 설포살리실산 등을 포함한다.

[0145] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 염기 및 유기 염기와 형성될 수 있다.

[0146] 염이 유래될 수 있는 무기 염기로는, 예컨대, 주기율표의 I족에서 XII족의 암모늄 염과 금속을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유래되며; 특히 적합한 염으로는 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염들을 포함한다.

[0147] 염이 유래될 수 있는 유기 염기로는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등의 치환된 아민을 포함한다. 일부 유기 아민으로는 이소프로필아민, 벤즈아린, 콜리네이트, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 라이신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0148] 본원에 기술된 약제학적으로 허용가능한 염은, 통상적인 화학 방법에 의해 염기성 모이어티 또는 산성 모이어티로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은, 이를 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적정 염기 (예, Na, Ca, Mg, 또는 K 하이드록사이드, 카르보네이트, 바이카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이를 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적정 산과 반응시켜 제조할 수 있다. 이를 반응은 수중, 유기 용매 중, 또는 이 2가지의 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 일반적으로, 실현가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이, 바람직하다. 적절한 부가적인 염 리스트는, 예컨대, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002에서 볼 수 있다.

[0149] 아울러, 본원에 기술된 화합물은, 이의 염을 비롯하여, 또한, 이의 수화물 형태로 수득할 수 있거나, 또는 이의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 본질적으로 또는 설계 상 (물을 비롯한) 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화물 형태와 비-용매화물 형태 둘다를 포함한다.

[0150] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물의 제조법, 분리법 및 정제법을 제공한다. 본원에 기술된 화합물은 일반적으로 수개의 비대칭 센터를 가질 수 있으며, 전형적으로 라세믹 혼합물 형태로 기술된다. 본 발명은 라세믹 혼합물, 부분 라세믹 혼합물 및 분리된 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다.

[0151] 본원에 기술된 화합물은 가능한 이성질체, 로타며, 회전장애 이성질체, 호변이성질체 및 이들의 혼합물 중 한가지 형태를 취할 수 있다. 본 발명은 이성질체, 로타며, 회전장애 이성질체, 호변이성질체, 부분 혼합된 이성질체, 로타며, 회전장애 이성질체 또는 호변이성질체, 및 분리된 이성질체, 로타며, 회전장애 이성질체, 호변이성질체를 포함한다.

[0152] 본원에 제공된 임의의 식은 또한 화합물의 비-표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소로 표지된 화합물은, 하나 이상의 원자가 선택한 원자 질량 또는 질량 수를 가진 원자로 치환된 것을 제외하고는, 본원에 제공된 식으로 도시되는 구조를 가진다. 본원에 기술된 화합물에 삽입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{37}Cl 및 ^{125}I 를 포함한다.

[0153] 다른 측면에서, 본원에 기술된 화합물은 본원에 정의된 바와 같이 동위원소로 표지된 화합물, 예컨대, 방사성 동위원소, 예를 들어 ^3H , ^{14}C 및 ^{18}F 가 존재하거나 또는 비-방사성 동위원소, 예를 들어 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C), 반응 속도 연구 (예를 들어 ^2H 또는 ^3H), 검출 또는 이미징 기법, 예컨대, 약물 또는 기질의 조직 분포 분석 등의 양전자 방출 토모그라피 (PET) 또는 단일-광자 방출 단층 촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 식 (I)의 동위원소-표지된 화합물을 통상적으로 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 기존에 적용된 비-표지 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 이용하여 첨부된 실시예 및 제조법에 기술된 공정과 유사한 공정에 의해 제조할 수 있다.

[0154] 나아가, 해비 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로 치환하면 대사 안정성 증가, 예컨대 생체내 반감기 증가, 필요 용량 저하 또는 치료학적 인덱스 개선으로 인해 일부 치료학적 효과를 제공할 수 있다. 문맥상 중수

소는 식 (I)의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 헤비 동위원소, 특히 중수소의 농도는, 동위원소 농화 인수 (isotopic enrichment factor)로 정의될 수 있다. 용어 "동위원소 농화 인수"는, 본원에서, 동위원소 존재량과 명시된 동위원소의 천연 존재량 간의 비율을 의미한다. 만일 본 발명의 화합물에서 치환기가 중수소이라면, 이 화합물은 각 명시된 중수소 원자의 동위원소 농화 인수가 적어도 3500 (각 명시된 중수소 원자에서 중수소 병합률 52.5%), 적어도 4000 (중수소 병합률 60%), 적어도 4500 (중수소 병합률 67.5%), 적어도 5000 (중수소 병합률 75%), 적어도 5500 (중수소 병합률 82.5%), 적어도 6000 (중수소 병합률 90%), 적어도 6333.3 (중수소 병합률 95%), 적어도 6466.7 (중수소 병합률 97%), 적어도 6600 (중수소 병합률 99%), 또는 적어도 6633.3 (중수소 병합률 99.5%)이다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 결정화 용매가 예컨대 D₂O, 아세톤-d₆ 및 DMSO-d₆로 동위원소 치환될 수 있는 것을 포함한다.

[0155] 본원에 기술된 화합물의 조성물, 제형 및 투여

[0156] 일 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 표 1에 열거된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제 또는 비히클을 포함하는, 약학 조성물에 관한 것이다. 본원에 기술된 조성물에서 화합물의 양은, 생물 샘플 또는 환자에서 단백질 키나제를 검출가능하게 저해하는데 유효한 양이다.

[0157] 또한, 본원에 기술된 일부 화합물은 치료를 위한 유리 형태로, 또는 적절한 경우 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체로서 존재할 수 있다. 본 발명에서, 약제학적으로 허용가능한 유도체에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 약제학적으로 허용가능한 프로드렉, 염, 에스테르, 에스테르의 염, 또는 필요한 환자에게 투여하였을 때 직접 또는 간접적으로 본원에 기술된 화합물 또는 이의 대사산물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 임의의 다른 부가체 (adduct) 또는 유도체를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0158] 전술한 바와 같이, 본원에 기술된 약제학적으로 허용가능한 조성물은 부가적으로 바람직한 구체적인 투약 형태에 맞게, 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제 또는 비히클을 포함하며, 비히클은 본원에서 임의의 모든 용매, 희석제 또는 그외 액체 비히클, 분산제 또는 혼탁 보조제, 계면활성제, 등장제, 점증제 또는 유화제, 보존제, 고형 결합제, 유통제 등을 포함한다. Troy et al., "In Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21st, ed, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 및 Swarbrick et al., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", eds. 1988-1999, Marcel Dekker, New York에는, 약제학적으로 허용가능한 조성물의 제조에 사용되는 다양한 담체와 공지된 이의 제조 기법이 기술되어 있으며, 이의 내용 모두 원용에 의해 본 명세서에 그 전체가 포함된다. 임의의 부적절한 생물학적 효과를 발생시키거나 또는 그렇지 않으면 약제학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써와 같이, 임의의 통상적인 담체 매질이 본원에 기술된 화합물과 비-상용적이지 않은 한, 이의 사용은 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 간주된다.

[0159] 약제학적으로 허용가능한 담체로서 사용할 수 있는 물질에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예로, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예로 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 포타슘 소르베이트, 식물성 포화 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예로, 프로타민 세레이트, 다이소듐 하이드로겐 포스페이트, 포타슘 하이드로겐 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드형 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블럭 폴리머, 양모지, 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 세룰로스 및 이의 유도체, 예로 소듐 카르복시메틸 세룰로스, 에틸 세룰로스 및 세룰로스 아세테이트; 트라가칸트 분말; 말트; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예로 코코아 버터 및 촉제 왁스; 오일, 예로, 땅콩 오일, 면실 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예로, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예로, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충화제, 예로, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 발열원 제거 수 (pyrogen-free water); 등장성 염수; 링거 액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충제 용액, 뿐만 아니라 그외 무독성 친화성 유통제, 예로, 소듐 라우릴 세레이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 방출제 (releasing agent), 코팅제, 감미제, 착향제 및 향제, 보존제 및 항산화제를 포함하며, 제형자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0160] 본원에 기술된 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장, 코, 볼, 질 또는 이식된 저장체를 통해 투여할 수 있다. 용어 "비경구"는, 본원에서, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 안내, 간내, 병소내 및 두개강내 주사 및 주입 기술을 포함한다. 바람직하게, 상기 조성물은 경구, 복강내 또는 정막내 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물의 무균 주사가능한 형태는 수성 또는 유성 혼탁제일 수 있

다. 이들 혼탁제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 이용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 무균 주사용 조제물은 또한 무독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사용 용액 또는 혼탁제, 예를 들어 1,3-부탄다이올 내 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 립거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 무균 불휘발성 오일이 용매 또는 혼탁 매질로서 전형적으로 사용된다.

[0161] 이를 위하여, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 불휘발성 오일이 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 특히 폴리옥시에틸화 베전 내 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약학적으로 허용가능한 오일이므로, 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 혼탁제는 또한 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 유제 및 혼탁제를 비롯한 약제학적으로 허용가능한 투약 형태의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산화제를 함유할 수 있다. Tween, Span 및 기타 유화제 등의 통상적으로 사용되는 그외 계면활성제, 또는 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 기타 투약 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 증진제를 제형화를 위하여 사용할 수 있다.

[0162] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 혼탁제 또는 용액을 비롯한 임의의 경구로 허용가능한 투약 형태로 경구 투여될 수 있지만, 이로 한정되지 않는다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여용인 경우, 유용한 희석제로 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 혼탁제가 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 혼탁화제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 착향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0163] 다른 예로, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 직장 투여용 좌제 형태로 투여할 수 있다. 이는 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체인 적합한 비-자극성 부형제와 제제를 혼합하여 제조할 수 있으며, 따라서, 직장에서 용융되어 약물이 방출될 것이다. 이러한 물질로는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0164] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 특히, 눈, 피부 또는 하부장관 질환을 비롯하여, 치료 표적이 국소 적용에 의하여 용이하게 접근가능한 면적 또는 기관을 포함할 경우, 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소제형은 이들 면적 또는 기관 각각에 대하여 용이하게 제조된다.

[0165] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형 (아래 참조) 또는 적합한 관장 제형으로 실행될 수 있다. 국소-경피 페치 또한 사용될 수 있다. 국소 적용을 위하여, 상기 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하나 이상의 담체 내에 혼탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체로는, 미네랄오일, 액체 페트로라툼, 백색 페트로라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 다른 예로, 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 내에 혼탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체로는, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0166] 눈에 사용하는 경우, 상기 약제학적으로 허용가능한 조성물은 예를 들어 등장성의 pH 조정된 무균 식염수 또는 기타 수용액 내에 미분화된 혼탁제로서, 또는 바람직하게 등장성의 pH 조정된 무균 식염수 또는 기타 수용액 내에 용액으로서, 벤질알코올 클로라이드와 같은 방부제를 첨가하여 또는 첨가없이 제형화할 수 있다. 다른 예로, 눈에 사용하는 경우, 상기 약제학적으로 허용가능한 조성물은 페트로라툼과 같은 연고로 제형화할 수 있다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제형 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용률 증진을 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 기타 전형적인 가용화제 또는 분산화제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조할 수 있다.

[0167] 경구 투여용 액체 투약 형태는, 약제학적으로 허용가능한 유제, 마이크로유제, 용액, 혼탁제, 시럽제 및 엘릭시르제를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 활성 화합물 외에도, 액체 투약 형태는 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예로, 에틸알코올, 이소프로필알코올, 에틸카르보네이트, 에틸아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 다이메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 씨 오일, 올리브유, 캐스터 오일 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성

희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물에는 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 감미제, 착향제 및 향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0168] 주사용 조제물, 예를 들어, 무균 주사용 수성 또는 유성 혼탁제는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 무균 주사용 조제물은 또한 무독성의 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사용 용액, 혼탁제 또는 유제, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매는 물, 렇거 용액, U.S.P. 및 등장 염화나트륨 용액을 포함한다. 아울러, 무균 불휘발성 오일이 용매 또는 혼탁 매질로서 전형적으로 사용된다. 이를 위하여, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 불휘발 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 주사제 제조에 사용된다.

[0169] 상기 주사용 제형은, 예를 들어 세균-체류 필터를 통한 여과에 의하여, 또는 사용 전 멸균수 또는 기타 무균 주사용 매질 중에 용해 또는 분산가능한 살균 고체 조성물 형태의 살균제를 혼입함으로써, 살균할 수 있다. 본원에 기술된 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 좋지 않은 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 혼탁액을 사용함으로써, 달성할 수 있다. 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 따라 결정되며, 즉 결정 크기와 결정 형태에 의존할 것이다. 다른 예로, 오일 비히클에 화합물을 용해 또는 혼탁함으로써 비경구로 투여되는 화합물 형태의 흡수 지연을 달성한다.

