



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년06월18일

(11) 등록번호 10-1990605

(24) 등록일자 2019년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7014718

(22) 출원일자(국제) 2012년10월24일

심사청구일자 2017년10월11일

(85) 번역문제출일자 2014년05월30일

(65) 공개번호 10-2014-0098105

(43) 공개일자 2014년08월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/061597

(87) 국제공개번호 WO 2013/066684

국제공개일자 2013년05월10일

(30) 우선권주장

61/555,617 2011년11월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2011079274 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

자스코 파마수티컬스, 엘엘씨

미국 매사추세츠 위번 로슬러 로드 10-엔 (우:01801)

(72) 발명자

발디노, 카르멘, 엠.

미국 01801 매사추세츠 우번 카타리나 레인 4

카세르타, 저스틴, 엘.

미국 01821 매사추세츠 빌러리카 뉴포트 드라이브

3

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남엔남

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 아미노페리미딘 키나아제 억제제

**(57) 요 약**

화합물, 이 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 CK1, CK1γ1, CK1γ2, CK1γ3, CK2, Pim 1, Pim2, Pim3, TGFβ 경로, Wnt 경로, JAK/STAT 경로, AKT 경로, 및/또는 mTOR 경로의 조절제로서 상기 화합물 및 조성물의 용도가 개시된다. CK1, CK1γ1, CK1γ2, CK1γ3, CK2, Pim 1, Pim2, Pim3, TGFβ 경로, Wnt 경로, JAK/STAT 경로, AKT 경로, 및/또는 mTOR 경로의 비정상적인 생리적 활성에 적어도 부분적으로 기인하는 치료 정후의 범위의 치료 또는 예방을 위한 용도가 또한 개시된다.

(72) 발명자

이, 치-승

미국 02143 매사추세츠 서머빌 유닛 1엘 클락 스트리트 38

두마스, 스텔판, 에이.

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 아파트먼트 102  
하버드 스트리트 321

---

프랜더스, 이본느, 엘.

미국 02155 매사추세츠 매드포드 유닛 3 웰스웨이  
웨스트 124

## 명세서

## 청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

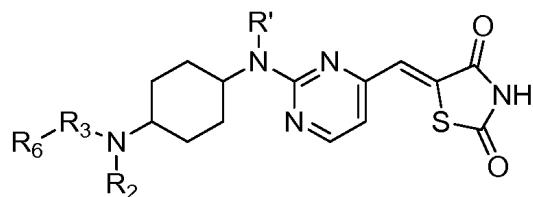
삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

식 6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



6

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

R'은 H, 메틸, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 또는 벤질이고;R<sub>2</sub>는 H, -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>O(P=O)(OR<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -(C=O)OCHR<sub>8</sub>O(C=O)CH<sub>3</sub>, 또는 -(C=O)OCH<sub>2</sub>O(P=O)(OH)<sub>2</sub>이고;R<sub>3</sub>은 -C(=NR)- 또는 -(C(R)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고;R은 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

R<sub>6</sub>은 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 비치환되거나 치환체로 단일-치환되거나 이중-치환되고, 상기 치환체는 알킬, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 하이드록시, 퍼플루오로알킬, 트리플루오로메톡시, 및 할라이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 아릴 또는 헤�테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 치환되거나 비치환되고;

R<sub>8</sub>은 H, 알킬, 벤질, t-부틸, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고;

여기서 별도로 정의하지 않는 한,

"알킬"은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 나타내고;"알콕시"는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시를 나타내고;

"아릴"은 페닐 또는 나프틸을 나타내고;

"헤테로아릴"은 N, S, 및 O로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 10원의 헤테로아릴을 나타내고;

"아랄킬"은 아릴기로 치환된 알킬기를 나타내고;

"퍼플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오린 원자에 의해 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬을 나타낸다.

### 청구항 7

제6항에 있어서,  $R'$ 은 H인 화합물.

### 청구항 8

제6항에 있어서,  $R'$ 은 메틸인 화합물.

### 청구항 9

제6항에 있어서,  $R'$ 은 벤질인 화합물.

### 청구항 10

제6항에 있어서,  $R_2$ 는 H인 화합물.

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

제6항에 있어서,  $R_6$ 은 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 16

제15항에 있어서,  $R_6$ 은 페닐, 바이페닐, 피리딜, 피리미딜, 나프틸, 퀴놀리닐, 퓨라닐, 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 17

제16항에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 치환체로 단일-치환 또는 이중-치환된 페닐이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 할라이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물.

### 청구항 18

제16항에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 치환체로 단일-치환 또는 이중-치환된 피리딜이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 할라이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴

또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물.

#### 청구항 19

제16항에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 치환체로 단일-치환 또는 이중-치환된 피리미딜이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 할라이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물.

#### 청구항 20

제16항에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 치환체로 단일-치환 또는 이중-치환된 나프틸이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 할라이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물.

#### 청구항 21

제16항에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 치환체로 단일-치환 또는 이중-치환된 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 할라이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물.