[0170] 주사용 저장체 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 폴리머 안에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조할 수 있다. 화합물 대 폴리머의 비 및 사용되는 구체적인 폴리머의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타 생분해성 폴리머에 대한 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 주사용 저장체 제형은 또한 화합물을 리포솜 또는 신체 조직과 친화적인 마이크로에멀젼 안에 포획함으로써 제조한다.

[0171] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게 본 발명의 화합물을 주위 온도에서 고체이나 신체 온도에서 액체이므로 직장 또는 질 강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시키는, 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 콜레스테롤과 같은 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조할 수 있는 좌제이다.

[0172] 경구 투여용 고체 투약 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투약 형태의 경우, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 다이칼슘 포스페이트와 같은 한가지 이상의 불활성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 및/또는 a) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 전분, 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨과 같은 봉해제, e) 파라핀과 같은 용액 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 상기 투약 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0173] 유사한 타입의 고체 조성물은, 또한, 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용하여 충전제로서 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내에 사용할 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 투약 형태는 장용 코팅제 및 기타 약학 제형화 기술 분야에서 잘 알려진 코팅제와 같은 코팅제 및 쉘을 적용하여 제조할 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분 내에, 선택적으로 지연된 방식으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용 가능한 임베딩 조성물에 대한 예로는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내에 충전제로서 사용할 수 있다.

[0174] 또한, 활성 화합물은 상기한 바와 같은 하나 이상의 부형제를 사용한 미세 캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제와 같은 고체 투약 형태는 장용 코팅제, 방출 조절 코팅제 및 기타 약학적 제형화 기술 분야에 잘 알려진 코팅제와 같은 코팅제 및 쉘이 구비되어 제조될 수 있다. 이러한 고체 투약 형태에서, 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 한가지 이상의 불활성 희석제와 혼합할 수 있다. 이러한 투약 형태는 또한 통상적인 실무에서와 같이, 불활성 희석제 외의 부가적인 물질, 예를 들어, 타정 윤활제 및 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로스와 같은 기타 타정 보조제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제

및 환제의 경우, 투약 형태는 또한 완충화제를 포함할 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에, 지연된 방식으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용가능한 임베딩 조성물에 대한 예로는 폴리머 물질과 왁스를 포함한다.

[0175] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 연고제, 경고제, 크림, 로션, 젤, 산제, 용액, 스프레이, 흡입제 및 패치를 포함한다. 활성 성분은 무균 조건 하에 약체학적으로 허용가능한 담체 및 필요한 임의의 보존제 또는 완충제와 필요에 따라 혼합된다. 안 제형, 점이제 및 점안액 역시 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 부가적으로, 본 발명은 화합물의 신체로의 조절된 전달을 제공하는 부가적인 이점을 가지는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투약 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분배함으로써 제조할 수 있다. 또한, 흡수 촉진제를 사용하여, 피부를 통한 화합물의 유입을 높일 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공함으로써 또는 폴리머 매트릭스 또는 젤 내 화합물을 분산시킴으로써 조절할 수 있다.

[0176] 본원에 기술된 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 용량 균일성을 위하여 단위 투약 형태로 제형화된다. 본원에 사용되는 "단위 투약 형태"는 치료할 환자에게 적합한 물리적으로 구분된 제제 단위를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 적합한 의학적 판단 범위 내에서 주치의가 결정하는 것으로 이해된다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 유효량 수준은 치료 중인 장애 및 장애의 심각성; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 배출 속도; 치료 지속 기간; 사용되는 특정 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 기술 분야에 잘 알려진 요인들을 비롯하여, 다양한 요인에 따라 결정될 것이다.

[0177] 담체 물질과 조합하여 단일 투약 형태로 조성물을 제조될 수 있는 본원에 기술된 화합물의 양은, 치료받는 숙주, 구체적인 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 조성물은 0.01 - 200 mg/kg 체중/일의 투여량의 저해제가 이 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0178] 본 발명의 화합물은 단독 약학 제제로서 또는 조합시 허용불가능한 부작용을 야기하지 않을 경우에는 하나 이상의 추가적인 치료제 (약학 제제)와 조합되어 투여할 수 있다. 이는 암과 같은 과증식성 질환 치료에 특히 적합할 수 있다. 이 경우, 본 발명의 화합물은 공지의 세포독성 물질, 신호 전달 저해제, 또는 기타 항암제, 뿐만 아니라 이의 혼합물 및 조합물과 조합될 수 있다. 본원에서, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가적인 치료제는 "치료 중인 질환 또는 병태에 적합한" 것으로 알려져 있다. 본원에서, "추가적인 치료제"는 화학요법제 및 기타 항증식성 제제를 포함하는 것을 의미한다.

[0179] 예를 들어, 화학요법제 또는 기타 항증식성 제제는 본 발명의 화합물과 조합하여, 증식성 질환 또는 암을 치료 할 수 있다. 화학요법제 또는 기타 항증식성 제제의 예는, SAHA, MS-275, MGO 103, 및 WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899에 기재된 것 등의 HDAC 저해제, 및 5-아자-dC, Vidaza 및 데시카빈 및 US 6,268,137, US 5,578,716, US 5,919,772, US 6,054,439, US 6,184,211, US 6,020,318, US 6,066,625, US 6,506,735, US 6,221,849, US 6,953,783, US 11/393,380에 기재된 것 등의 탈메틸화제를 포함한다.

[0180] 본 발명의 다른 구현예에서, 예를 들어, 화학요법제 또는 기타 항증식성 제제를 본 발명의 화합물과 조합하여, 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다. 공지된 화학요법제의 예는, 비-제한적인 예로, 본원에 기술된 본 발명의 항암제와 조합 사용될 수 있는 다른 치료법 또는 항암제를 포함하며, 수술, 방사선요법 (단지 몇몇 예로, 감마 방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접 방사선요법, 및 전신성 방사성 동위원소), 내분비 요법, 탁산 (파클리탁셀, 탁소테르), 백금 유도체 (시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 생물 반응 변형제 (인터페론, 인터루킨), 종양 괴사 인자 (몇몇 예로, TNF, TRAIL 수용체 표적화제), 임의의 부작용을 약화시키기 위한 발열요법 및 한냉요법 제제 (예를 들어, 진토제), 및 그외 승인된 화학요법 약물, 비-제한적인 예로, 알킬화제 (클로르메틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 메팔란 등), 항-대사산물제 (메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 페메트렉세드 등), 퓨린 길항제 및 퍼리미딘 길항제 (6-머캅토퓨린, 5-플루오로우라실, 시타라빌, 켐시타빈), 방추체 저해제 (빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈), 포도필로톡신 (에토포시드, 이리노테칸, 토코테칸), 항생제 (독소루빈, 블레오마이신, 미토마이신), 니트로소우레아 (카르무스틴, 로무스틴), 세포 사이클 억제제 (KSP 유사분열 키네신 억제제, CENP-E 및 CDK 억제제), 효소 (아스파라기나제), 호르몬 (타목시펜, 루플로리드, 플루타미드, 메게스트롤, 텍사메타손), 항-헬관신생제 (아바스틴 (AVASTIN) 등), 단일클론 항체 (Belimumab (BENLYSTA[®]), brentuximab (ADCETRIS[®]), 세툭시맙 (cetuximab) (ERBITUX[®]),

젬투주맙 (gemtuzumab) (MYLOTARG[®]), 이필리무맙 (ipilimumab) (Yervoy[®]), 오파투무맙 (ofatumumab) (Arzerra[®]), 파니투무맙 (panitumumab) (Vectibix[®]), 라니비주맙 (ranibizumab) (Lucentis[®]), 리툭시맙 (rituximab) (Rituxan[®]), 토시투모맙 (tositumomab) (Bexxar[®]), 트라스투주맙 (trastuzumab) (Herceptin[®]), 키나제 저해제 (imatinib) (Gleevec[®]), 서니티닙 (Sunitinib) (Sutent[®]), 소라페닙 (Sorafenib) (Nexavar[®]), 에를로티닙 (Erlotinib) (Tarceva[®]), 게피티닙 (gefitinib) (Iressa[®]), 다사티닙 (dasatinib) (Sprycel[®]), 닐로티닙 (nilotinib) (Tasigna[®]), 라파티닙 (lapatinib) (Tykerb[®]), 크리조티닙 (crizotinib) (Xalkori[®]), 루솔리티닙 (ruxolitinib) (Jakafi[®]), 베무라페닙 (vemurafenib) (Zelboraf[®]), 반데타닙 (vandetanib) (Caprelsa[®]), 파조파닙 (pazopanib) (Votrient[®]) 등), mTOR, HIF (저산소증 유도 요인) 경로와 같은 암 경로를 억제 또는 활성화하는 제제 (에버롤리무스 및 템시롤리무스) 등을 포함한다. 최신 암 치료법에 대한 보다 포괄적인 논의는, <http://www.nci.nih.gov/>, <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rare.htm>에서의 FDA 승인 항암제, 및 Merck Manual, Eighteenth Ed. 2006를 참조하며, 상기 문헌들의 내용 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0181]

다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 세포독성 항암제와 조합할 수 있다. 이러한 제제에 대한 예는 Merck Index 13th Edition (2001)에서 찾을 수 있다. 이를 제제는, 비-제한적으로, 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 콜라스파제, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 혼사메틸멜라민, 히드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 루코보린, 로무스틴, 메클로르에타민, 6-머캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카바진, 랄록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈블라스틴, 빙크리스틴 및 빈데신을 포함한다.

[0182]

본원에 기술된 화합물과 함께 사용하기에 적합한 기타 세포독성 약물로는, 비-제한적으로, 예를 들어 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill)에 기재된 것과 같은 신생물 질환의 치료에 사용되는 것으로 승인된 화합물을 포함한다. 이러한 제제로는, 비-제한적인 예로, 아미노글루테티미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부설판, 다이에틸스틸베스트롤, 21,2'-다이플루오로데옥시시티딘, 독세탁셀, 에리트로하이드록시닐아데닌, 에티닐 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 플루다라빈 포스페이트, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메제스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀, 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파테이트 (PALA), 폴리카마이신, 세무스틴, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오텐파, 트리메틸멜라민, 우리딘 및 비노렐빈을 포함한다.

[0183]

본원에 기술된 화합물과 조합 사용에 적합한 기타 세포독성 항암제로는, 또한, 옥살리플라틴, 쟈시타빈, 카페시타빈, 에포ти론 및 이의 천연 또는 합성 유도체, 테모졸로미드 (Quinn et al., J. Clin. Oncol., 2003, 21(4), 646-651), 토시투모맙 (Bexxar[®]), 트라베텍틴 (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, abstract 3181), 및 키네신 스판들 단백질 Eg5의 저해제 (Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377) 등의 새롭게 발견된 세포독성 성분들을 포함한다.

[0184]

다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다른 신호 전달 저해제와 조합할 수 있다. 이러한 제제에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 항체 치료제, 예컨대, 트라스투주맙 (trastuzumab) (Herceptin[®]), 세툭시맙 (cetuximab) (Erbitux[®]), 이필리무맙 (ipilimumab) (Yervoy[®]) 및 퍼투주맙 (pertuzumab)을 포함한다. 이러한 치료제에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 소분자 키나제 저해제, 예로, 이마티닙 (imatinib) (Gleevec[®]), 서니티닙 (Sunitinib) (Sutent[®]), 소라페닙 (Sorafenib) (Nexavar[®]), 에를로티닙 (Erlotinib) (Tarceva[®]), 게피티닙 (gefitinib) (Iressa[®]), 다사티닙 (dasatinib) (Sprycel[®]), 닐로티닙 (nilotinib) (Tasigna[®]), 라파티닙 (lapatinib) (Tykerb[®]), 크리조티닙 (crizotinib) (Xalkori[®]), 루솔리티닙 (ruxolitinib) (Jakafi[®]), 베무라페닙 (vemurafenib) (Zelboraf[®]), 반데타닙 (vandetanib) (Caprelsa[®]), 파조파닙 (pazopanib) (Votrient[®]), 아파티닙 (afatinib), 알리세르티닙 (alisertib), 아무바티닙 (amuvatinib), 액시티닙, 보수티닙, 브리바닙, 카네르티닙 (canertinib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 세디라닙 (cediranib), 크레놀라닙 (crenolanib), 다브라

페닙 (dabrafenib), 다코미티닙 (dacomitinib), 다누세르닙 (danusertib), 도비티닙 (dovitinib), 포레티닙 (foretinib), 가네테스펩 (ganetespib), 이브루티닙 (ibrutinib), 이니파립 (iniparib), 렌바티닙 (lenvatinib), 리니파닙 (linifanib), 린시티닙 (linsitinib), 마시티닙 (masitinib), 모멜로티닙 (momelotinib), 모테사닙 (motesanib), 네라티닙 (neratinib) 니라파립 (niraparib), 오프로조닙 (oprozomib), 올라파립 (olaparib), 퍽틸리십 (pictilisib), 포나티닙 (ponatinib), 퀴자르티닙 (quizartinib), 레고라페닙 (regorafenib), 리고세르팁 (rigosertib), 루카파립 (rucaparib), 사라카틴ib (saracatinib), 사리데깁 (saridegib), 탄두티닙 (tandutinib), 타코시티닙 (tasocitinib), 텔라티닙 (telatinib), 티반티닙 (tivantinib), 티보자닙 (tivozanib), 토파시티닙 (tofacitinib), 트라메티닙 (trametinib), 바탈라닙 (vatalanib), 벨리파립 (veliparib), 비스모데깁 (vismodegib), 볼라세르팁 (volasertib), BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes, et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51: 5522), BZE235 등을 포함한다.