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

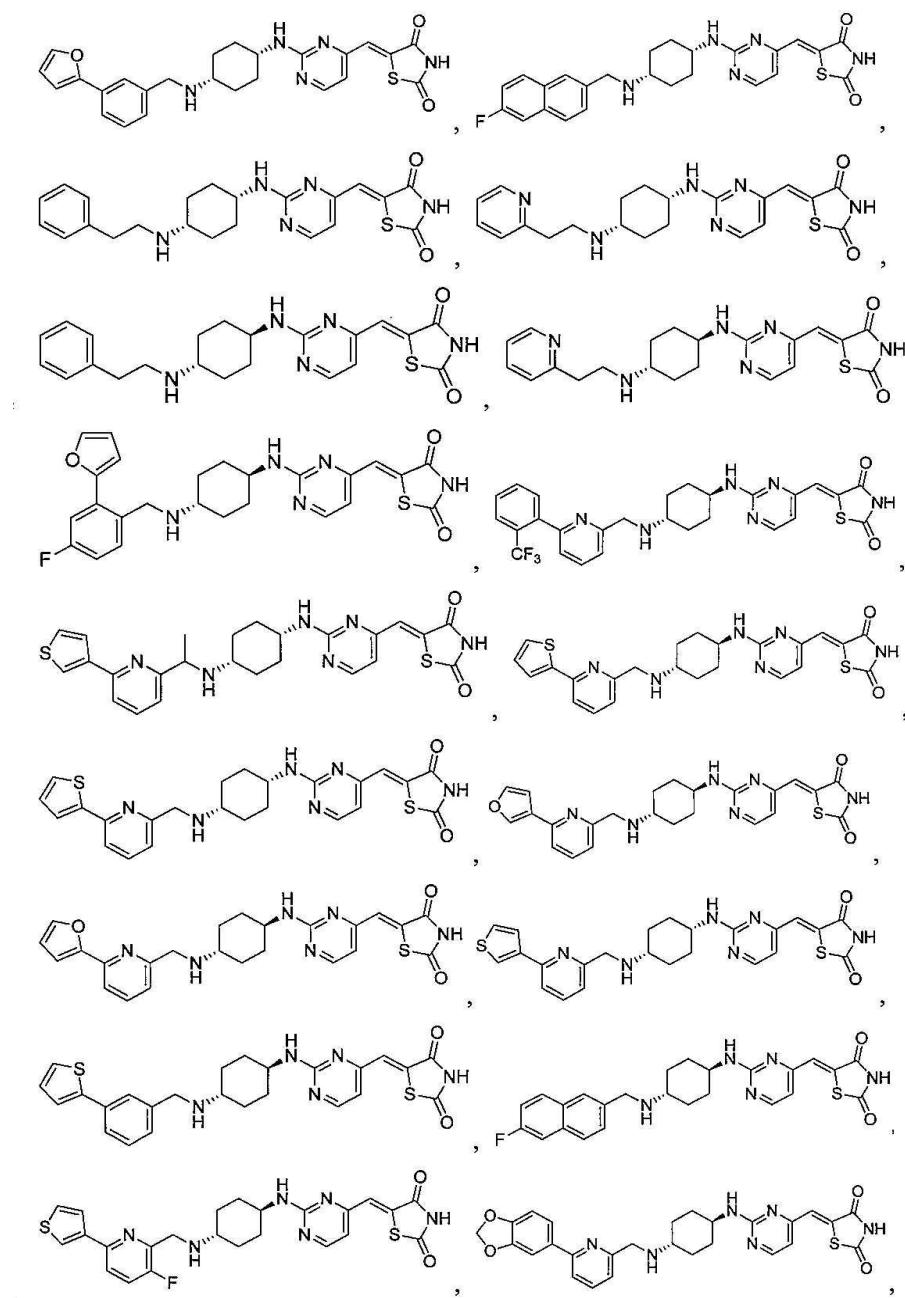
삭제

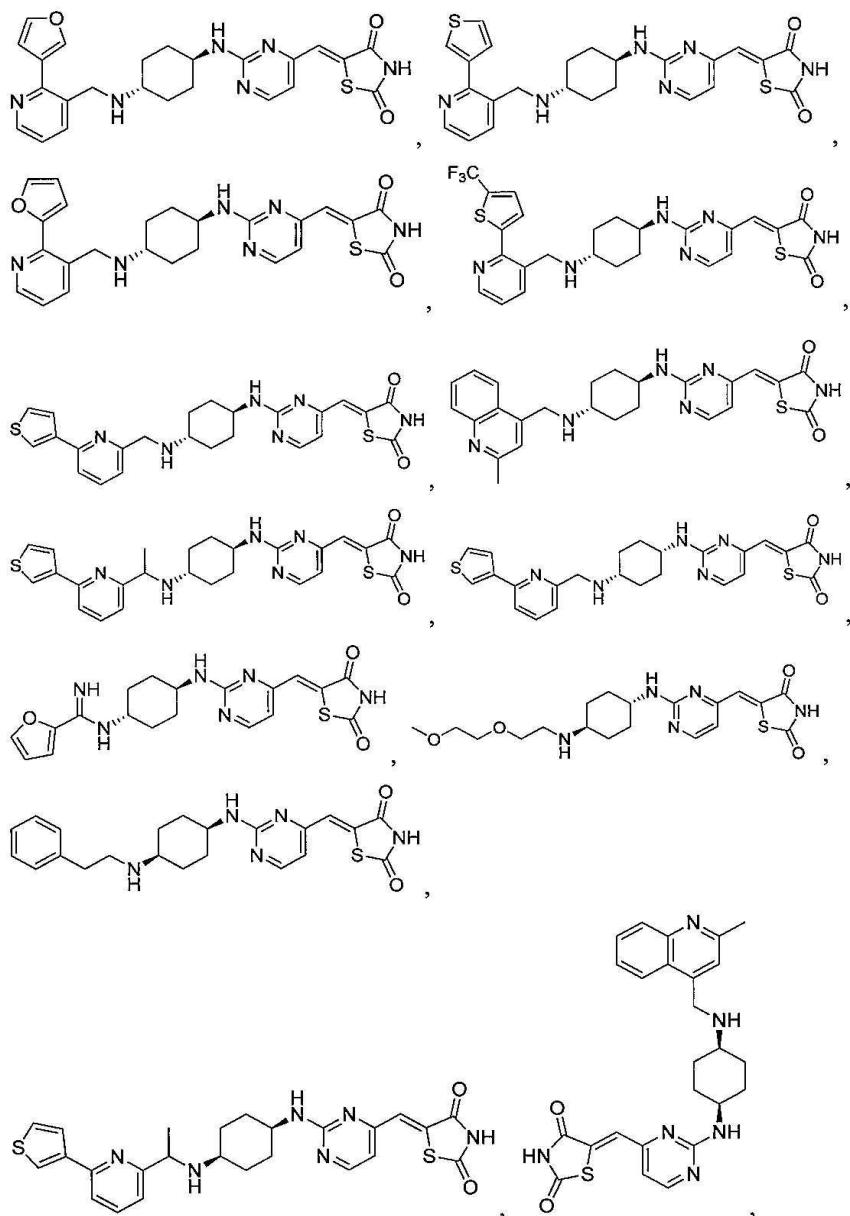
#### 청구항 27

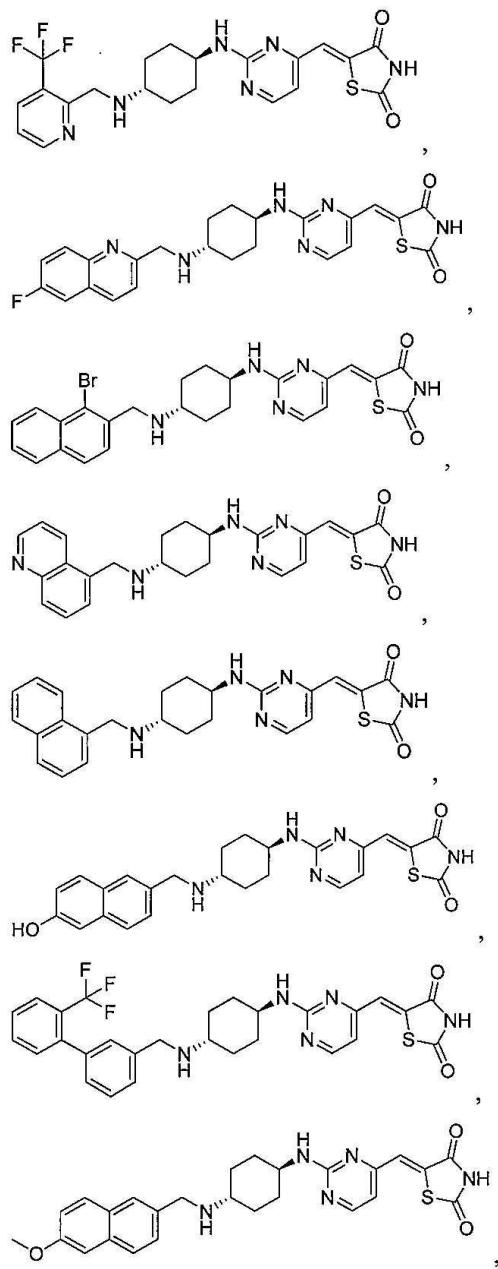
삭제

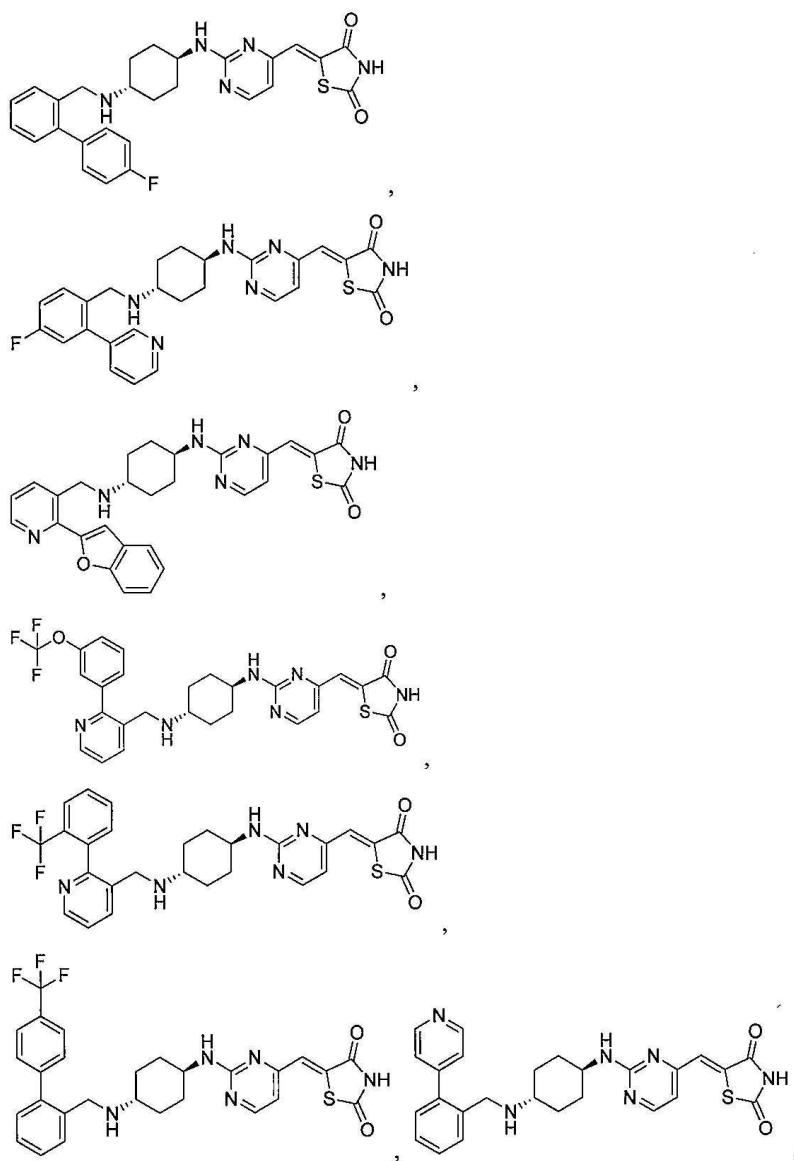
#### 청구항 28

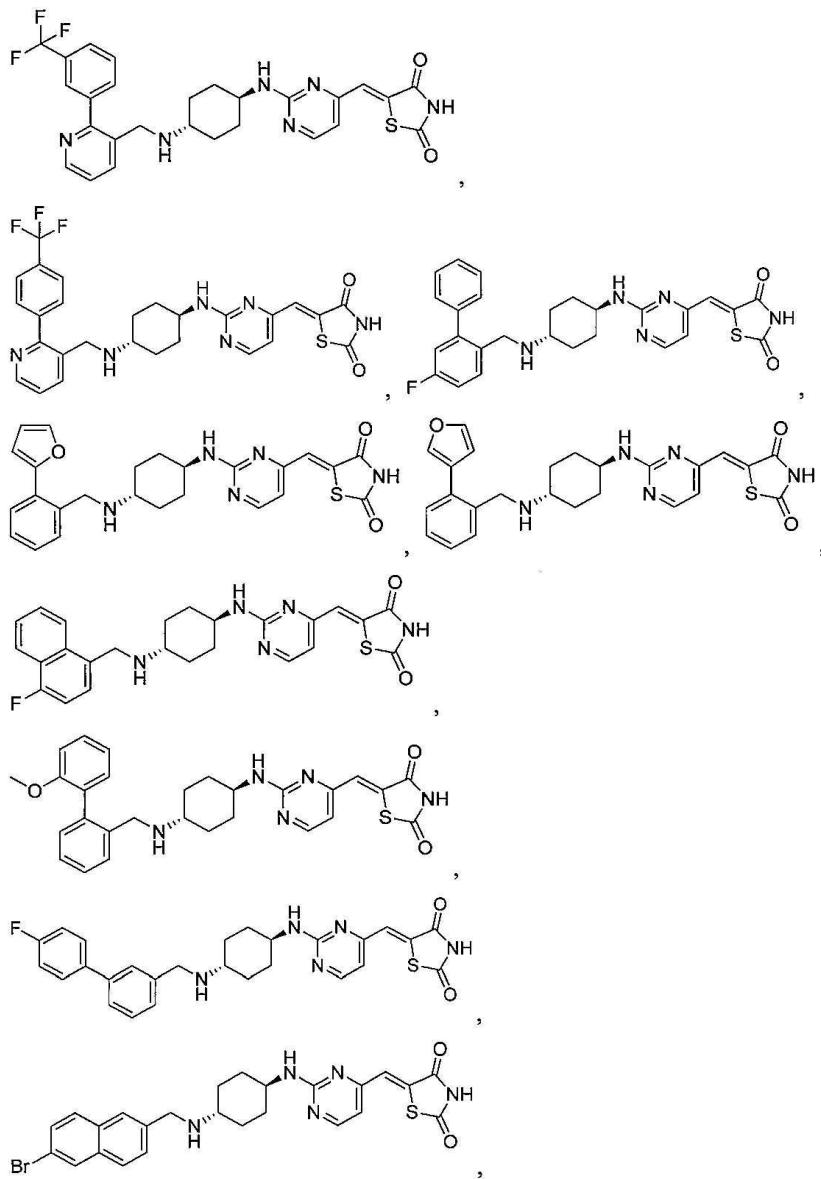
하기 구조들 중 하나로 표시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 시스/트랜스 이성질체:

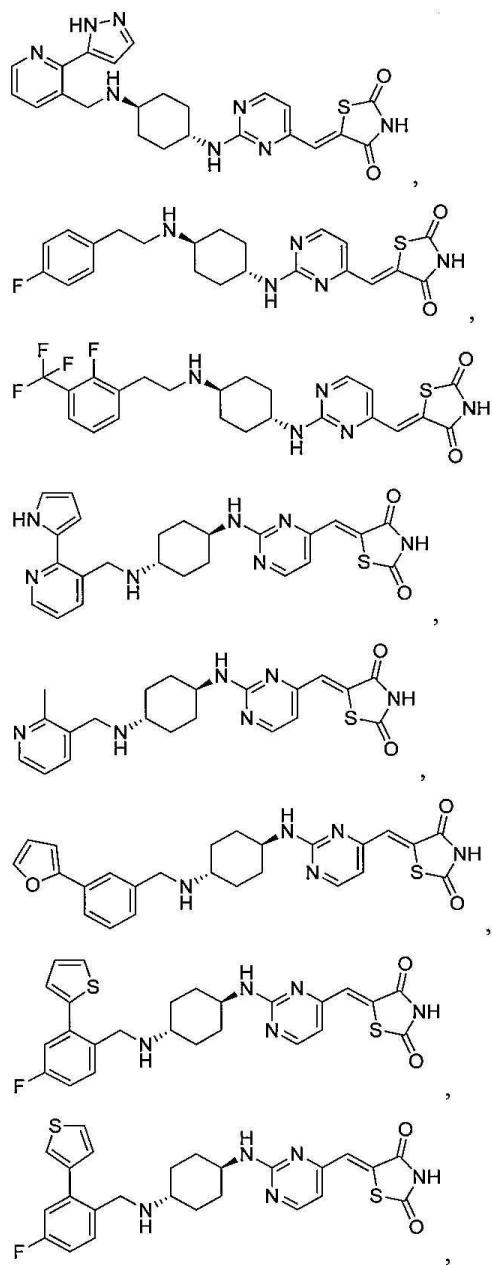


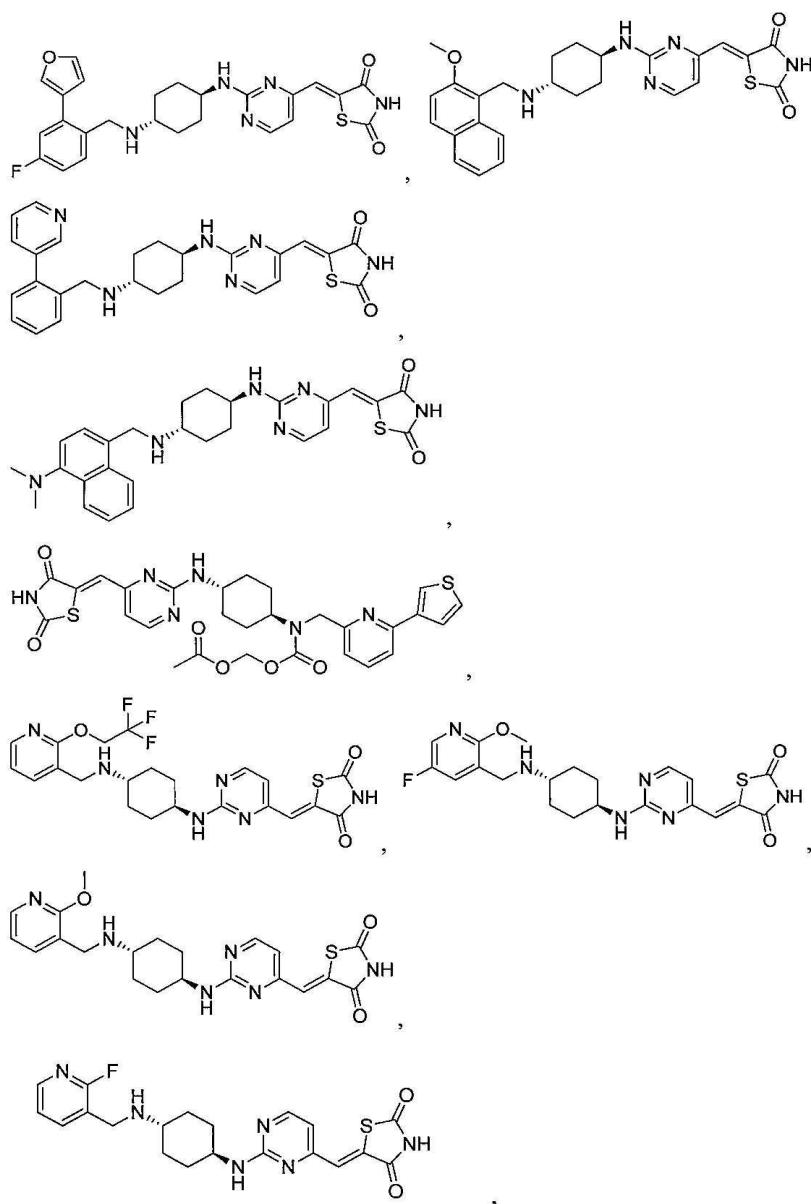


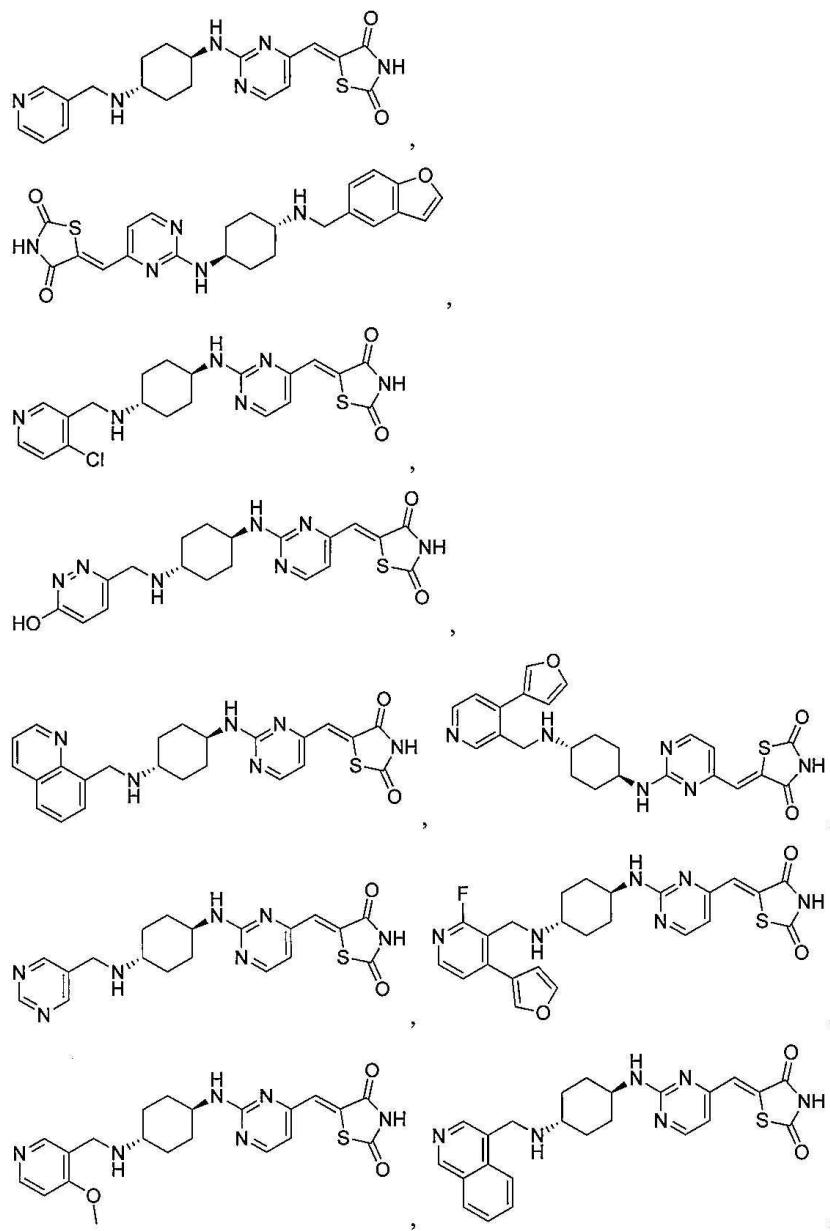


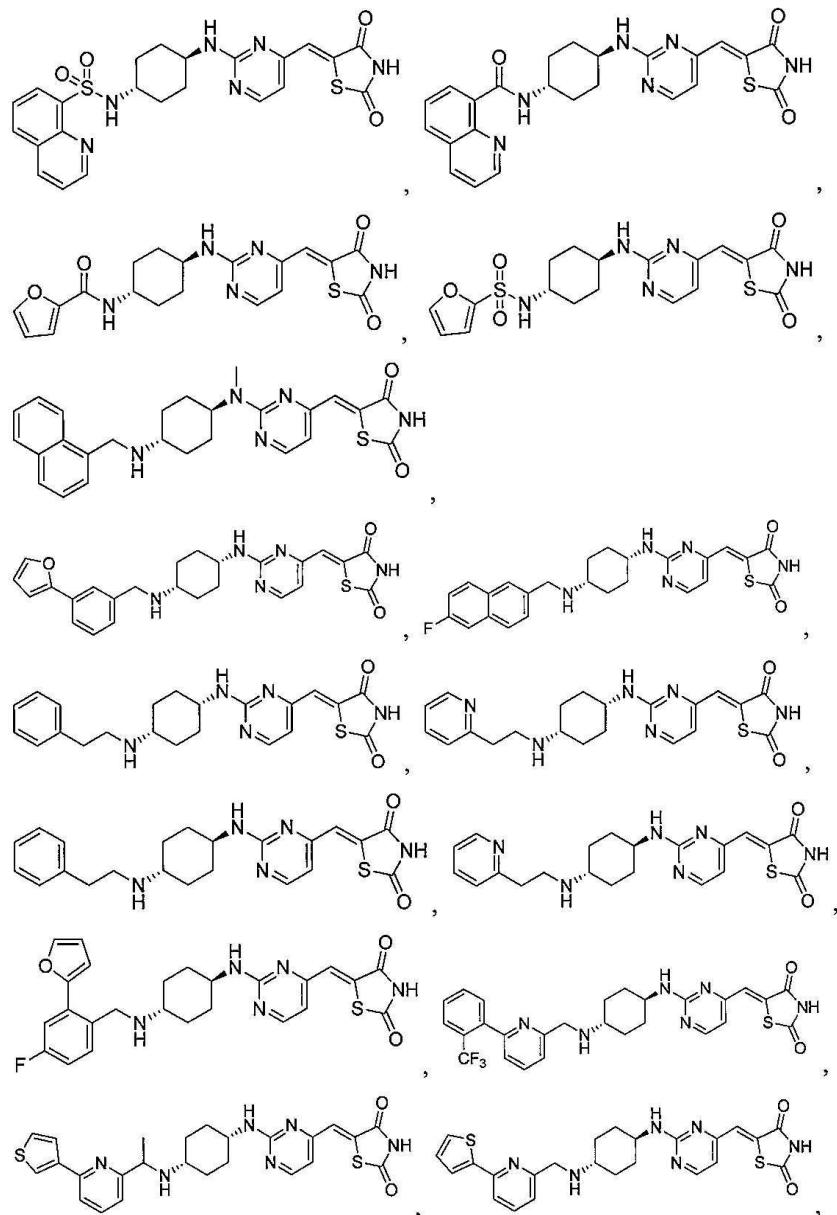


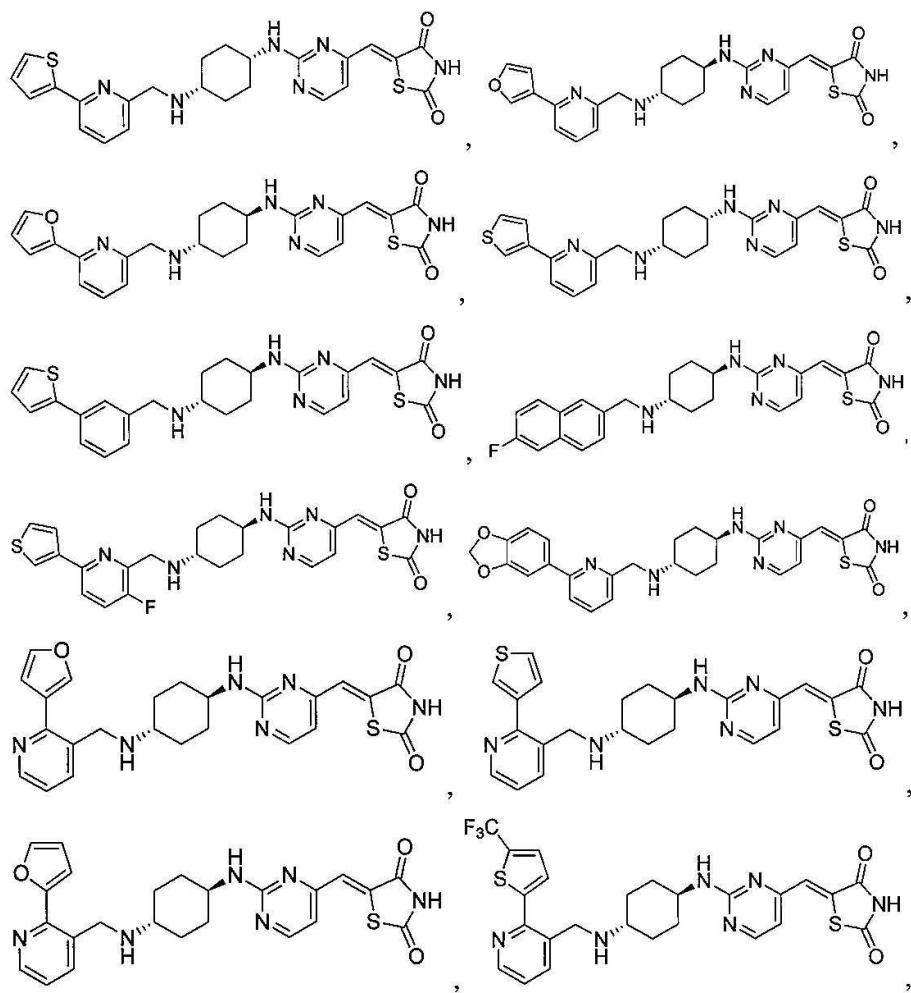


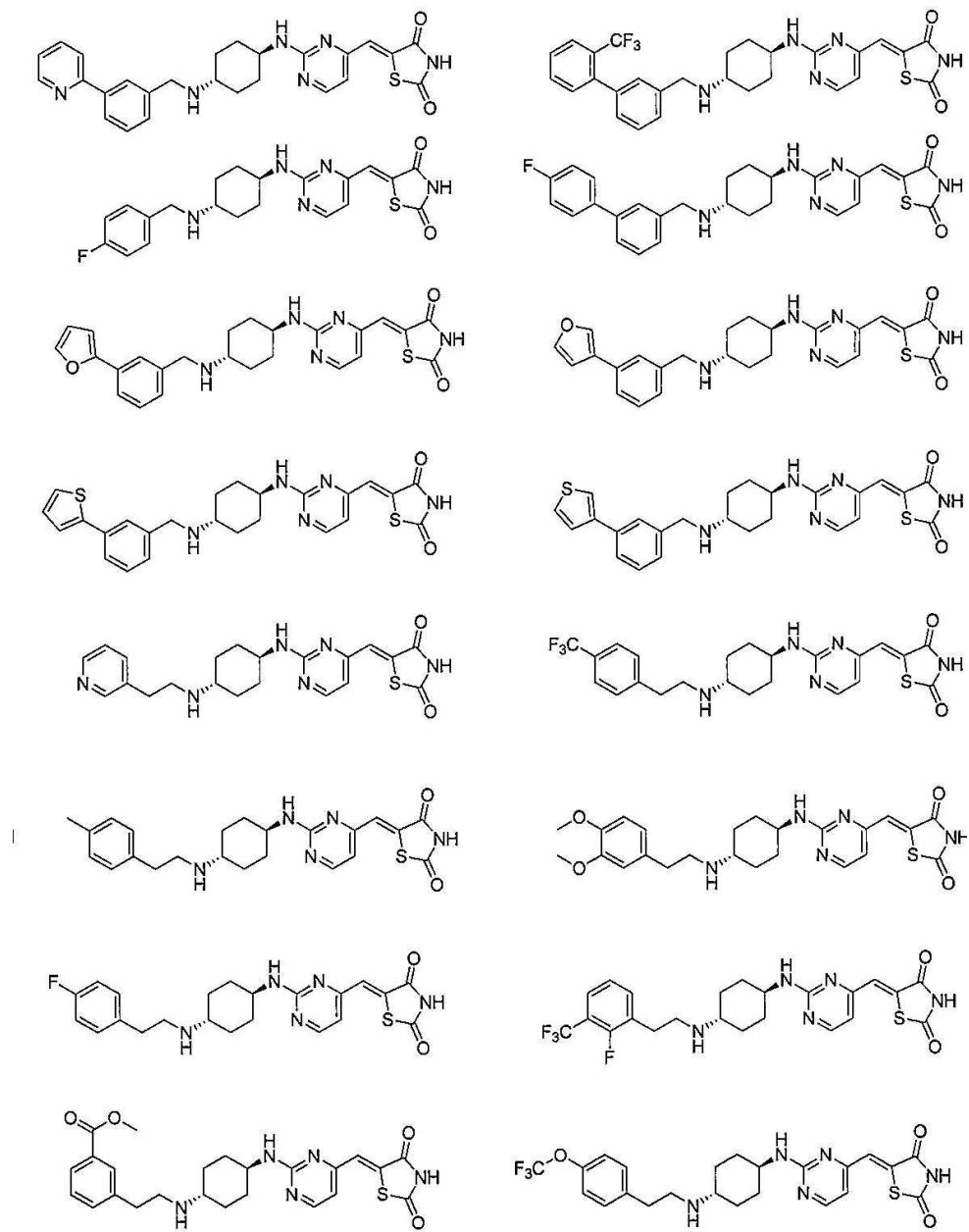


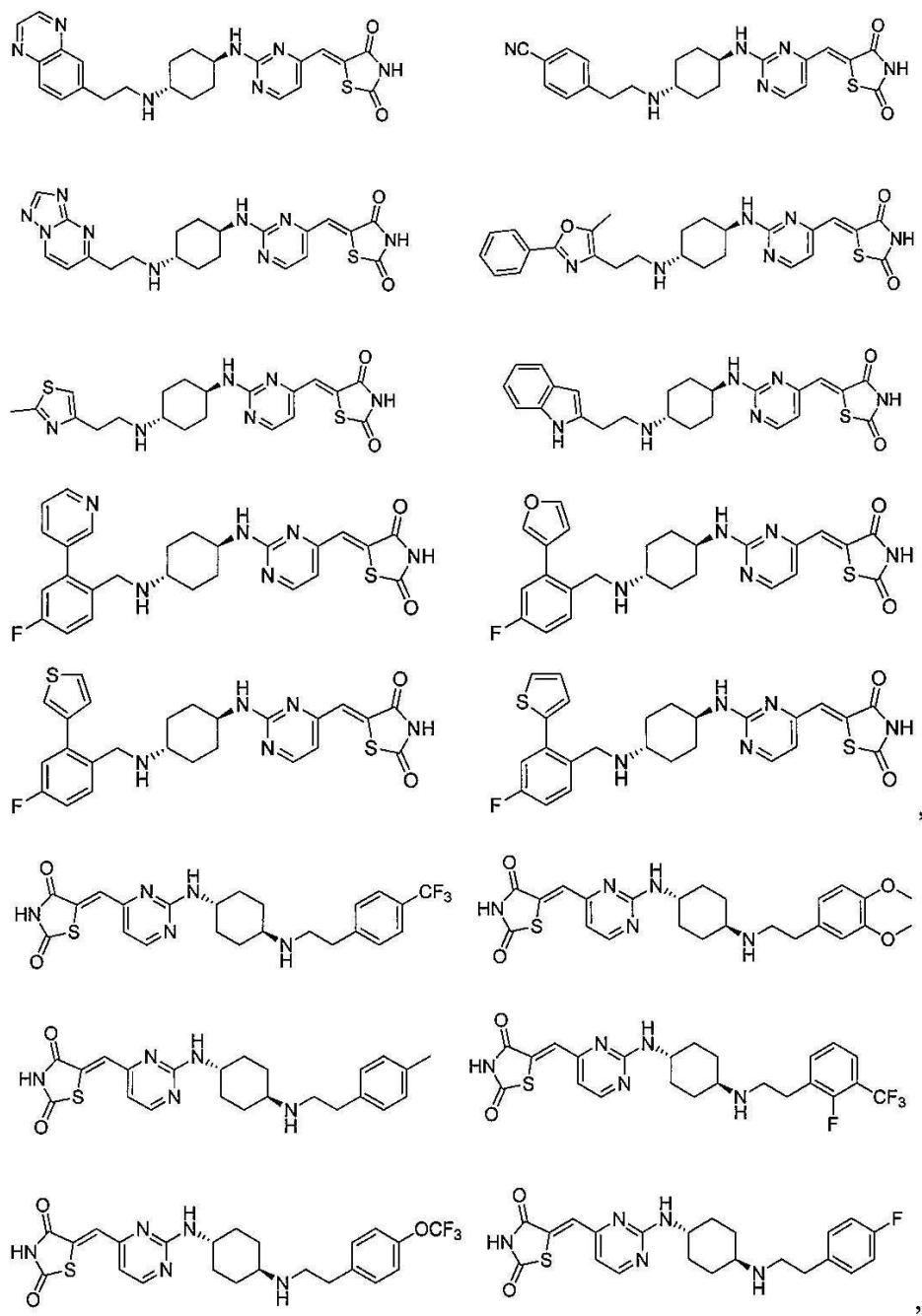


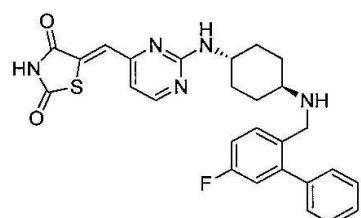
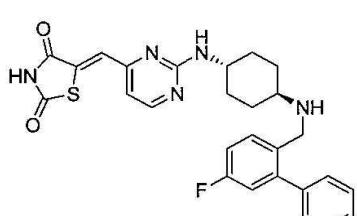
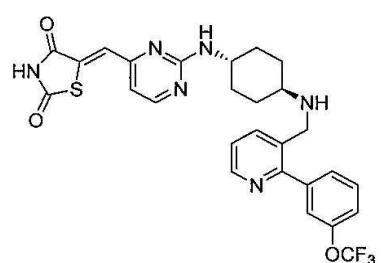
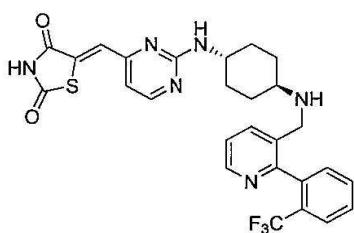