[0185] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 히스톤 탈아세틸라제와 조합할 수 있다. 이러한 제제에 대한 일부 비-제한적인 예로는 서베로일아닐리드 하이드록사믹 산 (SAHA), LAQ-824 (Ottmann, et al. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, abstract 3024), LBH-589 (Beck, et al. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, abstract 3025), MS-275 (Ryan, et al. *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, abstract 2452), FR-901228 (Piekarz, et al. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, abstract 3028) 및 MGCD01 03 (US 6,897,220)을 포함한다.

[0186] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다른 항암제, 예컨대 프로테아좀 저해제 및 mTOR 저해제와 조합할 수 있다. 이러한 것으로는, 비-제한적인 예로, 보르테조닙 (Bortezomib) 및 CCI-779 (Wu, et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, abstract 3849)를 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 비-제한적인 예로 캄프토테신 등의 토포이소마라제 저해제와 같은 그외 항암제와 조합할 수 있다.

[0187] 이러한 부가적인 제제들은 화합물-함유 조성물과 별개로, 다중 투여 용법의 일부로서 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 이를 제제는 본 발명의 화합물과 단일 조성물로 혼합한 단일 투약 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 용법의 일부로서 투여된다면, 2종의 활성 제제는 동시에, 순차적으로 또는 제제의 바람직한 활성을 발휘하는 간격 안에 투여할 수 있다.

[0188] (전술한 바와 같이 추가적인 치료제를 포함하는 조성물 형태에서) 화합물, 및 담체 물질과 조합하여 단일 투여 형태를 제조할 수 있는 추가적인 치료제 둘다의 양은, 치료 받는 숙주와 구체적인 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 정상적으로는, 본 발명의 조성물에 존재하는 추가적인 치료제의 양은 치료제를 유일한 활성 성분으로서 포함하는 조성물로 정상적으로 투여되는 양 보다 높지 않을 것이다. 바람직하게는, 본원의 조성물내 추가적인 치료제의 양은 단독 치료 활성 제제로서 제제를 포함하는 조성물에서 정상적으로 존재하는 양의 약 50% - 100% 범위일 것이다. 추가적인 치료제를 포함하는 조성물의 경우, 추가적인 치료제와 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다.

[0189] 본원의 화합물 및 조성물의 용도

[0190] 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 표 1에 열거된 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제 또는 비히클을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물에서 화합물의 양은 PI3K 또는 mTOR 활성 등의 단백질 키나제를 검출가능한 수준으로 저해 또는 조절하는데 유효한 양이다. 본원에 기술된 화합물은 PI3K 또는 mTOR 시그널링의 유해한 효과를 최소화하거나 또는 항-신생물제로서 치료법에 유용하다.

[0191] 본원에 기술된 화합물은, 비-제한적인 예로, 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 유효량으로 환자에게 투여함으로써, 환자에서 증식성 질환, 병태 또는 장애를 환자에서 예방 또는 치료하는데 유용할 것이다. 이러한 질환, 병태 또는 장애로는 암, 특히 전이 암, 죽상동맥경화증 및 폐 섬유증을 포함한다.

[0192] 본원에 기술된 화합물은 암 및 전이 암 등의 신생물, 비-제한적인 예로, 방광, 유방, 대장, 신장, 간, 폐 (소세포성 폐암을 포함함), 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁 경관, 갑상선, 전립선 및 피부 (편평세포암종을 포함함)의 암; 림프구계 조혈성 종양 (백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종 및 베켓 림프종을 포함함); 골수계의 조혈성 종양 (급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 중후군 및 전골수성 백혈병을 포함함); 간엽 기원의 종양 (섬유육종 및 횡문근육종, 및 기타 육종, 예를 들어 연조직 및 골을 포함함); 중추 및 말초 신경계의 종양 (성

상세포종, 신경모세포종, 신경교종 및 신경초종을 포함함); 및 기타 종양 (흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각질가시세포종 (keratoacanthoma), 갑상선 여포암 및 카포시 육종을 포함함)의 치료에 유용할 것이다.

[0193] 또한, 화합물은 각막 이식 거부, 눈의 신혈관 형성, 상해 또는 감염 후 신혈관 형성 등의 망막의 신혈관 형성, 당뇨병성 망막증, 후수정체 섬유증식증 및 신혈관 녹내장과 같은 안 질환; 망막 허혈증; 유리체 출혈; 위 케양과 같은 케양성 질환; 영유아 혈관종, 비인두의 혈관섬유종 및 골의 무혈성 괴사 등의 혈관종과 같은 병리학적이나, 비-악성인 병태; 및 자궁내막증과 같은 여성 생식기 장애의 치료에 유용할 것이다. 화합물은 또한 부종, 및 혈관 투과성 항진 상태의 치료에 유용할 것이다.

[0194] 또한, 본 발명의 화합물은 당뇨병성 망막증 및 미세혈관병증과 같은 당뇨병성 병태를 치료하는데 유용할 것이다. 본원에 기술된 화합물은 또한 개체에서 종양내 혈류 감소에 유용할 것이다. 본원에 기술된 화합물은 또한 개체에서 종양의 전이를 낮추는데 유용할 것이다.

[0195] 인간 치료에 유용한 것 이외에도, 본 화합물은 포유류, 설치류 등을 비롯한 반려 동물, 희귀 동물 (외래 동물) 및 농장 동물의 수의학적 치료에 유용할 것이다. 더 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다. 본원에서, 본원에 기술된 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.

[0196] 복수 형태가 화합물, 염 등에 대하여 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 염 등을 또한 의미하는 것으로 간주된다.

[0197] 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법은 환자에게 화학요법제 또는 항증식 성 제제, 또는 항염증제로부터 선택되는 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며 (병용 요법), 상기 추가적인 치료제는 치료 중인 질환에 적절한 것이며, 추가적인 치료제는 본원에 기술된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 투약 형태로 투여되거나 또는 본 발명의 화합물 또는 조성물과 별도로 다중 투약 형태의 일부로서 투여된다. 추가적인 치료제는 본원에 기술된 화합물과 동시에 또는 다른 시간에 투여할 수 있다. 후자의 경우, 투여는 예를 들어, 6시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 1주, 2주, 3주, 1개월 또는 2개월 시차를 둘 수 있다.

[0198] 본 발명은 또한 PI3K 또는 mTOR을 발현하는 세포의 성장을 저해하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 세포를 본 발명의 화합물 또는 조성물과 접촉시켜, 세포의 성장을 저해하는 단계를 포함한다. 성장을 저해할 수 있는 세포에 대한 예로는 유방암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 유두상 암종 세포, 전립선암 세포, 림프종 세포, 결장암 세포, 췌장암 세포, 난소암 세포, 자궁경부암 세포, 중추신경계암 세포, 골육종 세포, 신장암 세포, 간세포암 세포, 방광암 세포, 위암 세포, 두경부 편평상피암 세포, 흑색종 세포 또는 백혈병 세포를 포함한다.

[0199] 본 발명은 생물 샘플을 본원에 기술된 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물 샘플에서 PI3K 또는 mTOR의 활성을 저해 또는 조절하는 방법에 관한 것이다. 용어 "생물 샘플"은 살아있는 유기체 외부 샘플을 의미하며, 비-제한적인 예로, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유류로부터 얻어지는 생검 물질 또는 그 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 배설물, 정액, 눈물 또는 기타 체액 또는 그 추출물을 포함한다. 생물 샘플에서 키나제 활성, 특히 PI3K 또는 mTOR의 활성을 저해 또는 조절하는 것은, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 다양한 목적으로 유용하다. 이러한 목적의 예는, 비-제한적으로, 수혈, 장기 이식, 생물 생검 저장 및 생물학적 분석을 포함한다.

[0200] 본 발명의 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물의 "유효량" 또는 "유효 투여량"은 전술한 장애들 중 하나 이상을 치료하거나 그 중증도를 완화하기에 효과적인 양이다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 상기 화합물 및 조성물은 질환 또는 장애를 치료하거나 그 중증도를 완화하기 위하여 효과적인 임의의 양으로, 그리고 임의의 투여 경로로 투여할 수 있다. 정확한 필요량은 개체의 종, 연령 및 성별, 감염의 심각성, 구체적인 제제, 투여 방식 등에 따라 개체마다 달라질 것이다. 화합물 또는 조성물은 상기 논의된 바와 같이 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여할 수 있다.

[0201] 본 발명의 화합물 또는 그 약학 조성물은 보형물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터와 같은 이식가능한 의료 장치를 코팅하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, 혈관 스텐트는 재협착 (손상 후 혈관벽의 다시 좁혀짐)을 극복하기 위하여 사용되고 있다. 그러나, 스텐트 또는 기타 이식성 장치를 사용하는 환자는 혈전 형성 또는 혈소판 활성화의 위험이 있다. 이러한 원치 않는 효과는 상기 장치를 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물로 미리 코팅함으로써 예방 또는 완화할 수 있다.

- [0202] 적합한 코팅제 및 코팅된 이식가능한 장치의 일반적 제조는 미국 특허 제 6,099,562; 5,886,026; 및 5,304,121호에 기재되어 있으며, 상기 문현 각각의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 코팅제는 하이드로겔 폴리머, 폴리메틸다이실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물과 같은 전형적으로 생체적합한 폴리머 물질이다. 코팅제는 플루오로실리콘, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌글리콜, 인지질 또는 이들의 조합으로 된 적합한 탑코트로 추가로 적층되어, 조성물에 조절된 방출 특성을 부여할 수 있다. 본 발명의 화합물로 코팅된 이식가능한 장치는 본 발명의 다른 구현예이다. 본 화합물은 또한 비드와 같은 이식가능한 의료 장치 상에 코팅되거나, 또는 폴리머 또는 기타 분자와 함께 동시-제형화되어, "약물 저장체"를 제공함으로써 약물이 그 약물의 수용액 투여시 보다 더 장기간에 걸쳐 방출되도록 할 수 있다.
- [0203] 일반 합성 절차
- [0204] 본 발명을 설명하기 위해, 아래 실시예가 포함된다. 그러나, 이들 실시예들은 본 발명을 제한하는 것이 아니라 단지 본 발명의 실시 방법을 제안하는 것임을 이해하여야 한다.
- [0205] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 방법으로 제조할 수 있으며, 치환기들은 추가로 언급된 경우를 제외하고는 상기 식 I에서 정의된 바와 동일하다. 하기 비-제한적인 도식 및 실시예들은 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다. 당해 기술 분야의 당업자는, 본원에 기재된 화학 반응을 본원에 기재된 다수의 기타 화합물을 제조하기 위하여 용이하게 개조할 수 있음을 인식할 것이며, 본 발명의 화합물에 대한 대안적인 제조 방법은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 비-예시된 화합물의 합성은 당해 기술 분야의 당업자에게 명확한 변형에 의하여, 예를 들어, 간접 기를 적절히 보호함으로써, 기재된 것 이외에 당업계에 공지된 적합한 시약을 사용함으로써, 및/또는 반응 조건의 통상적 변형을 가함으로써 성공적으로 수행할 수 있다. 다른 예로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응들도 본원에 기술된 다른 화합물의 제조에 적용될 수 있는 것으로 인지될 것이다.
- [0206] 이하 기술된 실시예에서, 달리 언급되지 않은 한, 모든 온도는 섭씨로 기재된다. 시약은 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company 및 Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep Co Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltd와 같은 상업적 공급업자로부터 구입하였으며, 달리 언급되지 않은 한 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 공통 용매는 Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., 및 Qingdao Ocean Chemical Factory와 같은 상업 공급업자로부터 구입하였다.
- [0207] 무수 THF, 다이옥산, 틀루엔 및 에테르는 용매를 나트륨과 함께 환류함으로써 수득하였다. 무수 CH_2Cl_2 및 CHCl_3 은 용매를 CaH_2 , EtOAc , PE, 헥산, DMA와 함께 환류함으로써 수득하였고, DMF는 사용 전에 무수 Na_2SO_4 로 처리하였다.
- [0208] 하기 기술된 반응들은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 정압 하에 또는 건조 퓨브를 이용하여 (달리 기재하지 않는 한) 무수 용매 내에서 수행하였으며, 반응 플라스크에는 전형적으로 기질 및 시약을 시린지를 통해 투입하기 위한 고무 셉터를 장착하였다. 유리 제품은 오븐 건조 및/또는 열 건조하였다.
- [0209] 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 컬럼을 이용하여 수행하였다. 실리카 겔 (300-400 메쉬)은 Qingdao Ocean Chemical Factory로부터 구입하였다. ^1H NMR 스펙트럼을 주위 온도에서 Bruker 400 MHz 분광광도계 또는 Bruker 600 MHz 분광광도계로 기록하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 기준 표준으로서 TMS (0 ppm) 또는 클로로포름 (7.26 ppm)을 사용하여 CDCl_3 , $d_6\text{-DMSO}$, CD_3OD 또는 $d_6\text{-아세톤}$ 용액으로서 (ppm으로 기록) 구하였다. 피크 다중도가 보고되는 경우, 이하 약어가 사용된다: s (싱글렛), d (더블렛), t (트리플렛), m (멀티플렛), br (넓혀진), dd (더블렛의 더블렛), dt (트리플렛의 더블렛). 커플링 계수가 주어질 경우 헤르츠 (Hz)로 기록한다.
- [0210] 저해상도 질량 스펙트럼 (MS) 데이터는 일반적으로 210 nm/254 nm에서 UV 검출 및 전기분무 이온화 방식 (ESI)을 이용하여 (H_2O 내 0.1% 포름산) 내에서 Agilent 6120 Quadrupole HPLC-MS (Zorbax SB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 미크론, 6분 운영, 0.6 mL/min 유속, 5 → 95% (CH_3CN 내 0.1% 포름산) 상에서 구하였다.
- [0211] 화합물의 순도는 210 nm/254 nm에서 UV 검출을 이용하여 Agilent 1260 Pre-HPLC 또는 Calesep Pump 250 Pre-HPLC (Column NOVASEP 50/80 mm DAC)에 의하여 평가하였다.