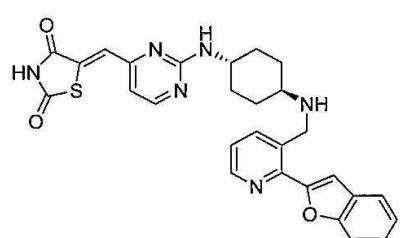
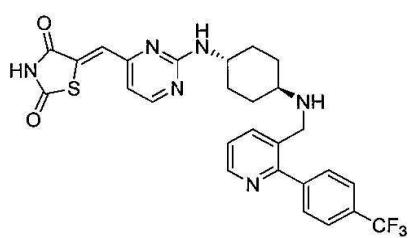
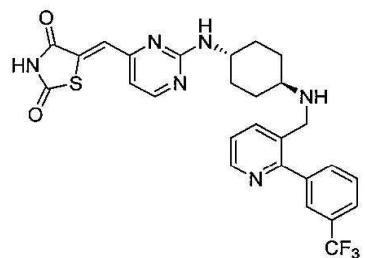
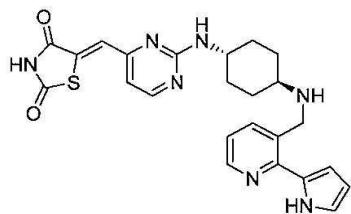
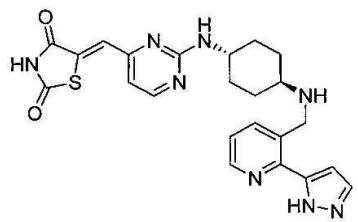


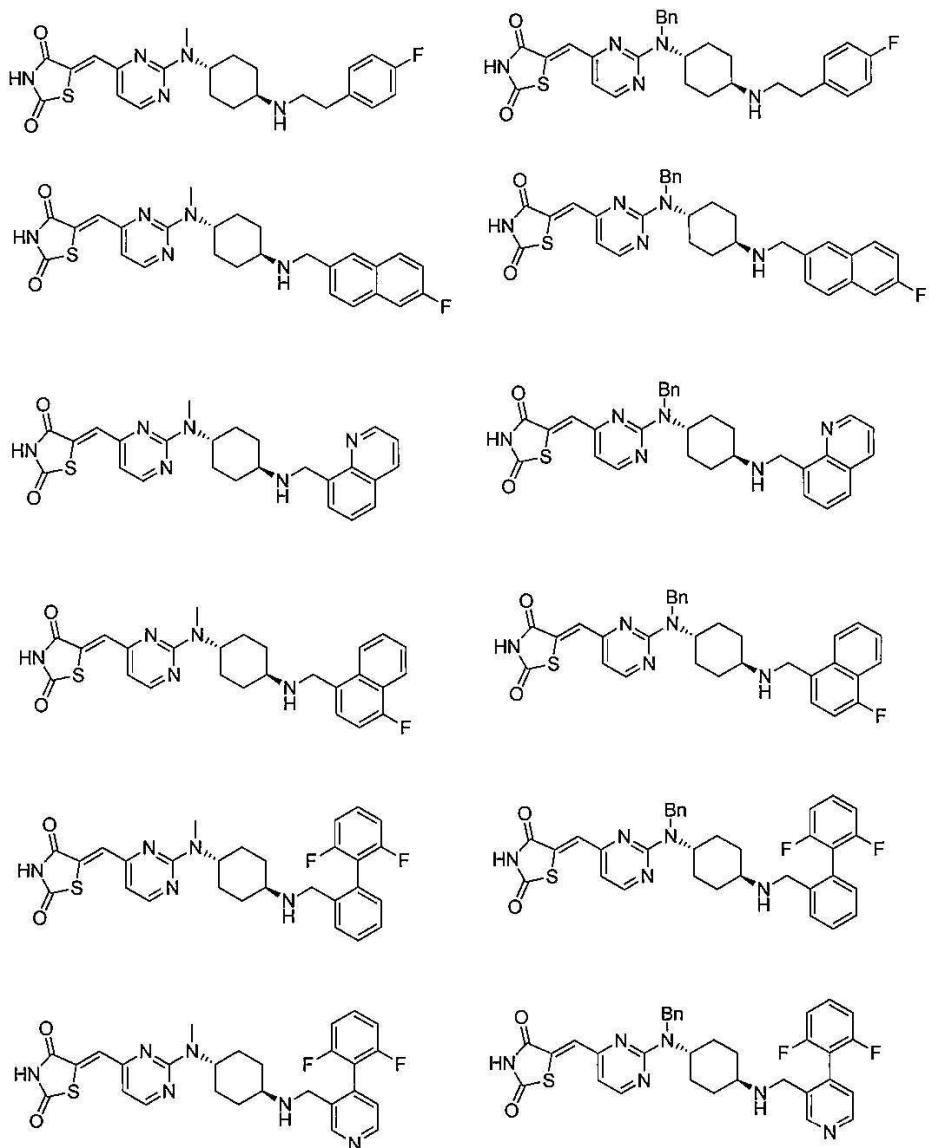






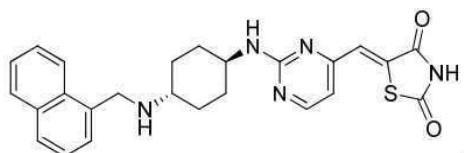






## 청구항 29

하기로 표시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



## 청구항 30

제6항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 암 치료용 약제학적 조성물.

## 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 암은 조혈계, 면역계, 내분비계, 호흡기계, 위장관계, 근골격계, 생식계, 중추신경계 또는 비뇨기계의 암인 약제학적 조성물.

## 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 암은 골수 조직, 림프 조직, 췌장 조직, 갑상선 조직, 폐 조직, 결장 조직, 직장 조직,

항문 조직, 간 조직, 피부, 골, 난소 조직, 자궁 조직, 자궁경부 조직, 유방, 전립선, 고환 조직, 뇌, 뇌간, 수막 조직, 신장 또는 방광의 암인 약제학적 조성물.

**청구항 33**

제30항에 있어서, 상기 암은 유방암, 결장암, 다발성 골수종, 전립선암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 악성 흑색종, 췌장암, 폐암, 결직장 암종, 뇌암, 두경부암, 방광암, 갑상선암, 난소암, 자궁경부암 또는 골수이형성 증후군인 약제학적 조성물.

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 미국 가특허출원 시리즈 번호 61/555,617 (2011년 11월 4일 출원)을 우선권으로 주장한다.

#### 배경 기술

[0003] 카세인 키나아제 1 (CK1)은 척추동물에서 7 개의 공지된 멤버(CK1 $\alpha$  , - $\beta$  , - $\gamma$ 1, - $\gamma$ 2, - $\gamma$ 3, - $\delta$  및 - $\varepsilon$ )를 포함하는 진화론적으로 보존된 세린/트레오닌 키나제의 패밀리이다. CK1은 전형적인 키나아제 도메인 그 다음 C-말단 꼬리 영역을 함유하고, 이것은 CK1 국재화의 조절, 기질 선택성 및 키나아제 활성과 연루되어 있었다. 무수한 단백질은 소포성 추적, DNA 손상 치유, 세포 주기 진행, 세포질분열 및 24시간 주기 리듬을 포함하는 광범위한 세포성 기능과 관여된 CK1에 의해 인산화된 것으로 발견되었다 (하기에 의해 검토됨: Gross 및 Anderson

(1998) *Cell Signal* 10:699-711; Vielhaber 및 Virshup (2001) *IUBMB Life* 51:73-8; Knippschild 등 (2005) *Cell Signal* 17:675-89). 게다가, CK1 패밀리 멤버 (- $\alpha$ , - $\delta$  /  $\varepsilon$  및 - $\gamma$ )는 몇 개의 기전을 통해 주요 신호전달 경로 (예를 들면, Wnt 및 Shh)의 활성을 조절한다 (Peters 등 (1999) *Nature* 401:345-50; Liu 등 (2002); Price 및 Kalderon (2002) *Cell* 108:823-35; Davidson 등 (2005) *Nature* 438:867-72; Zeng 등 (2005) *Nature* 438:873-7; 및 하기에 의해 검토됨: Price (2006) *Genes Dev* 20:399-410).

[0004] 포유동물에서 7 개의 CK1 동형체, 즉 CK1 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\delta$  및  $\varepsilon$ , 및 몇 개의 스플라이스 변종이 기재되었다.

이들 모두는 고도로 보존된 키나아제 도메인, 6 내지 76 개의 아미노산의 짧은 N-말단 도메인 및 24 내지 200 개 초파의 아미노산의 큰 가변성 C-말단 도메인을 함유한다. CK1 동형체의 항시적 포스포트랜스페라제 활성을 몇 개의 기전에 의해 엄격히 조절된다. 예를 들면, 그것의 촉매 도메인에서 아미노산 수준에서 98% 동일성을 공유하는 밀접하게 관련된 동형체 CK1 $\delta$  및  $\varepsilon$ 은 자가인산화, 탈인산화 및 단백분해 절단에 의해 조절된다. CK1 패밀리의 멤버는 핵, 세포질 및 원형질막에서 발견된다. 표준적 또는 비-표준적 공통 서열을 보유하는 많은 상이한 기질을 인산화하여 많은 세포 과정 예컨대 세포 분화, 세포 증식, 세포자멸사, 24시간 주기 리듬, 염색체 분리, 및 소포 수송에 관여된 주요 조절물질 단백질의 활성을 조절한다.

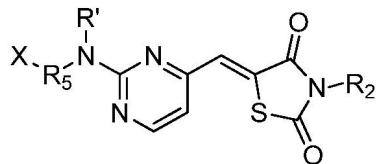
[0005] Pim 키나아제 패밀리는 3 개의 동형체, Pim-1, Pim-2 및 Pim-3을 함유하고, 종양학 및 면역 조절에서 관심 표적으로서 최근에 부각되었다. 진행 중인 연구는 기능적 및 기계적 모두로 세포 생존 및 증식에서 이들 단백질에 대한 역할을 확인했고, 과발현은 수많은 인간 암 및 염증 상태에서 관찰되었다.

[0006] Pim 키나제는 세포자멸사를 억제하고 세포-주기 진행을 조절한다. 상승된 수준의 Pim 키나제는 고형 종양 예컨대 전립선암 및 췌장암에서 보고되었다. Pim-1은 젖과 백혈병에서 처음 발견되었고 몇 개의 독립적인 연구는, 이러한 키나아제가 인간 전립선암에서 상향조절된다는 것을 보여주었다. Pim-1, 2 및 3은 칼모듈린-의존적 단백질 키나아제-관련된 (CAMK) 패밀리에 속하는 세린/트레오닌 키나제의 뚜렷이 다른 및 큰 상동성 패밀리를 형성한다. 3 개의 유전자-인코딩된 단백질 외에, 면역 변종은 대안적인 시작 코돈의 이용으로부터 얻은 Pim-1 및 2에 대해 또한 보고되었다. 명칭 Pim은 몰로니 젖과 백혈병 바이러스-유도된 T-세포 림프종에서 빈번한 프로바이러스 삽입 부위로서 pim-1 유전자의 최초 확인을 의미하고, 유전자 코딩 Pim-2는 유사한 감수성을 갖는 것으로 차후에 발견되었다. 탈분극 (KID)-1에 의해 유도된 본래 지정된 키아나제인 Pim-3은, Pim-1에 대한 높은 서열 유사성(아미노산 수준에서의 71% 동일성)으로 인해 나중에 재명명되었다. 모든 3 개의 동형체를 고려하여, Pim 단백질은 조혈 조직에서 높은 수준으로 널리 발현되고 다양한 인간 악성종양에서 일탈적으로 발현된다. Pim 키나제는 세포 생존 및 증식을 긍정적으로 조절하고, 이로써 종양에서 치료 기회를 얻는다. Pim 단백질 키나제는 전립선암 및 어떤 형태 백혈병 및 림프종에서 빈번히 과발현된다. 인간 췌장 관상 선암종 (PDAC)에서 Pim-1에 대한 역할이 기재되었고, Pim-1 키나아제는 돌연변이된 K-Ras 활성에 대한 잠재성 분자 표식자로서 확인되었다. Pim-2는 다발성 골수종에 대한 점점 더 흥미로운 표적이 빠르게 되고 있다. Pim-2 사일런싱과 조합된 라파마이신, 또는 PI3K 억제제와 조합된 Pim 억제제는 다발성 골수종 세포사를 협력하여 향상시키는 것으로 발견되었고, 이로써 공통의 기질을 갖는 독립적인 경로를 제안했다. 게다가, PIM 키나아제 발현이 림프종 화학요법의 임상 결과에 영향을 미칠 수 있다는 것을 보여주었다.

[0007] 면역 조절에서 Pim 키나제의 역할이 또한 관찰되었다. Pim-2는 다양한 염증 상태에서 증대된 수준의 발현을 갖는 것으로 보고되었고 인터루킨-6 (IL-6)의 양성 조절물질로서 기능할 수 있고, 그것에 의하여 키나아제의 과발현은 자극-유도된 IL-6 수준을 증가시킨다. Pim-1 및 2는 사이토카인-유도된 T-세포 성장 및 생존과 또한 연루되었다. Pim-1/-Pim-2/- 마우스로부터의 자극된 T 세포의 민감도를 면역억제제 라파마이신에 의한 치료에 따르는 야생형 마우스와 비교하면, T-세포 활성화는 Pim-1/Pim-2 결핍에 의해 유의미하게 손상되었다는 것이 발견되었고, 이는, Pim 키나아제가 라파마이신 (mTOR)-독립적인 경로의 PI3K/AKT (PKB, 단백질 키나아제 B)/포유동물 표적 내내 림프구 성장 및 생존을 촉진한다는 것을 암시한다. 이들 경로에서 단백질에 대한 다른 유사하지만 독립적인 기능 및 중복 기질 특이성이 또한 보고되었고, 그 특이성은 염증 및 종양 둘 모두와 연루된 핵 인자 카파-B (NF- $\kappa$ B)-반응성 유전자의 전사의 양성 조절을 포함한다. 따라서, Pim 키나제는 치료 면적 둘 모두에 대해 매력적인 표적이다. 게다가, Pim 키나제는 단백분해 및 프로테아솔 분해로부터 ATP-결합 카세트 (ABC) 수송체 P-당단백질 (Pgp; ABCB1)의 보호에서 역할을 하는 것으로 보고되었다. Pgp는 약물 유출을 막개하는 것으로 공지되어 있고 그것으로서, Pim 키나제의 억제제는 폐기하는 약물 내성에 대한 신규 접근법을 제공할 수 있다.

#### 발명의 요약

[0009] 본 발명의 측면은 카세인 키나아제 1 및/또는 카세인 키나아제 2 및/또는 PIM 키나아제를 억제하는 화합물에 관한 것이다. 예를 들면, 일 구현예는 식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



1

[0010]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0012]

X는  $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_2)$ , 또는  $-\text{N}(\text{H})-\text{R}_3-\text{R}_6\circ$ 이고;

[0013]

 $\text{R}'$ 는 H, 메틸,  $(\text{C}_2-\text{C}_4)$ 알킬, 또는 벤질이고;

[0014]

 $\text{R}_2$ 는 H,  $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ , 또는  $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OH})_2\circ$ 이고;

[0015]

 $\text{R}_3$ 은  $-\text{C}(\text{=NR})-$  또는  $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$ 이고;

[0016]

 $\text{R}_5$ 는 1,4-사이클로헥산디일, 1,4-페닐렌, 1,4-사이클로헵탄디일, 1,4-사이클로옥탄디일, 1,5-사이클로옥탄디일, 1,4-바이사이클로[2.2.1]헵탄디일, 1,4-바이사이클로[2.2.2]옥탄디일, 및 1,5-바이사이클로[3.3.1]노난디일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0017]

 $\text{R}_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헥테로아릴, 알킬헥테로알킬, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 하이드록시, 퍼플루오로알킬, 트리플루오로메톡시, 및 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0018]

 $\text{R}_7$ 은 H,  $-\text{C}(\text{=NR})\text{R}$ ,  $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{R}$ , 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헥테로아릴, 알킬헥테로알킬, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 하이드록시, 퍼플루오로알킬, 트리플루오로메톡시, 및 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있거나,

[0019]

2개의  $\text{R}_7$  및 이들이 함께 결합된 질소가 고리에 하나의 부가적 헥테로원자를 선택적으로 함유하는 질소-함유 헥테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 부가적 헥테로원자는  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-$ , 및  $-\text{S}-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0020]

 $\text{R}_8$ 은 H, 알킬, 벤질,  $t$ -부틸, 아릴, 또는 헥테로아릴이고;

[0021]

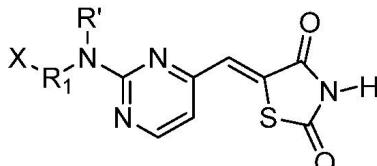
 $\text{R}$ 은 H 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬이고;

[0022]

n은 1, 2 또는 3이다.