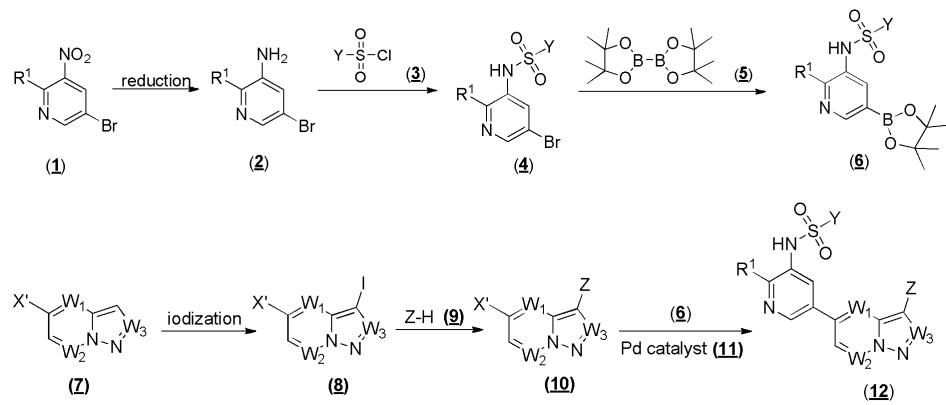
[0212]	이하 약어들이 본원 명세서 전체에서 사용된다:	
[0213]	Ac ₂ O	아세트산 무수물
[0214]	BBr ₃	붕소 트리브로마이드
[0215]	BINAP	2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸
[0216]	BOC, Boc	부틸옥시카르보닐
[0217]	BSA	소 혈청 알부민
[0218]	CDCl ₃	중수소화된 클로로포름
[0219]	CHCl ₃	클로로포름
[0220]	CH ₂ Cl ₂ , DCM	메틸렌 클로라이드
[0221]	CH ₃ SO ₂ Cl, MsCl	메탄설포닐 클로라이드
[0222]	Cs ₂ CO ₃	세슘 카보네이트
[0223]	Cu	구리
[0224]	CuI	요오드화 구리
[0225]	DAST	다이에틸아미노설퍼 트리플루오라이드
[0226]	DBU	1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데-7-엔
[0227]	DEAD	다이메틸 아조다이카르복실레이트
[0228]	DIAD	다이이소프로필 아조다이카르복실레이트
[0229]	DIBAL	다이이소부틸알루미늄 하이드라이드
[0230]	DIEA, DIPEA	다이이소프로필에틸아민
[0231]	DMAP	4-다이메틸아미노페리딘
[0232]	DME	다이메톡시에탄
[0233]	DMF	다이메틸포름아미드
[0234]	DMSO	다이메틸설폭사이드
[0235]	DMSO-d ₆	중수소화된 다이메틸설폭사이드
[0236]	DPPA	다이페닐포스포릴 아지드
[0237]	EDCI	1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드
[0238]	EtOAc, EA	에틸 아세테이트
[0239]	EtOH	에탄올
[0240]	Et ₂ O	다이에틸 에테르
[0241]	Et ₃ N, TEA	트리에틸아민
[0242]	FBS	소 태아 혈청
[0243]	Fe	철
[0244]	g	그램
[0245]	h	시간

[0246]	HATU	<i>O</i> -(7-아자벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0247]	HBr	브롬화수소산
[0248]	HBTU	<i>O</i> -벤조트리아졸-1-일- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0249]	HCl	염산
[0250]	H ₂	수소
[0251]	H ₂ O	물
[0252]	H ₂ O ₂	과산화수소
[0253]	HOAc, AcOH	아세트산
[0254]	HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸 수화물
[0255]	<i>i</i> -Pr ₂ NH	다이이소프로필아민
[0256]	K ₂ CO ₃	포타슘 카보네이트
[0257]	KOH	포타슘 하이드록사이드
[0258]	LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0259]	LDA	리튬 다이이소프로필아미드
[0260]	MCPBA	<i>meta</i> -클로로퍼벤조산
[0261]	MeCN, CH ₃ CN	아세토니트릴
[0262]	MeI	메틸 아이오다이드
[0263]	MeOH, CH ₃ OH	메탄올
[0264]	2-MeTHF	2-메틸 테트라하이드로푸란
[0265]	MgSO ₄	마그네슘 살레이트
[0266]	mL, ml	밀리리터
[0267]	min	분
[0268]	N ₂	질소
[0269]	NaBH ₄	소듐 보로하이드라이드
[0270]	NaBH ₃ CN	소듐 시아노보로하이드라이드
[0271]	NaCl	소듐 클로라이드
[0272]	NaClO ₂	소듐 클로라이트
[0273]	NaH	소듐 하이드라이드
[0274]	Na ₂ CO ₃	소듐 카보네이트
[0275]	NaHCO ₃	소듐 바이카보네이트
[0276]	NaH ₂ PO ₄	소듐 비포스페이트
[0277]	NaI	소듐 아이오다이드
[0278]	NaO(<i>t</i> -Bu)	소듐 <i>tert</i> -부톡사이드

[0279]	NaOH	소듐 하이드록사이드
[0280]	Na ₂ SO ₄	소듐 살피아트
[0281]	NBS	<i>N</i> -브로모숙신이미드
[0282]	NIS	<i>N</i> -요오도숙신이미드
[0283]	NH ₃	암모니아
[0284]	NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
[0285]	NMP	<i>N</i> -메틸피롤리디논
[0286]	PBS	포스페이트 완충화된 염수
[0287]	P(<i>t</i> -Bu) ₃	트리(<i>tert</i> -부틸)포스핀
[0288]	Pd/C	팔라듐/탄소
[0289]	Pd ₂ (dba) ₃	비스(다이벤질리덴아세톤) 팔라듐
[0290]	Pd(dppf)Cl ₂	1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센 팔라듐 디아클로라이드
[0291]	Pd(dppf)Cl ₂ · CH ₂ Cl ₂	다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디아클로로메탄 부가생성물
[0292]	Pd(OAc) ₂	팔라듐 아세테이트
[0293]	Pd(OH) ₂	팔라듐 하이드록사이드
[0294]	Pd(PPh ₃) ₄	팔라듐 테트라카이스 트리페닐포스핀
[0295]	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
[0296]	PE	페트롤륨 에테르 (60-90°C)
[0297]	POCl ₃	포스포러스 옥시클로라이드
[0298]	PCl ₅	포스포러스 (V) 클로라이드
[0299]	PyBop	벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 혼사플루오로포스페이트
[0300]	RT, rt, r.t.	실온
[0301]	Rt	체류 시간
[0302]	TBAB	테트라부틸암모늄 브로마이드
[0303]	TBAF	테트라부틸 암모늄 플루오라이드
[0304]	TBAHSO ₄	테트라부틸암모늄 하이드로겐 살피아트
[0305]	TBTU	O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0306]	TFA	트리플루오로아세트산
[0307]	TEAC	비스(테트라-에틸암모늄)카보네이트
[0308]	THF	테트라하이드로푸란
[0309]	$\mu\ell$	마이크로리터
[0310]		기술된 화합물의 제조에 대한 대표적인 합성 공정을 하기 도식들에서 개략적으로 기술된다. 달리 언급되지 않은 한, R ¹ , W ₁ , W ₂ , W ₃ , Y 및 Z는 식 (I)과 연계하여 전술된 정의를 따른다. X'은 Cl, Br 또는 I이다.

[0311]

도식 1



[0312]

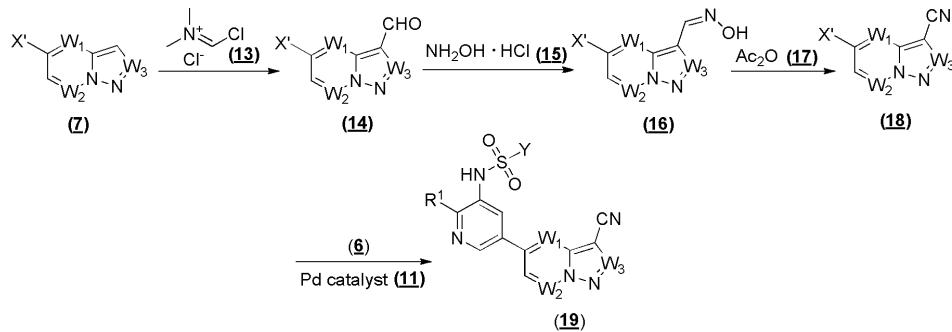
[0313] 식 (I)에 따라 정의되는 구조를 가진 일부 화합물은 도식 1에 예시된 일반 방법으로 제조할 수 있다. 니트로-피리딘 유도체 (1)는 수성 산성 조건 하에 촉매 Pd/C 또는 Fe 분말 존재 조건에서 수소화 등의 환원 조건에서 아미노-피리딘 (2)로 변환된다. 화합물 (2)는 이후 설포닐 클로라이드 (3)와 커플링되어, 비양자성 용매 (예, CH₂Cl₂, CHCl₃, 등) 중에 또는 촉매량의 DMAP가 첨가된 피리딘 중에 Na₂CO₃, Et₃N 또는 피리딘 등의 염기의 존재 하에 또는 셀프 바우만 조건 하에 설폰아미드 (4)가 된다. 그런 후 적절한 Pd 촉매 하에 (4)는 비스(피나콜라토)다이붕소 (5)와 커플링되어, 보론 에스테르 (6)가 된다.

[0314]

또한, 화합물 (12)의 합성은 도식 1로 기술된다. 실온에서 할로겐화된 화합물 (7)은 N-요오도숙신이미드를 이용한 요오도화에 의해 요오도 화합물 (8)이 된다. 요오도 화합물 (8)은 이후 화합물 (9) (즉, 아세틸렌 유도체, 시아니드 또는 아지드)와 커플링하여, 염기 조건 또는 Pd 촉매 존재 하에 중간 산물 (10)이 된다. 바람직한 키나제 저해제 (12)는, 화합물 (10)과 보론 에스테르 (6)의 적정 Pd 촉매 (11)의 존재 하의 커플링에 의해 수득된다.

[0315]

도식 2

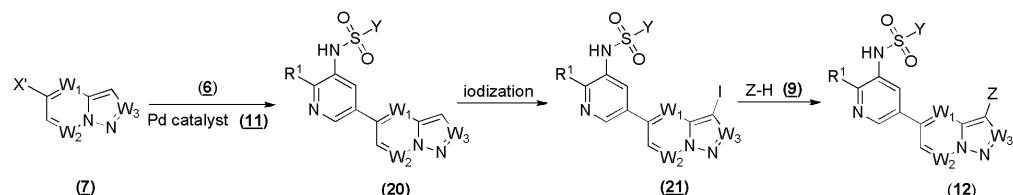


[0316]

[0317] 다른 예로, 본원에 기술된 화합물은 도식 2에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있다. 화합물 (7)에 먼저 (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드 (13)를 처리하여 알데하이드 (14)를 제조한다. 이 화합물 (14)을 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (15)와 축합하여 옥심 (16)을 수득한 후, 아세트산 무수물 (17)과 반응시켜 니트릴 (18)을 수득한다. 니트릴 (18)을 보론 에스테르 (6)와 적절한 Pd 촉매 (11)의 존재 하에 커플링시켜, 원하는 키나제 저해제 (19)를 수득한다.