[0023]

본 발명의 일 측면은 식 2의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



2

[0024]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0026]

X는  $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_2)$ , 또는  $-\text{N}(\text{H})-\text{R}_3-\text{R}_4\circ$ 이고;

[0027]  $R'$ 는 H, 메틸, ( $C_2-C_4$ )알킬, 또는 벤질이고;

[0028]  $R_1$ 은 1,4-사이클로헥산디일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0029]  $R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0030]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0031]  $R_4$ 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 둘 중 하나는 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 할라이드, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체 자체는 퍼플루오로알킬 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환되고;

[0032]  $R_7$ 은 H,  $-C(=NR)R$ ,  $-(C(R)_2)_nR$ , 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헤테로아릴 (비제한적으로 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있거나;

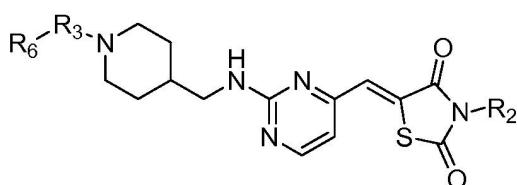
[0033] 2개의  $R_7$  및 이들이 함께 결합된 질소가 고리에 하나의 부가적 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 질소-함유 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 부가적 헤테로원자는  $-O-$ ,  $-N(R)-$ , 및  $-S-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0034]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질,  $t$ -부틸, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0035] R은 H 또는 ( $C_1-C_4$ )알킬이고;

[0036] n은 1, 2 또는 3이다.

[0037] 또 하나의 구현예는 식 3의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



## 3

[0038]

[0039] 여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0040]  $R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0041]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0042] R은 H 또는 ( $C_1-C_4$ )알킬이고;

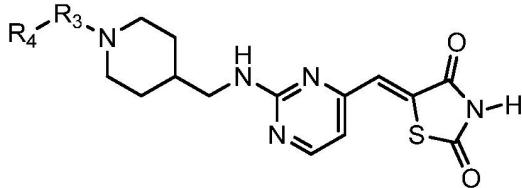
[0043] n은 1, 2 또는 3이고;

[0044]  $R_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헤테로아릴 (비제한적으로 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있거나;

라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0045]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질, *t*-부틸, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

[0046] 또 하나의 구현예는 식 4의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



4

[0047]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0049]

$R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0050]

$R$ 은 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;

[0051]

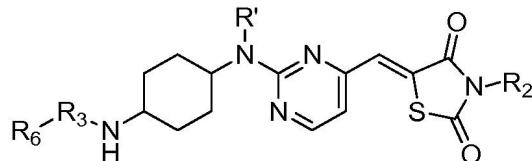
$n$ 은 1, 2 또는 3이고;

[0052]

$R_4$ 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 둘 중 하나는 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 할라이드, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체 자체는 퍼플루오로알킬 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환된다.

[0053]

또 하나의 구현예는 식 5의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



5

[0054]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0056]

$R'$ 은 H, 메틸,  $(C_2-C_4)$ 알킬, 또는 벤질이고;

[0057]

$R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0058]

$R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0059]

$R$ 은 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;

[0060]

$n$ 은 1, 2 또는 3이고;

[0061]

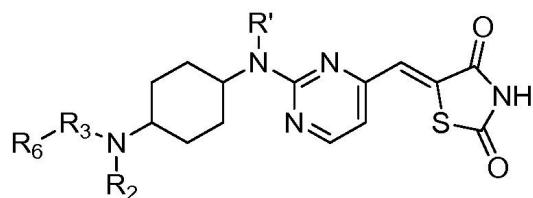
$R_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이를 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헤테로아릴 (비제한적으로 퍼리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0062]

$R_8$ 은 H, 알킬, 벤질, *t*-부틸, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

[0063]

또 하나의 구현예는 식 6의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

**6**

[0064]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0066]

R'는 H, 메틸, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 또는 벤질이고;

[0067]

R<sub>2</sub>는 H, -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>O(P=O)(OR<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -(C=O)OCHR<sub>8</sub>O(C=O)CH<sub>3</sub>, 또는 -(C=O)OCH<sub>2</sub>O(P=O)(OH)<sub>2</sub>이고;

[0068]

R<sub>3</sub>은 -C(=NR)- 또는 -(C(R)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고;

[0069]

R은 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고;

[0070]

n은 1, 2 또는 3이고;

[0071]

R<sub>6</sub>은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헥테로아릴, 알킬헥테로알킬, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헥테로아릴 (비제한적으로 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 디오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0072]

R<sub>8</sub>은 H, 알킬, 벤질, t-부틸, 아릴, 또는 헥테로아릴이다.

[0073]

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 CK1, CK1γ1, CK1γ2, 또는 CK1γ3의 억제제이다. 일 구현예에서 본 화합물은 CK1, CK1γ1, CK1γ2, 또는 CK1γ3에 대해 약 5000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 일 구현예에서 본 화합물은 CK1, CK1γ1, CK1γ2, 또는 CK1γ3에 대해 약 1000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 일 구현예에서 본 화합물은 CK1, CK1γ1, CK1γ2, 또는 CK1γ3에 대해 약 500 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0074]

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 CK2의 억제제이다. 일 구현예에서 본 화합물은 CK2에 대해 약 5000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 일 구현예에서 본 화합물은 CK2에 대해 약 1000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 일 구현예에서 본 화합물은 CK2에 대해 약 500 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0075]

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 PIM1, PIM2, 또는 PIM3의 억제제이다. 일 구현예에서 본 화합물은 PIM1, PIM2, 또는 PIM3에 대해 약 5000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 일 구현예에서 본 화합물은 PIM1, PIM2, 또는 PIM3에 대해 약 1000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 일 구현예에서 본 화합물은 PIM1, PIM2, 또는 PIM3에 대해 약 500 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0076]

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 Wnt 경로의 억제제이다.

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 TGFβ 경로의 억제제이다.

[0078]

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 JAK/STAT 경로의 억제제이다.

[0079]

일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 mTOR 경로의 억제제이다.

[0080] 일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 AKT 경로의 억제제이다.

[0081] 일 구현예는 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 Pgp 분해, 약물 유출, 또는 약물 내성의 조절제이다.

[0082] 일 구현예는 상기 언급된 화합물 중 하나 또는 임의의 조합, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0083] 또 하나의 구현예는 CK1 활성을 억제하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 CK1, CK1 $\gamma$ 1, CK1 $\gamma$ 2, 또는 CK1 $\gamma$ 3 을 상기 언급된 화합물의 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0084] 또 하나의 구현예는 CK2 활성을 억제하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 CK2를 상기 언급된 화합물의 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0085] 또 하나의 구현예는 비정상적인 CK1, CK1 $\gamma$ 1, CK1 $\gamma$ 2, 또는 CK1 $\gamma$ 3 활성과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0086] 또 하나의 구현예는 비정상적인 CK2 활성과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0087] 또 하나의 구현예는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서 암은 조혈계, 면역계, 내분비계, 호흡기계, 위장관계, 근골격 시스템, 생식계, 중추신경계, 및 비뇨기계로 이루어진 그룹으로부터 선택된 계의 암이다. 일 구현예에서 암은 포유동물의 골수 조직, 림프 조직, 퀘장 조직, 갑상선 조직, 폐 조직, 결장 조직, 직장 조직, 항문 조직, 간 조직, 피부, 골, 난소 조직, 자궁 조직, 자궁경부 조직, 유방, 전립선, 고환 조직, 뇌, 뇌간, 수막 조직, 신장 또는 방광에 있다. 일 구현예에서 상기 암은 유방암, 결장암, 다발성 골수종, 전립선암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 혈액 악성종양, 신장 세포 암종, 신장 암, 악성 흑색종, 퀘장암, 폐암, 결직장 암종, 뇌암, 두경부암, 방광암, 갑상선암, 난소암, 자궁경부암, 및 골수이형성 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0088] 또 하나의 구현예는 백혈병, 다발성 골수종, 또는 다른 혈액 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0089] 또 하나의 구현예는 알츠하이머병을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0090] 또 하나의 구현예는 Wnt-의존적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0091] 또 하나의 구현예는 TGF $\beta$ -의존적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0092] 또 하나의 구현예는 JAK/STAT-의존적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 또 하나의 구현예는 mTOR-의존적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0094] 또 하나의 구현예는 AKT-의존적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 또 하나의 구현예는 염증, 염증성 질환 (예를 들면, 골관절염 및 류마티스성 관절염), 신경학적 병태 (예를 들면, 알츠하이머병) 및 신경퇴행을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0096] 또 하나의 구현예는 골다공증 및 골 형성을 포함하는 골-관련된 질환 및 상태를 치료 또는 예방하거나, 골 복원을 촉진하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0097] 또 하나의 구현예는 저혈당증, 대사 증후군 및 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0098] 또 하나의 구현예는 세포자멸사에 영향을 주는 (예를 들면, 암 세포에서 세포자멸사의 속도를 증가시키는) 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0099] 또 하나의 구현예는 비정상적인 배아 발생을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0100] 또 하나의 구현예는 PIM 활성을 억제하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 PIM1, PIM2 또는 PIM3을 상기 언급된 화합물의 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0101] 또 하나의 구현예는 비정상적인 PIM 활성과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0102] 또 하나의 구현예는 Pgp 분해 및/또는 약물 유출 활성을 조절하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 세포를 상기 언급된 화합물의 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0103] 또 하나의 구현예는 Pgp의 조절을 기반으로 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나를 투여하는 것을 포함한다.

[0104] 또 하나의 구현예는 치료가 필요한 포유동물에게 치료적 유효량의 상기 언급된 화합물의 어느 하나 및 치료적 유효량의 공지된 화학요법 또는 키나아제 억제제 (비제한적으로 PI3K 억제제, mTOR 억제제, 또는 AKT 억제제를 포함)를 공투여하는 것을 포함하는, 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0105] **상세한 발명의 설명**

[0106] 정의

[0107] 본원에서 사용된 정의는 화학적 및 약제학적 분야에서 각 용어에 대해 인식된 본 최신 기술 정의를 통합하는 것을 의미한다. 적절한 경우, 실례가 제공된다. 본 정의는, 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로서 구체적인 예에서 제한되지 않으면 본 명세서 전체를 통해 사용되는 바와 같이 용어들에 적용된다.

[0108] 입체화학이 구체적으로 표시되지 않는 경우, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 순수한 화합물뿐만 아니라 그의 혼합물로서 본 발명의 범위 내에 포함된다. 달리 지적되지 않으면, 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체, 및 조합 및 그의 혼합물 모두가 본 발명에 의해 포함된다 명. 다형체 결정 형태 및 용매화물은 본 발명의 범위 내에 또한 포함된다.

[0109] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은, 본 발명의 화합물과 관련하여, 화합물이 세포 또는 유기체 내에 없고 화합물이 사실상 화합물을 전형적으로 수반하는 일부 또는 모든 성분으로부터 분리된다는 것을 의미한다.

[0110] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "순수한"은 본 발명의 화합물의 단리된 표본과 관련하여, 단리된 표본이 화합물의 적어도 60중량 %를 함유하는 것을 의미한다. 어떤 구현예에서, 단리된 표본은 화합물의 적어도 70중량 %를 함유한다. 어떤 구현예에서, 단리된 표본은 화합물의 적어도 80중량 %를 함유한다. 어떤 구현예에서, 단리된 표본은 화합물의 적어도 90중량 %를 함유한다. 어떤 구현예에서, 단리된 표본은 화합물의 적어도 95중량 %를 함유한다. 본 발명의 화합물의 단리된 표본의 순도는 수많은 방법 또는 그 방법의 조합; 예를 들면, 박층, 분취, 또는 플래시 크로마토그래피, 질량 분광분석법, HPLC, NMR 분석, 등에 의해 평가될 수 있다.

[0111] 용어 "헤테로원자"는 당해기술에서 인식되고 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 실증적인 헤테로원자는 붕소, 질소, 산소, 인, 황 및 셀레늄을 포함한다.

[0112] 용어 "알킬"은 당해기술에서 인식되고 포화된 지방족 그룹을 포함하고, 이 그룹은 직쇄 알킬 그룹, 분지된-사슬 알킬 그룹, 사이클로알킬 (지환족) 그룹, 알킬 치환된 사이클로알킬 그룹, 및 사이클로알킬 치환된 알킬 그룹을 포함한다. 어떤 구현예에서, 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬은 그 뼈대에서 약 30 또는 그 미만 (예를 들면, 직쇄에 대해 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, 분지된 사슬에 대해 C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>), 및 대안적으로, 약 20 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, 사이클로알킬은 그의 고리 구조에서 약 3 내지 약 10 개의 탄소 원자, 및 대안적으로 그의 고리 구조에서 약 5, 약 6, 또는 약 7 개의 탄소를 갖는다.