[0318]

도식 3



[0319]

[0320] 도식 3은 본원에 기술된 키나제 저해제의 다른 제조 방법을 보여준다. 할로겐화된 화합물 (7)을 보론 에스테르 (6)와 적절한 Pd 촉매의 존재하에 커플링시켜, 화합물 (20)을 수득할 수 있다. 이후 이 화합물 (20)을 N-요오

도숙신이미드로 요오드화하여 화합물 (**21**)을 수득할 수 있다. 염기성 조건 또는 Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (**21**)과 화합물 (**9**) (즉, 아세틸렌 유도체, 시아니드 또는 아지드)를 커플링하여, 원하는 키나제 저해제 (**12**)를 수득한다.

[0321] 실시예

[0322] 실시예 1 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시프로포-1-인-1-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-5-일)-2-메톡시파리딘-3-일)벤젠설폰아미드



[0323]

공정 1) 5-브로모-2-메톡시-3-니트로파리딘

[0325]

MeOH (10 mL) 중의 소듐 메탄올레이트 (0.52 g, 9.64 mmol) 용액에 0°C에서 5-브로모-2-클로로-3-니트로파리딘 (0.57 g, 2.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 승온시켜 18시간 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 퀸칭하고, HCl (3 M) 수용액으로 pH=7로 적정한 다음 여과하였다. 유기상을 분리한 다음, 진공 농축하여, 표제 화합물을 밝은 노란색 고체로서 수득하였다 (0.4 g, 71.4%).

[0326]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 233.0 [M+H]⁺;

[0327]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.93 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

[0328]

공정 2) 5-브로모-2-메톡시파리딘-3-아민

[0329]

EtOH (5 mL) 및 H₂O (5 mL) 중의 5-브로모-2-메톡시-3-니트로파리딘 (0.4 g, 1.72 mmol) 혼탁액에 철 분말 (0.38 g, 6.87 mmol)과 NH₄Cl (0.39 g, 7.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류 가열하고, 다시 1시간 교반한 후 진공 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 수득되는 혼합물을 CELITE® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 브린 (10 mL)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.30 g, 86%).

[0330]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 203.0 [M+H]⁺;

[0331]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.92 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0332]

공정 3) N-(5-브로모-2-메톡시파리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드

[0333]

파리딘 (50 mL) 중의 5-브로모-2-메톡시파리딘-3-아민 (10.15 g, 50 mmol) 용액에 0°C에서 서서히 2,4-다이플루오로벤젠-1-설포닐 클로라이드 (11.68 g, 60 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 19시간 교반한 다음 진공 농축하였다. 잔류물을 MeOH (100 mL) 및 NaOH (2.50 g, 60 mmol)에 용해하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 12시간 교반하고, 진공 농축하였다. 잔류물을 H₂O (50 mL)에 용해시키고, 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (100 mL x 3). 유기상을 조합하여 브린 (100 mL x 3)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 갈색 고형물로서 수득하였다 (16.90 g, 89.1%).

[0334]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 379.0 [M + H].

[0335]

공정 4) 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드

[0336]

1,4-다이옥산 (300 mL) 중의 N-(5-브로모-2-메톡시파리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤zen설폰아미드 (16.90 g,

44.6 mmol) 혼탁액에, 비스(피나콜라토)다이붕소 (13.59 g, 53.5 mmol)를 첨가한 다음, Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (3.67 g, 4.5 mmol)와 포타슘 아세테이트 (13.12 g, 133.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 3회 탈기한 다음 90°C로 가열하여 다시 7시간 교반하였다. 그런 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, H₂O (100 mL)로 퀸칭한 다음 EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 브린 (500 mL x 3)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 얇은 노란색 고형물로서 수득하였다 (24.00 g, 100%).

[0337] MS (ESI, pos. ion) m/z: 427.0 [M + H]⁺.

[0338] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

공정 5) 5-클로로-3-요오도파라졸로[1,5-a]파리미딘

[0340] DMF (2 mL) 중의 5-클로로파라졸로[1,5-a]파리미딘 (200 mg, 1.30 mmol) 용액에 N-요오도숙신이미드 (322 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 rt에서 밤새 교반한 다음 EtOAc (100 mL)로 희석 후 H₂O (50 mL), Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구었다. 분리된 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하여 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/PE (v/v) = 1/4), 표제 화합물을 얇은 노란색 고형물로서 수득하였다 (390 mg, 100%).

[0341] MS (ESI, pos. ion) m/z: 279.9 [M + H]⁺.

[0342] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

공정 6) 3-(5-클로로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)프로프-2-인-1-올

[0344] DMF (15 mL) 중의 5-클로로-3-요오도파라졸로[1,5-a]파리미딘 (363 mg, 1.30 mmol), Pd(PPh₃)₄Cl₂ (91 mg, 0.13 mmol), CuI (25 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민 (658 mg, 6.50 mmol) 혼탁액에 프로프-2-인-1-올 (73 mg, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 3회 탈기하고, rt에서 20시간 교반한 다음 H₂O (15 mL)로 퀸칭하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 브린 (50 mL x 3)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/PE (v/v) = 1/2), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (220 mg, 81.5%).

[0345] MS (ESI, pos. ion) m/z: 208.0 [M + H]⁺.

[0346] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H).

공정 7) 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-5-일)-2-메톡시파리미딘-3-일)벤젠설폰아미드

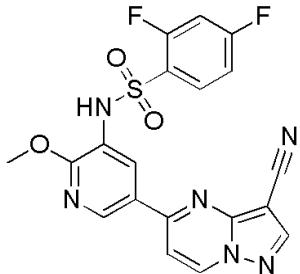
[0348] DME (20 mL) 중의 3-(5-클로로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)프로프-2-인-1-올 (208 mg, 1 mmol), 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)파리미딘-3-일)벤젠설폰아미드 (618 mg, 1.5 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol)로 된 혼탁액에 H₂O (2.5 mL) 중의 Na₂CO₃ (318 mg, 3 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 3회 탈기한 다음 100°C로 가열 후 다시 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, H₂O (20 mL)로 퀸칭한 후 EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 브린 (50 mL x 3)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (EtOAc/PE (v/v) = 1/2), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (80 mg, 17%).

[0349] MS (ESI, pos. ion) m/z: 472.0 [M + H]⁺;

[0350] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.46 (s, 1H), 9.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H),

8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).

[0351] 실시예 2 N-(5-(3-시아노페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드



[0352]

[0353] 공정 1) 5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카르브알데하이드

[0354]

DCM (10 mL) 중의 5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘 (295 mg, 1.92 mmol) 용액에 (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드 (1.06 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 밤새 교반하고, 진공 농축하였다. 잔류물을 NaHCO₃ 포화 수용액 (50 mL)에 용해시키고, 수득되는 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다 (380 mg, 100%).

[0355]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 182.2 [M+H]⁺.

[0356]

공정 2) (E)-5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카르브알데하이드 옥심

[0357]

EtOH (20 mL) 및 H₂O (10 mL) 중의 5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카르브알데하이드 (380 mg, 2.1 mmol) 혼탁액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (220 mg, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 2시간 교반한 다음 진공 농축하였다. 잔류물을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 pH=7로 적정하였다. 수득되는 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 건조하여, 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (280 mg, 74.4%).

[0358]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 197.1 [M+H]⁺.

[0359]

공정 3) 5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카르보니트릴

[0360]

Ac₂O (20 mL) 중의 (E)-5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카르브알데하이드 옥심 (280 mg, 1.42 mmol) 용액을 140°C에서 18시간 교반한 다음 rt로 냉각시켜 진공 농축하였다. 잔류물을 Et₂O (20 mL)로 헹구어, 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (106 mg, 42%).

[0361]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 179.1 [M+H]⁺.

[0362]

공정 4) N-(5-(3-시아노페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드

[0363]

2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)페리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (383 mg, 0.9 mmol), 5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카르보니트릴 (106 mg, 0.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (49 mg, 0.06 mmol) 및 Na₂CO₃ (254 mg, 2.5 mmol)를 2구 플라스크에 넣은 다음 N₂로 3번 탈기하고, 1,4-옥산 (12 mL)과 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 N₂로 3번 탈기한 후, 90°C로 가열하여 다시 5시간 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각 후 여과하였다. 여과물을 진공 농출하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc (v/v) = 4/3)로 정제하여, 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다 (200 mg, 75.3%).

[0364]

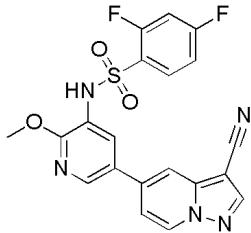
HPLC: 97%;

[0365]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 443.2 [M+H]⁺;

[0366] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.51 (s, 1H), 9.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

실시예 3 N-(5-(3-시아노피라졸로[1,5-*a*]페리딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드



[0368]

공정 1) 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘

[0369] 40% H₂SO₄ (12 mL) 중의 에틸 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르복실레이트 (240 mg, 0.89 mmol) 용액을 4시간 동안 100°C에서 교반한 다음 rt로 냉각시키고, 엘음조에서 NaOH (6 M) 수용액을 첨가하여 pH=7로 중화하였다. 수득되는 혼합물을 DCM (25 mL x 2)으로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다 (175 mg, 99.5%).

[0370] MS (ESI, pos. ion) m/z: 196.9 [M+H]⁺.

공정 2) 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르보알데하이드

[0371] DCM (6 mL) 중의 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘 (175 mg, 0.89 mmol) 용액에 (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드 (632 mg, 3.56 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 44°C에서 밤새 교반하고, 진공 농축하였다. 잔류물을 NaHCO₃ 포화 수용액 (25 mL)에 용해시키고, 수득되는 혼합물을 EtOAc (25 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다 (225 mg, 100%).

[0372] MS (ESI, pos. ion) m/z: 225.0 [M+H]⁺.

공정 3) (E)-5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르보알데하이드 옥심

[0373] EtOH (10 mL) 및 H₂O (5 mL) 중의 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르보알데하이드 (225 mg, 1 mmol) 혼탁액에 하이드록시아민 하이드로클로라이드 (104 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 2시간 교반한 다음 rt로 냉각시켜 진공 농축하였다. 잔류물을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 pH=7로 중화하였다. 수득되는 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 건조하여, 표제 화합물을 노란색 고형물로 수득하였다 (240 mg, 99%).

[0374] MS (ESI, pos. ion) m/z: 240.0 [M+H]⁺.

공정 4) 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르보니트릴

[0375] Ac₂O (6 mL) 중의 (E)-5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르보알데하이드 옥심 (240 mg, 1 mmol) 용액을 140°C에서 18시간 교반한 다음 rt로 냉각하여 진공 농축하였다. 잔류물을 Et₂O (1 mL)로 헹구어, 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (44 mg, 22.5%).

[0376] MS (ESI, pos. ion) m/z: 222.0 [M+H]⁺.

공정 5) N-(5-(3-시아노피라졸로[1,5-*a*]페리딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드

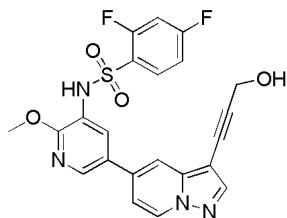
[0377] 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (612 mg, 1.5 mmol), 5-브로모피라졸로[1,5-*a*]페리딘-3-카르보니트릴 (222 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (16 mg, 0.02 mmol) 및 Na₂CO₃ (85 mg, 0.8 mmol)를 2구 플라스크에 넣고, N₂로 3회 탈기한 다음 1,4-옥산 (5

mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 N₂로 3회 탈기한 다음 90°C로 가열하여 다시 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각하여 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 1/2), 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다 (400 mg, 81.6%).

[0383] MS (ESI, pos. ion) m/z: 442.0 [M+H]⁺;

[0384] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26–8.16 (m, 2H), 7.82–7.72 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

[0385] 실시예 4 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일-2-메톡시파리딘-3-일)벤젠설폰아미드



[0386]

[0387] 공정 1) 5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘

[0388] 40% H₂SO₄ (60 mL) 중의 에틸 5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카르복실레이트 (1.2 g, 4.46 mmol) 용액을 100 °C에서 4시간 교반한 다음 rt로 냉각시키고, 엘음조에서 NaOH (6 M) 수용액을 첨가하여 pH=7로 중화하였다. 수득되는 혼합물을 DCM (120 mL x 2)으로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다 (900 mg, 100%).