[0113] 탄소의 수가 달리 명시되지 않으면, "저급 알킬"은, 상기에서 규정된 바와 같이 알킬 그룹을 의미하고, 그 골격

에서 1 내지 약 10 개의 탄소, 대안적으로 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 유사한 사슬 길이를 갖는다.

[0114] 용어 "아랄킬"은 당해기술에서 인식되고 아릴 그룹 (예를 들면, 방향족 또는 헤테로방향족 그룹)으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다.

[0115] 용어들 "알케닐" 및 "알키닐"은 당해기술에서 인식되어 있고 상기에 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 적어도 1의 이중 또는 삼중결합 각각을 함유하는 불포화된 지방족 그룹을 의미한다..

[0116] 용어 "아릴"은 당해기술에서 인식되고 0 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5-, 6- 및 7-원 단일-고리 방향족 그룹, 예를 들면, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 피렌, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘, 등을 의미한다. 고리 구조에서 헤테로원자를 갖는 아릴 그룹은 또한 "아릴 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족 화합물"로서 불릴 수 있다. 방향족 고리는 상기에서 기재된 바와 같은 그와 같은 치환체, 예를 들면, 할로겐, 아자이드, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 설포닐, 설폰아미도, 케톤, 알데하이드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , 등으로 1 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 용어 "아릴"은 또한 2 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리를 포함하고, 여기서 2 이상의 탄소는 인접 고리 (이 고리는 "융합 고리"임)에 대해 공통적이고, 여기서 이 고리의 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다.

[0117] 용어들 오르토, 메타 및 파라는 당해기술에서 인식되어 있고 1,2-, 1,3- 및 1,4-2치환된 벤젠, 각각을 의미한다. 예를 들면, 명칭 1,2-디메틸벤젠 및 오르토-디메틸벤젠은 동의어이다.

[0118] 용어들 "헤테로시클릴", "헤테로아릴", 또는 "헤테로사이클릭 그룹"은 당해기술에서 인식되어 있고 3- 내지 약 10-원 고리 구조, 대안적으로 3- 내지 약 7-원 고리를 의미하고, 이의 고리 구조는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로사이클은 또한 폴리사이클일 수 있다. 헤테로시클릴 그룹은, 예를 들면, 티오펜, 티안트렌, 푸란, 피란, 이소벤조푸란, 크로멘, 크산텐, 페노크산텐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이소티아졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인디졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 펜안트리딘, 아크리딘, 피리미딘, 펜안트롤린, 펜아진, 페나르사진, 페노티아진, 피페로닐, 푸라잔, 펜옥사진, 피롤리딘, 옥솔란, 티올란, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 락톤, 락탐 예컨대 아제티디논 및 피롤리디논, 설탐, 설톤, 등을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리는 상기에서 기재된 바와 같은 그와 같은 치환체, 예를 들면, 할로겐, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 하이드록실, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 설포닐, 설폰아미도, 케톤, 알데하이드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , 등으로 1 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0119] 용어 "선택적으로 치환된"은 화학적 그룹, 예컨대 알킬, 사이클로알킬 아릴, 등을 의미하고, 여기서 1 이상의 수소는 본원에 기재된 바와 같은 치환체로 치환될 수 있고 이 치환체는 비제한적으로 할로겐, 아자이드, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 설포닐, 설폰아미도, 케톤, 알데하이드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , 등을 포함한다.

[0120] 용어들 "폴리사이클릴" 또는 "폴리사이클릭 그룹"은 당해기술에서 인식되어 있고 2 이상의 고리 (예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로시클릴)을 의미하고, 여기서 2 이상의 탄소는 2 개의 인접 고리에 공통적이고, 예를 들면, 이 고리는 "융합 고리"이다. 비-인접한 원자를 통해 연결된 고리는 "다리결친" 고리라고 한다. 각각의 폴리사이클 고리는 상기에서 기재된 바와 같은 그와 같은 치환체, 예를 들면, 할로겐, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 하이드록실, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 설포닐, 케톤, 알데하이드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , 등으로 치환될 수 있다.

[0121] 용어 "카보사이클"은 당해기술에서 인식되고 방향족 또는 비-방향족 고리를 의미하고 여기서 고리의 각 원자는 탄소이다.

[0122] 용어 "니트로"는 당해기술에서 인식되고  $-NO_2$ 를 의미한다.

[0123] 용어 "할로겐"은 당해기술에서 인식되고  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  또는  $-I$ 를 의미한다.

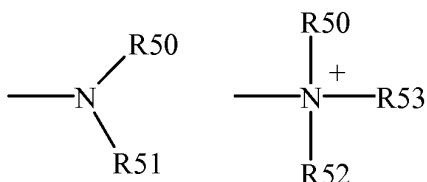
[0124] "할라이드"는 할로겐의 상응하는 음이온을 나타내고, "유사할라이드"는 하기에서 제시된 정의를 갖는다: *Advanced Inorganic Chemistry*의 560 페이지 (Cotton 및 Wilkinson).

[0125] 용어 "설프히드릴"은 당해기술에서 인식되고  $-SH$ 를 의미한다.

[0126] 용어 "하이드록실"은  $-OH$ 를 의미한다.

[0127] 용어 "설포닐"은 당해기술에서 인식되고  $-SO_2-$ 를 의미한다.

[0128] 용어들 "아민" 및 "아미노"는 당해기술에서 인식되어 있고 비치환된 및 치환된 아민 모두, 예를 들면, 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:

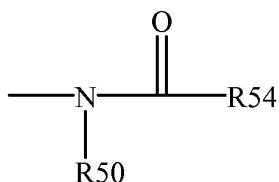


[0129]

여기서 R50, R51 및 R52 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐,  $-(CH_2)_m-R61$ 을 나타내거나, R50 및 R51은, 이들이 부착되는 N와 함께 취해져서, 고리 구조에서 4 내지 8 개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성하고; R61은 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클 또는 폴리사이클을 나타내고; m은 제로 또는 1 내지 8 범위의 정수이다. 다른 구현예에서, R50 및 R51 (및 선택적으로 R52) 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 또는  $-(CH_2)_m-R61$ 을 나타낸다. 따라서, 용어 "알킬아민"은 상기에서 규정된 바와 같은 아민 그룹을 포함하고, 이 그룹은 이것에 부착된 치환된 또는 비치환된 알킬을 가지며, 즉, R50 및 R51 중 적어도 하나는 알킬 그룹이다.

[0131]

용어 "아실아미노"는 당해기술에서 인식되고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:

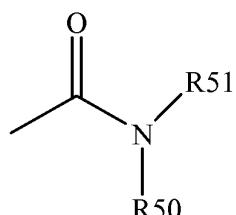


[0132]

여기서 R50은 상기에서 규정된 바와 같고, R54는 수소, 알킬, 알케닐 또는  $-(CH_2)_m-R61$ 을 나타내고, 여기서 m 및 R61은 상기에서 규정된 바와 같다.

[0134]

용어 "아미도"는 아미노-치환된 카보닐로서 당해기술에서 인식되어 있고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 포함한다:



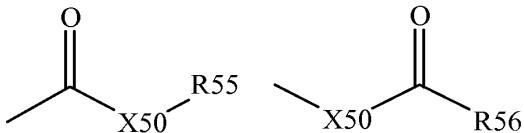
[0135]

여기서 R50 및 R51은 상기에서 규정된 바와 같다. 본 발명 중 아미드의 어떤 구현예는 불안정할 수 있는 이마이드를 포함하지 않을 것이다.

[0137]

용어 "알킬티오"는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬 그룹을 의미하고, 이 그룹은 이것에 부착된 황 라디칼을 갖는다. 어떤 구현예에서, "알킬티오" 모이어티는  $-S-$ 알킬,  $-S-$ 알케닐,  $-S-$ 알키닐, 및  $-S-(CH_2)_m-R61$  중 하나로 나타내고, 여기서 m 및 R61은 상기에서 규정된 바와 같다. 대표적인 알킬티오 그룹은 메틸티오, 에틸티오, 등을 포함한다.

[0138] 용어 "카복실"은 당해기술에서 인식되어 있고 하기 일반식으로 나타낸 바와 같은 모이어티를 포함한다:



[0139]

[0140] 여기서 X50은 결합이거나 산소 또는 황을 나타내고, R55 및 R56은 수소, 알킬, 알케닐,  $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_{61}$  또는 약제학적으로 허용가능한 염을 나타내고, R56은 수소, 알킬, 알케닐 또는  $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_{61}$ 을 나타내고, 여기서  $m$  및 R61은 상기에서 규정된 바와 같다. 여기서 X50은 산소이고 R55 또는 R56은 수소가 아니고, 상기 식은 "에스테르"를 나타낸다. 여기서 X50은 산소이고, R55는 상기에서 규정된 바와 같고, 모이어티는 본원에서 카복실 그룹으로 부르고, 특히 R55가 수소일 때, 상기 식은 "카복실산"을 나타낸다. 여기서 X50은 산소이고, R56은 수소이고, 상기 식은 "포르메이트"를 나타낸다. 일반적으로, 여기서 상기 식의 산소 원자는 황에 의해 치환되고, 상기 식은 "티올카보닐" 그룹을 나타낸다. 여기서 X50은 황이고 R55 또는 R56은 수소가 아니고, 상기 식은 "티올에스테르"를 나타낸다. 여기서 X50은 황이고 R56은 수소이고, 상기 식은 "티올포르메이트"를 나타낸다. 다른 한편으로, 여기서 X50은 결합이고, R55은 수소가 아니고, 상기 식은 "케톤" 그룹을 나타낸다. 여기서 X50은 결합이고, R55는 수소이고, 상기 식은 "알데하이드" 그룹을 나타낸다.

[0141]

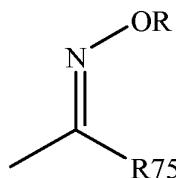
용어 "카바모일"은  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NRR}'$ 를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 H, 지방족 그룹, 아릴 그룹 또는 헤테로아릴 그룹이다.

[0142]

용어 "옥소"는 카보닐 산소 ( $=\text{O}$ )를 의미한다.

[0143]

용어들 "옥심" 및 "옥심 에테르"는 당해기술에서 인식되어 있고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:



[0144]

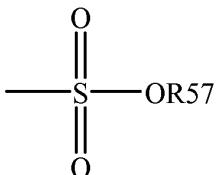
[0145] 여기서 R75는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 또는  $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_{61}$ 이다. 모이어티는, R이 H일 때 "옥심"이고; R이 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 또는  $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_{61}$ 일 때 "옥심 에테르"이다.

[0146]

용어들 "알콕실" 또는 "알콕시"는 당해기술에서 인식되어 있고 상기에서 규정된 바와 같은 알킬 그룹을 의미하고, 이 그룹은 이것에 부착된 산소 라디칼을 갖는다. 대표적인 알콕실 그룹은 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, tert-부톡시 등을 포함한다. "에테르"는 산소에 의해 공유 결합된 2 개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬이 에테르가 되도록 하는 알킬의 치환체는,  $-0-$ 알킬,  $-0-$ 알케닐,  $-0-$ 알키닐,  $-0-(\text{CH}_2)_m\text{R}_{61}$  (여기서  $m$  및 R61은 상기에 기재되어 있다) 중 하나로 나타낼 수 있는 바와 같이 알콕실이거나 그것과 유사하다.

[0147]

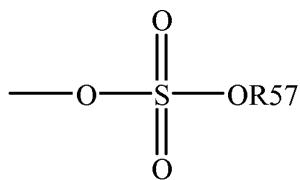
용어 "설포네이트"는 당해기술에서 인식되어 있고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:



[0148]

[0149] 여기서 R57은 전자 쌍, 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이다.

[0150] 용어 "설페이트"는 당해기술에서 인식되어 있고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 포함한다:

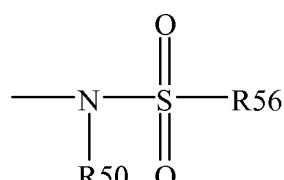


[0151]

여기서 R57은 상기에서 규정된 바와 같다.

[0153]

용어 "설휠아미도"는 당해기술에서 인식되어 있고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 포함한다:

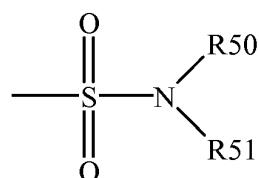


[0154]

여기서 R50 및 R56은 상기에서 규정된 바와 같다.