[0389] MS (ESI, pos. ion) m/z: 196.9 [M+H]⁺.

[0390] 공정 2) 5-브로모-3-요오도파라졸로[1,5-a]파리딘

[0391] 메탄올 (100 mL) 중의 5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘 (900 mg, 4.46 mmol) 용액에 -10°C에서 서서히 N-요오도숙신이미드 (1 g, 4.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -10°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음 rt로 승온시켜 다시 18시간 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하고, 잔사를 DCM (200 mL)에 용해하였다. 수득되는 혼합물을 Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (200 mL)으로 헹구었다. 분리된 유기상을 진공 농축하여, 표제 화합물을 밝은 분홍색 고형물로서 수득하였다 (1.4 g, 97.5%).

[0392] MS (ESI, pos. ion) m/z: 322.8 [M+H]⁺.

[0393] 공정 3) 3-(5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)프로프-2-인-1-올

[0394] DMF (32 mL) 중의 5-브로모-3-요오도파라졸로[1,5-a]파리딘 (644 mg, 2 mmol), 프로프-2-인-1-올 (112 mg, 2 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0.2 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol) 및 디아이소프로필에틸아민 (645 mg, 5 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 3시간 동안 rt에서 교반한 다음 H₂O (200 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na₂SO₄ 상에 건조 및 진공 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (순수 DCM), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (200 mg, 4%).

[0395] MS (ESI, pos. ion) m/z: 251.0 [M+H]⁺.

[0396] 공정 4) 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)-2-메톡시파리딘-3-일)벤zen설폰아미드

[0397] 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (509 mg, 1.2 mmol), 3-(5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)프로프-2-인-1-올 (200 mg, 0.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (65 mg, 0.08 mmol) 및 Na₂CO₃ (339 mg, 3.2 mmol)를 2구 플라스크에 넣고, 혼합물을 N₂로

3번 탈기한 다음 1,4-옥산 (15 mL)과 물 (2.5 mL)을 첨가하였다. 제조된 혼합물을 N₂로 다시 3번 탈기하였다. 혼합물을 90°C로 가열하여 5시간 다시 교반한 다음 rt로 냉각 후 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 3/1), 표제 화합물을 백색 고형물로 수득하였다 (122 mg, 32.5%).

[0398]

HPLC: 91%;

[0399]

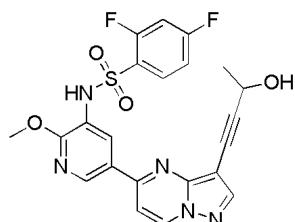
MS (ESI, pos. ion) m/z: 471.0 [M+H]⁺;

[0400]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).

[0401]

실시예 5 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시부트-1-인-1-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)벤젠설휠아미드



[0402]

공정 1) 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)페리딘-3-일) 벤젠설휠아미드

[0404]

60 mL DME 중의 5-클로로페라졸로[1,5-a]페리미딘 (0.46 g, 3.0 mmol) 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0.25 g, 0.3 mmol)와 소듐 카르보네이트 (0.95 g, 9.0 mmol) 수용액 (8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 수차례 페징한 다음 잠시 실온에서 교반하였다. 수득되는 용액에 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페리딘-3-일)벤zen설휠아미드 (1.53 g, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 질소로 페징하여, 100°C에서 6시간 교반한 다음 rt로 냉각하여 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (1.24 g, 100%).

[0405]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 418.2 [M+H]⁺.

[0406]

공정 2) 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-요오도페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일) 벤젠설휠아미드

[0407]

메탄올 (50 mL) 중의 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)페리딘-3-일)벤zen설휠아미드 (1.98 g, 10.0 mmol) 용액에 N-요오도숙신이미드 (2.47 g, 11.0 mmol)를 rt에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 10시간 교반한 다음 진공 농축하고, 잔사를 H₂O (40 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, 여과한 다음, 수집한 고형물을 PE/EtOAc (40 mL/4 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 1시간 교반한 다음 여과하여, 표제 화합물을 얇은 노란색 고형물로서 수득하였다 (1.05 g, 80.57%).

[0408]

MS (ESI, pos. ion) m/z: 544.0 [M+H]⁺.

[0409]

공정 3) 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시부트-1-인-1-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일) 벤젠설휠아미드

[0410]

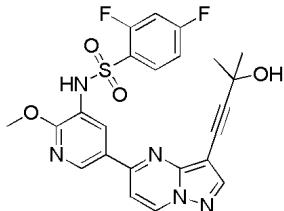
15 mL DMF 중의 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-요오도페라졸로[1,5-a]페리미딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)벤zen설휠아미드 (2.32 g, 4.27 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.31 g, 0.43 mmol) 및 CuI (82 mg, 0.43 mmol) 혼탁액에 트리에틸아민 (2.15 g, 21.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 수차례 페징한 후, 부트-3-인-2-올 (1.08 g, 15.4 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 6시간 동안 50°C에서 교반한 다음 물 (40 mL)로

くん정하고, 수득되는 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이를 여과하고, 필터 케이크를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/PE (v/v) = 1/2), 조산물을 수득하였으며, 이를 $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{PE}$ (15 mL/3 mL/65 mL) 혼합물로 회석하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 2시간 교반한 다음 여과하여, 표제 화합물을 얇은 노란색 고형물로서 수득하였다 (1.01 g, 48.77%).

[0411] MS (ESI, neg. ion) m/z : 484.1 [$\text{M}-\text{H}$]⁻;

[0412] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 9.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 14.8, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0413] 실시예 6 2,4-다이플루오로-*N*-(5-(3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)파라졸로[1,5-*a*]파리미딘-5-일)-2-메톡시파리미딘-3-일)벤젠설폰아미드



[0414]

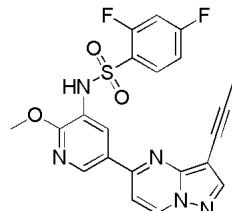
[0415] 5 mL DMF 중의 2,4-다이플루오로-*N*-(5-(3-요오도파라졸로[1,5-*a*]파리미딘-5-일)-2-메톡시파리미딘-3-일)벤젠설폰아미드 (1.05 g, 1.93 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.136 g, 0.19 mmol) 및 CuI (37 mg, 0.19 mmol) 혼합물에 다이이소프로필에틸아민 (0.98 g, 7.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 수차례 펴징한 후, 2-메틸부트-3-인-2-올 (0.49 g, 5.79 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 4시간 동안 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 물 (25 mL)로 퀸칭하였다. 수득되는 혼합물을 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 수득되는 고형물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 3/1), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (520 mg, 53.99%).

[0416] MS (ESI, neg. ion) m/z : 498.0 [$\text{M}-\text{H}$]⁻;

[0417] HPLC: 96.74%

[0418] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 9.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.24 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

[0419] 실시예 7 2,4-다이플루오로-*N*-(2-메톡시-5-(3-(프로프-1-인-1-일)파라졸로[1,5-*a*]파리미딘-5-일)파리미딘-3-일)벤zen설폰아미드



[0420]

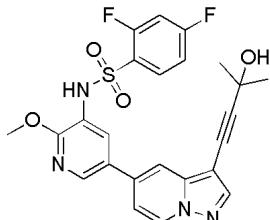
[0421] DMF (20 mL) 중의 2,4-다이플루오로-*N*-(5-(3-요오도파라졸로[1,5-*a*]파리미딘-5-일)-2-메톡시파리미딘-3-일)벤zen설폰아미드 (1.50 g, 2.76 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.189 g, 0.27 mmol) 및 CuI (52 mg, 0.27 mmol) 혼합물에 다이이소프로필에틸아민 (1.78 g, 13.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 수차례 펴징한 후, 프로핀 (0.44 g, 11.04 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 10시간 동안 45°C에서 교반한 후 진공 농축하고, 물 (40 mL)로 퀸칭하였다. 수득되는 혼합물을 1시간 동안 교반하고 여과한 다음 수득되는 고형물을 실

리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 300/1), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (220 mg, 17.52%).

[0422] MS (ESI, pos. ion) m/z: 456.1 [M+H]⁺;

[0423] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.46 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0424] 실시예 8 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)-2-메톡시파리딘-3-일)벤젠설폰아미드



[0425]

공정 1) 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시-5-(파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)파리딘-3-일) 벤젠설폰아미드

[0427] 1,4-다이옥산/H₂O (5 mL/1 mL) 중의 5-브로모파라졸로[1,5-a]파리딘 (197 mg, 1 mmol), 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (639 mg, 1.5 mmol), Na₂CO₃ (318 mg, 3.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol) 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 교반하고, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켜, 다이에틸 에테르 (10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 브린 (10 mL x 2)으로 헹구고, 무수 소듐 세레이트 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 30/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (303 mg, 73%).

[0428] MS (ESI, pos. ion) m/z: 416.9 [M+H]⁺.

공정 2) 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-요오도파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)-2-메톡시파리딘-3-일) 벤젠설폰아미드

[0430] DMF (10 mL) 중의 2,4-다이플루오로-N-(2-메톡시)-5-(파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (2.3 g, 5.52 mmol) 용액에 N-요오도숙신이미드 (1.3 g, 5.8 mmol)를 rt에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1.0시간 교반한 다음 Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (10 mL)으로 퀸칭하고, 수득되는 혼합물을 여과하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (2.87 g, 96%).

[0431] MS (ESI, pos. ion) m/z: 542.9 [M+H]⁺;

[0432] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H) 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.80 (s, 1H).

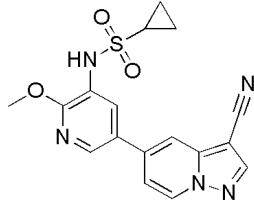
공정 3) 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)-2-메톡시파리딘-3-일) 벤젠설폰아미드

[0434] DMF (20 mL) 중의 2,4-다이플루오로-N-(5-(3-요오도파라졸로[1,5-a]파리딘-5-일)-2-메톡시파리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (1.0 g, 1.85 mmol), 2-메틸부트-3-인-2-올 (0.23 g, 2.76 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.13 g, 0.19 mmol), CuI (36 mg, 0.19 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민 (0.74g, 0.57 mmol) 혼합물을 N₂ 분위기 하에 rt에서 3시간 교반하였다. 그런 후, 혼합물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.42 g, 46%).

[0435] MS (ESI, pos. ion) m/z: 499.0 [M+H]⁺;

[0436] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 14.5, 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.51–7.42 (m, 1H), 7.05–6.94 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

[0437] 실시예 9 N-(5-(3-시아노피라졸로[1,5-a]페리딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일) 사이클로프로판설폰아미드



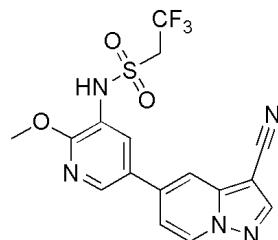
[0438]

[0439] 1,4-다이옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중의 5-브로모피라졸로[1,5-a]페리딘-3-카르보니트릴 (50 mg, 0.225 mmol) 용액에 N-(2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)페리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드 (96 mg, 0.270 mmol), Na₂CO₃ (48 mg, 0.45 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 N₂ 분위기 하에 90°C에서 3.5시간 교반한 다음 rt로 냉각시켜 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, CELITE® 패드를 통해 여과한 후, 필터 케이크를 EtOAc (20 mL)로 행구었다. 여과물을 H₂O (30 mL)와 브린 (30 mL)으로 행구었다. 그런 후, 분리된 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (55 mg, 66%).

[0440] MS (ESI, pos. ion) m/z: 370.0 [M+H]⁺;

[0441] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (d, J = 7.26 Hz, 1H), 8.27–8.25 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 1.77, 7.35 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.60–2.51 (m, 1H), 1.33–1.22 (m, 2H), 1.07–0.99 (m, 2H).

[0442] 실시예 10 N-(5-(3-시아노피라졸로[1,5-a]페리딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄설폰아미드



[0443]

[0444] 공정 1) N-(5-브로모-2-메톡시페리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄설폰아미드

[0445] 페리딘 (10 mL) 중의 5-브로모-2-메톡시페리딘-3-아민 (500 mg, 2.46 mmol) 용액에 2,2,2-트리플루오로에탄설포닐 클로라이드 (898 mg, 4.92 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응물을 rt에서 18시간 교반한 다음 진공 농축하고, 잔류물을 물 (30 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기상을 조합하여 물 (25 mL x 2) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였으며 (859 mg, 100%), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계의 반응에 바로 사용하였다.

[0446] MS (ESI, pos. ion) m/z: 348.9 [M+H]⁺;

[0447] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.22 Hz, 1H), 7.00 (br s,

1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (q, J = 8.73 Hz, 2H).

[0448] 공정 2) 2,2,2-트리플루오로-N-(2-메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페리딘-3-일)에탄설폰아미드

[0449] 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 N-(5-브로모-2-메톡시페리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄설폰아미드 (500 mg, 1.43 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타a메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보롤란 (1.45 g, 5.729 mmol) 및 KOAc (562 mg, 5.729 mmol) 혼합물을 질소로 수차례 페징한 다음 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (248 mg, 0.304 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 3.5시간 교반하고, 진공 농축하였다. 잔사를 DCM (50 mL)에 용해하였다. 수득되는 혼합물을 CELITE® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 물 (25 mL x 3)과 브린 (35 mL)으로 행구었다. 분리된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 오란색 오일로서 수득하였다 (395 mg, 70%).

[0450] MS (ESI, pos. ion) m/z: 397.0 [M+H]⁺;

[0451] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (d, J = 1.59 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.59 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.82 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H).

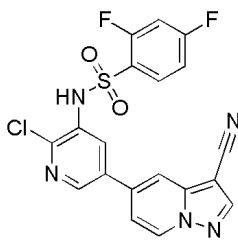
[0452] 공정 3) N-(5-(3-시아노페라졸로[1,5-a]페리딘-5-일)-2-메톡시페리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄설폰아미드

[0453] 1,4-다이옥산 (20 mL) 및 물 (4 mL) 중의 5-브로모페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.450 mmol) 용액에 2,2,2-트리플루오로-N-(2-메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페리딘-3-일)에탄설폰아미드 (196 mg, 0.495 mmol), KOAc (88 mg, 0.900 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (74 mg, 0.09 mmol)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 N₂ 분위기 하에 2.5시간 동안 90°C에서 교반한 다음 rt로 냉각시켜 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 농축한 다음 잔사를 EtOAc (35 mL)로 희석하고, 수득되는 혼합물을 CELITE® 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (35 mL)로 행구고, 여과물을 H₂O (15 mL)와 브린 (20 mL)으로 행구었다. 분리된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 2.5/1), 표제 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (94 mg, 51%).

[0454] MS (ESI, pos. ion) m/z: 412.0 [M+H]⁺;

[0455] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.05 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.28 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.80, 7.26 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 9.78 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H).

[0456] 실시예 11 N-(2-클로로-5-(3-시아노페라졸로[1,5-a]페리딘-5-일)페리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드



[0457]

[0458] 1,4-다이옥산 (20 mL) 중의 5-브로모페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카르보니트릴 (110 mg, 0.5 mmol) 용액에 N-(2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페리딘-3-일)-2,4-다이플루오로벤젠설폰아미드 (235 mg, 0.55 mmol), KOAc (98 mg, 1 mmol), H₂O (2 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (81 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂ 분위기 하에 2시간 동안 93°C에서 교반한 다음 진공 농축하여 잔사를 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4.5/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (130 mg, 59%).

[0459] MS (ESI, pos. ion) m/z: 446.0 [M+H]⁺;

[0460] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.98 (br s, 1H), 9.08 (d, J = 7.29 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.67 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41–8.39 (m, 2H), 7.84–7.76 (m, 1H), 7.63–7.54 (m, 2H), 7.26–7.20 (m, 1H).

[0461] 생물학적 검사

[0462] 본원에 기술된 화합물의 PI3 키나제 및 mTOR 키나제의 저해제로서의 효능을 다음과 같이 평가할 수 있다. 본 분석 결과는, 본원에 기술된 특정 화합물들이 PI3Ks 및 mTOR를 강력하게 저해함을 보여준다.

[0463] 본 분석에 사용된 LC/MS/MS 시스템은 Agilent 1200 시리즈 진공 탈기 장치, 바이너리 펌프, 웰-플레이트 자동샘플러, 온도 조절되는 컬럼 구획, 전자분무 이온화 (ESI) 소스를 구비한 Agilent G6430 Triple Quadrupole 질량분광측정기로 구성된다. 정량 분석은 MRM 모드를 이용하여 수행하였다. MRM 트랜지션에 대한 파라미터들은 표 A에 나타낸다.

[0464] 표 A

표 1

MRM	490.2 → 383.1
프래그멘터 (Fragmentor)	230 V
CE	55 V
건조 가스 온도	350 °C
분무	40 psi
건조 가스 유속	10 L/분

[0466] 분석을 위해 Agilent XDB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 μM 컬럼을 사용하였다. 샘플 5 μL를 주입하였다. 분석 조건: 이동상은 0.1% 포름산 수용액 (A)과 0.1% 포름산/메탄올 (B)이다. 유속은 0.4 mL/min이었다. 이동상의 농도 구배는 표 B에 나타내었다.

[0467] 표 B

표 2

시간	이동상 B의 농도 구배
0.5분	5%
1.0분	95%
2.2분	95%
2.3분	5%
5.0분	중단

[0469] 다른 예로, G1312A 바이너리 펌프, G1367A 자동샘플러 및 G1314C UV 검출기가 장착된 Agilent 6330 series LC/MS/MS 분광측정기를 본 분석에 사용하였다. LC/MS/MS 분광측정기에는 ESI 소스를 사용하였다. 분석은 적절한 경우 파지티브 이온 모드로 행하였으며, 각 분석물에 대한 MRM 트랜지션을 표준 용액을 이용하여 최적화하였다. 분석시에는 Capcell MP-C18 100 x 4.6 mm I.D., 5 μM 컬럼 (Phenomenex, Torrance, California, USA)을 사용하였다. 이동상은 수 중의 5 mM 암모니아 아세테이트, 0.1% MeOH (A): 아세토니트릴 중의 5 mM 암모니아 아세테이트, 0.1% MeOH (B) (70/30, v/v)이었다. 유속은 0.6 mL/min이었다. 컬럼은 주위 온도로 유지시켰다. 샘플 20 μL를 주입하였다.

[0470] 실시예 A: 인간 및 랫의 간 미소좀에서의 화합물의 안정성

[0471] 인간 또는 랫의 간 미소좀을 폴리프로필렌 튜브에서 2세트로 배양하였다. 전형적인 배양 혼합물은, 포타슘 포스페이트 완충제 (PBS, 100 mM, pH=7.4) 총 부피 200 μL 중의 인간 또는 랫 간 미소좀 (0.5 mg 단백질/mL), 대상 화합물 (5 μM) 및 NADPH (1.0 mM)로 구성된다. 화합물을 DMSO에 용해하고, DMSO 최종 농도 0.05%가 되도록 PBS로 회석하였다. 효소 반응은 3분 예비-인큐베이션한 후 단백질을 첨가하여 개시하였고, 공기 중에 개방된 수조에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 빙랭한 아세토니트릴을 동일 부피로 첨가하여, 다양한 시간 대 (0,

5, 10, 15, 30, 60분)에 반응을 종결시켰다. LC/MS/MS로 분석할 때까지 샘플을 -80°C에 보관하였다.

[0472] 인간 또는 뱃 간 미소좀의 배양 혼합물에서의 화합물의 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. 농도 범위에서의 선형 범위를 각 테스트한 화합물에 대해 결정하였다.

[0473] 음성 대조군으로서 변성된 미소좀을 이용하여 병렬 인큐베이션을 수행하였으며, 37°C에서 인큐베이션한 후 다양한 시간대 (0, 15, 60분)에 반응을 종결시켰다.

[0474] 엑스트로메토르판 (70 μM)을 양성 대조군으로서 선정하였으며, 37°C에서 인큐베이션한 후 다양한 시간대 (0, 5, 10, 15, 30, 60분)에 반응을 종결시켰다. 양성 대조군 샘플과 음성 대조군 샘플 둘다 각 분석에 포함시켜, 미소좀 인큐베이션 시스템의 완전성을 확보하였다.

데이터 분석

[0475] 인간 또는 뱃 간 미소좀 배양물에서의 화합물의 농도를 각 반응의 0시간대에 대한 퍼센트로서 그래프를 작성하였다. 생체내 CL_{int} 을 외삽하였다 (참조문헌: Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. "Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans". *Drug Metabolism and Disposition* 2001, 29: 1316-1324).

[0476] 표 2 인간 및 뱃 간 미소좀 안정성

표 3

실시예 #	인간		랫	
	$T_{1/2}$ (분)	CL_{int} (mL/분/kg)	$T_{1/2}$ (분)	CL_{int} (mL/분/kg)
실시예 1	710.7	2.45	175.4	14.16
실시예 2	∞	N/A	∞	N/A
실시예 3	2404	0.72	575.1	4.32
실시예 4	299.2	5.81	153.3	16.20
실시예 5	303.0	5.74	216.7	11.46
실시예 6	∞	N/A	∞	N/A
실시예 7	3344	0.52	92.42	26.87
실시예 8	7825	0.22	1262	1.97
실시예 10	1223	2.03	∞	N/A

[0477] 실시예 B: 본원의 화합물을 정맥내 투여 및 경구 투여하였을 때 마우스, 뱃, 개 및 원숭이에서의 약물동태 평가

[0478] 마우스, 뱃, 개 또는 원숭이에서의 약물동태 실험으로 본원에 기술된 화합물을 평가한다. 화합물은 수용액, 2% HPMC + 1% TWEEN® 80 수용액, 식염수 중의 5% DMSO + 5% solutol 용액, 4% MC 혼탁액 또는 캡슐제 (capsule)로서 투여한다. 정맥내 투여의 경우, 일반적으로 동물에게 1 또는 2 mg/kg 용량으로 제공한다. 경구 (p.o.) 투여의 경우, 마우스와 뱃에는 일반적으로 5 또는 10 mg/kg 용량으로 공급하고, 개와 원숭이에는 일반적으로 10 mg/kg 용량으로 공급한다. 혈액 샘플 (0.3 mL)은 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12 및 24 h 시간대, 또는 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 24 h 시간대에 채혈하고, 2-10분간 3,000 또는 4000 rpm으로 원심분리하였다. 혈장 용액을 수집하고, 전술한 바와 같이 LC/MS/MS로 분석할 때까지 -20°C 또는 -70°C에 보관하였다.

[0479] 표 3 뱃에서의 약물동태 프로파일

표 4

실시예 #	iv 투여					F (%)
	개 (mg/kg)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng.h/mL)	C1/F (L/h/kg)	Vss (L/kg)	
실시예 1	2	3.93	12121	0.17	0.32	102.00
실시예 2	2	3.70	7720	0.26	0.80	69.48

실시예 3	2	2.77	7069	0.29	0.85	94.75
실시예 4	2	1.93	7353	0.28	0.48	91.75
실시예 5	2	3.00	35176	0.05	0.20	96.20
실시예 6	1	10.96	40869	0.02	0.24	50.80
실시예 7	1	3.94	5328	0.19	0.63	80.10
실시예 8	1	10.77	41751	0.02	0.28	103.40
실시예 10	1	2.74	1240	0.76	1.72	112.95

[0483] 표 4 마우스, 개 및 원숭이에서의 약물동태 프로파일

표 5

[0484]	실시예 #	종	iv 투여					F (%)
			용량 (mg/kg)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{1/F} (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	
실시예 3	마우스	1	5.45	57059	0.02	0.13	79.3	
	개	1	0.67	3672	0.27	0.23	108.5	
	원숭이	1	9.70	5978	0.16	0.92	59.8	
실시예 4	마우스	1	1.11	5812	0.17	0.18	70.0	
	개	1	6.13	9069	0.11	0.19	108.5	
	원숭이	1	4.64	5739	0.18	0.42	24.0	

[0485] 실시예 C: 키나제 활성 분석

[0486] 본원에 기술된 화합물의 PI3 키나제 및 mTOR 키나제의 저해제로서의 효능은 다음과 같이 분석할 수 있다.

[0487] 키나제 분석에 대한 일반적인 설명

[0488] 고정된 마이엘린 염기성 단백질 (MBP) 내 γ -³³P ATP의 혼입을 측정함으로써 키나제 분석을 수행할 수 있다. 4 °C에서 24시간 동안 Tris-완충화된 염수 (TBS; 50 mM Tris pH 8.0, 138 mM NaCl, 2.7 mM KCl) 중에 20 μ g/ml MBP를 60 μ l/웰로 인큐베이션함으로써, 고 결합성 백색 384 웰 플레이트 (Greiner)를 MBP (Sigma #M-1891)로 코팅한다. 플레이트를 TBS 100 μ l로 3X 세척한다. 키나제 반응은 키나제 완충액 (5 mM Hepes pH 7.6, 15 mM NaCl, 0.01% 소 감마 글루불린 (Sigma #I-5506), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.02% Triton X-100) 중에서 총 34 μ l로 수행한다. 화합물은 DMSO에 회석하여, 최종 DMSO 농도 1%로 분석 웰에 첨가한다. 각각의 데이터 포인트는 2세트로 측정하고, 각각의 개별 화합물 측정시 적어도 2번 이상의 이중 분석을 수행한다. 효소는 예를 들어 10 nM 또는 20 nM의 최종 농도로 첨가한다. 비표지된 ATP 및 γ -³³P ATP의 혼합물을 첨가하여, 반응을 개시한다 (전형적으로, 웰 당 γ -³³P ATP 2 x 10⁶ cpm (3000Ci/mmole) 및 10 μ M 비표지 ATP). 반응은 교반하면서 실온에서 1시간 동안 수행한다. 플레이트를 TBS로 7x 세척한 다음, 신틸레이션 액체 (Wallac)를 50 μ l/웰로 첨가한다. 플레이트를 Wallac Trilux 카운터를 이용하여 판독한다. 이는 이러한 분석의 단지 하나의 포맷일 뿐이며; 당업자에게 공지된 바와 같이 다양한 다른 포맷도 가능하다.

[0489] 상기 분석 절차를 이용하여 저해 IC₅₀ 및/또는 저해 상수 K_i를 결정할 수 있다. IC₅₀은 분석 조건에서 효소 활성을 50%까지 감소시키는데에 필요한 화합물의 농도로서 정의된다. IC₅₀ 값은 1/2 로그 연속 회석을 이용하여 10 포인트 곡선을 그래프로 작성함으로써 추정한다 (예를 들어, 전형적인 곡선은 다음과 같은 화합물 농도를 사용하여 수득할 수 있다: 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M 및 0 μ M).

[0490] PI3 키나제에 대한 일반적인 분석 프로토콜

[0491] PI3K (p110 α /p85 α) (h) [비-방사성 분석]

[0492] 10 μ M 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 및 MgATP (필요한 농도로 사용함)가 함유된 분석 완충액에서 PI3K (p110 α /p85 α) (h)를 인큐베이션한다. 반응은, ATP 용액의 첨가에 의해 개시된다. 실온에서 30분 인큐베이션한 후, EDTA와 바이오틴화된 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트가 함유된 정지 용액을 첨가하여

반응을 정지시킨다. 마지막으로, 유로퓸-표지된 항-GST 단일클론 항체, GST-테깅된 GRP1 PH 도메인 및 스트렙타비딘-알로피코시아닌(allophycocyanin)이 함유된 검출 완충액을 첨가한다. 그런 후, 시간 분해 형광 모드에서 플레이트를 판독하고, HTRF (homogenous time-resolved fluorescence) 신호를 삭 HTRF = 10000 x (Em665nm/Em620nm)에 따라 구한다.

[0493] PI3K (p110 β / p85 α) (h) [비-방사성 분석]

10 μ M 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 및 MgATP (필요한 농도로 사용함)가 함유된 분석 완충액에서 PI3K (p110 β / p85 α) (h)를 인큐베이션한다. 반응은, MgATP 믹스의 첨가에 의해 개시된다. 실온에서 30분 인큐베이션한 후, EDTA와 바이오틴화된 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트가 함유된 정지 용액을 첨가하여 반응을 정지시킨다. 마지막으로, 유로퓸-표지된 항-GST 단일클론 항체, GST-테깅된 GRP1 PH 도메인 및 스트렙타비딘-알로피코시아닌이 함유된 검출 완충액을 첨가한다. 그런 후, 시간 분해 형광 모드에서 플레이트를 판독하고, HTRF (homogenous time-resolved fluorescence) 신호를 삭 HTRF = 10000 x (Em665nm/Em620nm)에 따라 구한다.

[0495] PI3K (p110 δ / p85 α) (h) [비-방사성 분석]

10 μ M 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 및 MgATP (필요한 농도로 사용함)가 함유된 분석 완충액에서 PI3K (p110 δ / p85 α) (h)를 인큐베이션한다. 반응은, MgATP 믹스의 첨가에 의해 개시된다. 실온에서 30분 인큐베이션한 후, EDTA와 바이오틴화된 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트가 함유된 정지 용액을 첨가하여 반응을 정지시킨다. 마지막으로, 유로퓸-표지된 항-GST 단일클론 항체, GST-테깅된 GRP1 PH 도메인 및 스트렙타비딘-알로피코시아닌이 함유된 검출 완충액을 첨가한다. 그런 후, 시간 분해 형광 모드에서 플레이트를 판독하고, HTRF (homogenous time-resolved fluorescence) 신호를 삭 HTRF = 10000 x (Em665nm/Em620nm)에 따라 구한다.

[0497] PI3K (p120 γ) (h) [비-방사성 분석]

10 μ M 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 및 MgATP (필요한 농도로 사용함)가 함유된 분석 완충액에서 PI3K (p120 γ) (h)를 인큐베이션한다. 반응은, MgATP 믹스의 첨가에 의해 개시된다. 실온에서 30분 인큐베이션한 후, EDTA와 바이오틴화된 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트가 함유된 정지 용액을 첨가하여 반응을 정지시킨다. 마지막으로, 유로퓸-표지된 항-GST 단일클론 항체, GST-테깅된 GRP1 PH 도메인 및 스트렙타비딘-알로피코시아닌이 함유된 검출 완충액을 첨가한다. 그런 후, 시간 분해 형광 모드에서 플레이트를 판독하고, HTRF (homogenous time-resolved fluorescence) 신호를 삭 HTRF = 10000 x (Em665nm/Em620nm)에 따라 구한다.

[0499] mTOR (h)

[0500] mTOR (h)을 50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EDTA, 0.01% Tween[®] 20, 2 mg/mL 기질, 3 mM 망간 클로라이드 및 [γ -³³P-ATP] (비활성 약 500 cpm/pmol, 필요한 농도)와 인큐베이션한다. 반응은 MnATP 믹스의 첨가에 의해 개시한다. 실온에서 40분간 인큐베이션한 다음, 3% 인산 용액을 첨가하여 반응을 중지시킨다. 그런 후, 반응물 (10 μ L)를 P30 필터매트에 스팟팅하고, 75 mM 인산에서 5분간 3번 행군 다음 메탄올로 1번 행군 후 건조 및 신틸레이션 카운팅을 수행한다.

[0501] 본원에 기술된 키나제 분석은 영국 던디 DD2 1SW 던디 테크놀로지 파크 밀리포어 UK Ltd에서 수행하였다.

[0502] 본원에 기술된 화합물들은 PI3K α (h) 분석과 mTOR (h) 분석에서 강력한 활성을 나타내었다. 표 5는 PI3K α (h) 분석과 mTOR (h) 분석에서 본원에 기술된 일부 예들의 IC₅₀ 값을 열거한다.

[0503] 표 5 키나제 저해 데이터

표 6

[0504]	실시예 #	IC ₅₀ (nM)				
		mTOR	PI3K			
			p110 α / p85 α	p110 β / p85 α	p110 δ / p85 α	p120 γ
	실시예 1	9	4	84	5	6
	실시예 2	4	4	45	5	5

실시예 3	4	4	41	2	6
실시예 4	4	1	22	1	15
실시예 5	7	3	75	1	6

[0505] 다른 예로, 화합물들의 키나제 활성은 KINOMEscan™을 이용하여 측정할 수 있으며, 이는 고정된 활성-부위 특이적인 리간드와 화합물의 경쟁을 정량적으로 측정하는 경쟁 결합 분석을 기초로 한다. 이 분석은 성분 3종을 조합하여 수행하였다: DNA-테깅된 키나제; 고정된 리간드; 및 시험 화합물. 시험 화합물이 고정된 리간드와 경쟁하는 경쟁력은 DNA 테그의 정량적인 PCR을 통해 측정하였다.

[0506] 대부분의 분석에서, 키나제-테깅된 T7 파지 균주는 BL21 균주로부터 유래된 *E. coli* 숙주에서 준비하였다. *E. coli*를 지수기로 배양한 다음, T7 파지를 감염시켜, 세포용해될 때까지 32°C에서 교반하면서 인큐베이션하였다. 세포용해물을 원심분리 및 여과하여, 세포 과편을 제거하였다. 나머지 키나제는 HEK-293 세포에서 생산한 다음, qPCR 검출을 위해 DNA로 테깅하였다. 스트렙타비딘으로 코팅된 자기 비드에 실온에서 30분간 바이오틴화된 소분자 리간드를 처리하여, 키나제 분석을 위한 친화성 수지를 준비하였다. 리간드가 결합된 비드를 과량의 바이오틴으로 블록킹하고, 블록킹 완충액 (SEABLOCK™ (Pierce), 1% BSA, 0.05% TWEEN® 20, 1 mM DTT)으로 세척하여, 결합되지 않은 리간드는 제거하고, 비특이 결합을 감소시켰다. 결합 반응물은, 키나제, 리간드 결합된 친화성 비드 및 시험 화합물을 1x 결합 완충제 (20% SEABLOCK™, 0.17x PBS, 0.05% TWEEN® 20, 6 mM DTT) 중에서 조합함으로써, 준비하였다. 모든 반응은 폴리스티렌 96웰 플레이트에서 최종 부피 0.135 mL로 수행하였다. 분석 플레이트는 실온에서 1시간 동안 교반하면서 인큐ベ이션하고, 친화성 비드를 세척 완충액 (1x PBS, 0.05% TWEEN® 20)으로 세척하였다. 그런 후, 비드를 다시 용출 완충액 (1x PBS, 0.05% TWEEN® 20, 0.5 μM 바이오틴화되지 않은 친화성 리간드)에 재현탁한 다음, 실온에서 30분간 교반하면서 인큐ベ이션하였다. 용출물내 키나제 농도를 qPCR로 측정하였다.

[0507] 본원에 기술된 키나제 분석은 미국 CA 94538 42501 Albrae St. Fremont DiscoveRx Corporation에서 KINOMEscan™ Profiling Service를 이용하여 수행하였다.

실시예 D: 종양 이종이식 모델

[0509] 본원에 개시된 화합물의 효능을 표준 뮤라인 종양형성 모델로 평가하였다. 인간 종양 세포 (U87MG 교모세포종 세포, ATCC)를 배양 증식시켜 회수한 다음 6-7주령의 암컷 무흉선 누드 마우스의 뒤엎구리로 피하 주사하였다 (BALB/cA nu/nu, Hunan SLAC Laboratory Animal, Co.) (비히를 군과 각 투여군: n = 6-10). 종양의 부피가 100-250 mm³에 도달하였을 때, 동물을 무작위로 비히를 대조군 (예, 5% DMSO+70% Captisol® (30%), 7% HCl (pH1), 18% Captisol® (30%); 또는 7% DMSO, 7% HCl (pH1), 70% Captisol® (30%), 16% Captisol® (30%) 등)과 및 화합물 군으로 나누었다. 그런 후, 위관 영양법에 의한 화합물의 투여를 종양 세포 감염 후 0일 - 15일 중 어느 날에 개시하고, 일관적으로 실험 기간 동안 매일 1회씩 계속적으로 투여한다.

종양 성장 억제 (TGI) 분석

[0511] 종양 성장의 진행을 종양 부피로 평가하고, 시간 함수로서 기록한다. 피하 종양의 장축(L) 및 단축(W)을 캘리퍼로 주 2회 측정하고, 종양 부피 (TV)를 $(L \times W^2)/2$ 로 계산하였다. TGI를 비히를 처리 마우스 및 약물 처리 마우스 간의 종양 부피 중간값의 차이로 계산하였으며, 하기 등식에 따라 비히를 처리 대조군의 종양 부피 중간값에 대한 백분율로서 표시하였다:

$$\%TGI = \left(\frac{\text{종양 부피 중간값}_{\text{대조군}} - \text{종양 부피 중간값}_{\text{약물 처리군}}}{\text{종양 부피 중간값}_{\text{대조군}}} \right) \times 100$$

[0512]

[0513] 최초 통계학적 분석은 반복 측정 변화 분석 (RMANOVA: repeated measures analysis of variance)에 의하여 행한 다음, 다중 비교를 위하여 Scheffe 사후 검정 (Scheffe post hoc testing)을 행한다. 비히를 단독 (5% DMSO+70% Captisol® (30%), 7% HCl (pH1), 18% Captisol® (30%); 또는 7% DMSO, 7% HCl (pH1), 70% Captisol

[®] (30%), 16% Captisol[®] (30%), 등)은 음성 대조군이다.

[0514] 표 6 종양 이종이식 모델 (U87MG) 실험에서 선택된 결과

표 7

[0515] 실시예 #	특약 (mg/kg)	TGI (%)
		U87MG
실시예 1 (12일)	1	26
	3	37
	10	68
실시예 2 (12일)	1	59
	3	76
실시예 3 (13일)	0.3	26
	1	70
	3	95
실시예 4 (13일)	1	32
	3	53
	10	89

[0516] 마지막으로, 본 발명을 구현하는 대안적인 방식이 있음에 유념하여야 한다. 따라서, 본 발명의 구현예들은 예로서 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 하며, 본 발명은 본원에 제공되는 상세한 설명으로 제한되지 않으며, 첨부된 청구항의 범위 및 균등물 내에서 변경될 수 있다. 본원에 인용되는 모든 간행물과 특허들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.