[0156]

용어 "설파모일"은 당해기술에서 인식되고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:

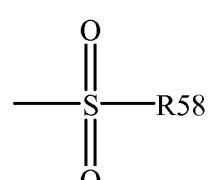


[0157]

여기서 R50 및 R51은 상기에서 규정된 바와 같다.

[0159]

용어 "설포닐"은 당해기술에서 인식되고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:

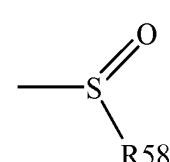


[0160]

여기서 R58은 하기 중 하나이다: 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴.

[0162]

용어 "설품시도"는 당해기술에서 인식되고 하기 일반식으로 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다:

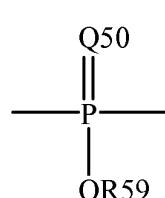


[0163]

여기서 R58은 상기에 규정되어 있다.

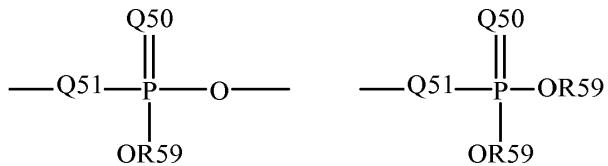
[0165]

용어 "포스포릴"은 당해기술에서 인식되고 하기 식으로 일반적으로 나타낼 수 있다:



[0166]

[0167] 여기서 Q50은 S 또는 O를 나타내고, R59는 수소, 저급 알킬 또는 아릴을 나타낸다. 예를 들면, 알킬을 치환하기 위해 사용될 때, 포스포릴알킬의 포스포릴 그룹은 하기 일반식으로 나타낼 수 있다:

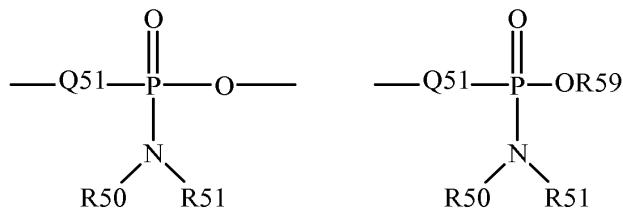


[0168]

[0169] 여기서 Q50 및 R59 각각은 독립적으로 상기에 규정되어 있고, Q51은 O, S 또는 N을 나타낸다. Q50이 S일 때, 포스포릴 모이어티는 "포스포로티오에이트"이다.

[0170]

용어 "포스포르아미다이트"는 당해기술에서 인식되고 하기 일반식으로 나타낼 수 있다:

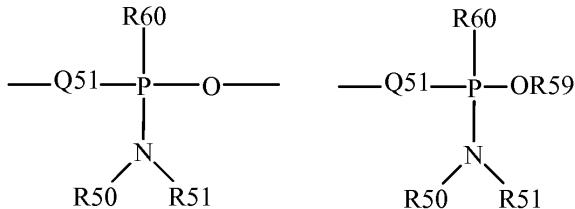


[0171]

[0172] 여기서 Q51, R50, R51 및 R59는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0173]

용어 "포스폰아미다이트"는 당해기술에서 인식되고 하기 일반식으로 나타낼 수 있다:



[0174]

[0175] 여기서 Q51, R50, R51 및 R59는 상기에서 규정된 바와 같고, R60는 저급 알킬 또는 아릴을 나타낸다.

[0176]

유사한 치환은, 예를 들면, 아미노알케닐, 아미노알카닐, 아미도알케닐, 아미도알카닐, 이미노알케닐, 이미노알카닐, 티오알케닐, 티오알카닐, 카보닐-치환된 알케닐 또는 알카닐을 생성하기 위해 알케닐 및 알카닐 그룹으로 만들어질 수 있다.

[0177]

각 표현, 예를 들면, 알킬, m, n, 등의 정의는, 임의의 구조에서 1회 초과 일어날 때, 동일한 구조에서 그의 다른 곳에서 그의 정에 대해 독립적인 것으로 의도된다.

[0178]

용어들 트리플릴, 토실, 메실, 및 노나플릴은 당해기술에서 인식되어 있고 트리플루오로메탄설포닐, p-톨루엔설포닐, 메탄설포닐, 및 노나플로오로부탄설포닐 그룹, 각각을 의미한다. 용어들 트리플레이트, 토실레이트, 메실레이트, 및 노나플레이트는 당해기술에서 인식되어 있고 트리플루오로메탄설포네이트 에스테르, p-톨루엔설포네이트 에스테르, 메탄설포네이트 에스테르, 및 노나플로오로부탄설포네이트 에스테르 작용 그룹 및 상기 그룹을 함유하는 분자 각각을 의미한다.

[0179]

약어 Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, 및 Ms는 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설포닐, 노나플로오로부탄설포닐, p-톨루엔설포닐 및 메탄설포닐, 각각을 나타낸다. 당해기술에서 통상적인 기술이 있는 유기 화학자에 의해 이용된 유기 약어의 더 포괄적인 목록은 *Journal of Organic Chemistry*의 각 권의 제1 호에서 보이고; 이러한 목록은 명칭 "Standard List of Abbreviations"의 표에서 전형적으로 제공된다.

[0180]

본 발명의 조성물에 함유된 어떤 화합물은 특히 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 폴리머는 또한 광학 활성일 수 있다. 본 발명 모든 그와 같은 화합물을 고려하고, 이 화합물은, 본 발명의 범위 내에 있는 바와 같이, 시스- 및 트랜스-이성질체, E- 및 Z-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (d)-이성질체, (l)-이성질체, 그의 라세미 혼합물, 및 그의 다른 혼합물을 포함한다. 부가적 비대칭 탄소 원자는 치환체 예컨대 알킬 그룹에 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 이성질체, 뿐만 아니라 그의 혼합

물은 본 발명에서 포함되는 것으로 의도된다.

[0181] 예를 들면, 본 발명의 화합물의 특정한 거울상이성질체를 원하면, 비대칭 합성에 의해, 또는 키랄 보조제에 의한 유도에 의해 제조할 수 있고, 여기서 수득한 부분입체이성질체 혼합물을 분리하고 보조 그룹을 절단하여 순수한 원하는 거울상이성질체를 제공한다. 대안적으로, 여기서 상기 분자는 염기성 작용 그룹, 예컨대 아미노, 또는 산성 작용 그룹, 예컨대 카복실을 함유하고, 부분입체이성질체 염은 적절한 광학적으로-활성 산 또는 염기으로 형성되고, 당해분야에서 잘 알려진 분별 결정 또는 크로마토그래피 수단으로 부분입체이성질체가 분할되고, 차후에 순수한 거울상이성질체가 회수된다.

[0182] "치환" 또는 "로 치환된"은 암시를 포함하고, 단, 그와 같은 치환은 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자를 따르고, 치환으로 예를 들면 안정한 화합물이 생성되고, 이 화합물은 재배열, 고리화, 제거, 또는 다른 반응에 의한 것과 같은 변환을 동시에 경험하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0183] 용어 "치환된"은 또한 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 측면에서, 허용되는 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 사이클릭, 분자된 및 비분자된, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 실증적인 치환체는, 예를 들면, 상기 본 명세서에서 기재된 것을 포함한다. 허용되는 치환체는 1 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명을 위해, 헤테로원자 예컨대 질소는 수소 치환체, 및/또는 헤테로원자의 원자를 만족하는 본원에서 기재된 임의의 유기 화합물의 허용되는 치환체를 가질 수 있다. 본 발명은 유기 화합물의 허용되는 치환체에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0184] 구절 "보호 그룹"은 본원에서 사용된 바와 같이 원하지 않는 화학적 변환으로부터 잠재적으로 반응성 작용 그룹을 보호하는 일시적 치환체를 의미한다. 그와 같은 보호 그룹의 예는 카복실산의 에스테르, 알코올의 실릴 에테르, 및 아세탈 및 케탈 알데하이드 및 케톤의 케탈, 각각을 포함한다. 질소 보호 그룹의 예는 예를 들면 하기로서 아미드 ( $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ ) 또는 우레тан ( $-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$ )를 포함한다: 메틸 아미드 ( $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ); 벤질옥시 아미드 ( $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $-\text{NHCbz}$ ); *t*-부톡시 아미드 ( $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHBOC}$ ); 2-바이페닐-2-프로록시 아미드 ( $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9-플루오레닐메톡시 아미드 ( $-\text{NHFmoc}$ ), 6-니트로베라트릴옥시 아미드 ( $-\text{NHNvoc}$ ), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드 ( $-\text{NHTeoc}$ ), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드 ( $-\text{NHTroc}$ ), 알릴옥시 아미드 ( $-\text{NHA11oc}$ ), 2-(페닐설포닐)에틸옥시 아미드 ( $-\text{NHPsec}$ ); 또는 적당한 경우에 (예를 들면, 사이클릭 아민), 니트록사이드 라디칼. 보호 그룹 화학의 분야가 검토되었다 (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley: New York, 1991). 본 발명의 화합물의 보호된 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0185] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염" 또는 "염"은 1 이상의 화합물의 염을 의미한다. 화합물의 적당한 약제학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염, 예컨대 무기산 예컨대 염산 및 브롬화수소산으로 형성된 것, 및 또한 유기산 예컨대 말레산으로 형성된 것을 포함한다. 예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하기 위해 통상적으로 이용된 산은 하기를 포함한다: 무기산 예컨대 수소 이황화물, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산, 뿐만 아니라 유기산 예컨대 파라-톨루엔설폰산, 살리실산, 타르타르산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 카본산, 석신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산, 및 관련된 무기 및 유기산. 따라서 그와 같은 약제학적으로 허용가능한 염은 하기를 포함한다: 설페이트, 파이로설페이트, 바이설페이트, 설플레이트, 바이설플레이트, 포스페이트, 모노하이드로선포스페이트, 디하이드로선포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로페오네이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로페오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등.

[0186] 화합물이 1 이상의 산성 모이어티를 보유하는 경우, 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 염기의 용액으로 화합물의 용액으로 처리하여 형성될 수 있다. 산성 작용 그룹으로 약제학적으로 허용가능한 염을

형성하기 위한 적당한 염기는 비제한적으로 하기를 포함한다: 알칼리 금속 예컨대 나트륨, 칼륨, 및 리튬의 하이드록사이드 및 카보네이트; 알칼리 토금속 예컨대 칼슘 및 마그네슘; 및 다른 금속, 예컨대 알루미늄 및 아연. 적당한 염기는 또한 하기를 포함한다: 암모니아, 및 유기 아민, 예컨대 비치환된 또는 하이드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민; 디사이클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸,N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시-저급 알킬 아민), 예컨대 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, N,N-디알킬-N-(하이드록시 알킬)-아민, 예컨대 N,N-디메틸-N-(2-하이드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-하이드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 라이신, 등.

[0187] 본 발명의 어떤 화합물 및 그의 염은 하나 초과 결정 형태 (즉, 다형체)로 존재할 수 있고; 본 발명은 각각의 그의 결정 형태 및 혼합물을 포함한다.

[0188] 본 발명의 어떤 화합물 및 그의 염은 또한 용매화물, 예를 들면 히드레이트의 형태로 존재할 수 있고 본 발명은 각각의 그의 용매화물 및 혼합물을 포함한다.

[0189] 본 발명의 어떤 화합물은 1 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 상이한 광학 활성 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물이 하나의 키랄 중심을 함유할 때, 본 화합물은 2개의 거울상이성질체 형태로 존재하고 본 발명은 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 그의 라세미 혼합물 모두를 포함한다. 거울상이성질체는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 분리될 수 있고; 예를 들면, 거울상이성질체는 예를 들면 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염의 형성; 예를 들면, 결정화, 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체 또는 복합체의 형성; 예를 들면, 효소 에스테르화를 통해 거울상이성질체-특이적 시약에 의한 하나의 거울상이성질체의 선택적 반응; 또는 키랄 환경, 예를 들면, 키랄 지지체 상에서 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고; 적당한 것은 키랄 지지체 (예를 들면, 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카) 또는 키랄 용매의 존재에서 포함한다. 원하는 거울상이성질체가 상기에 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 하나의 화학적 독립체로 전환되는 경우, 추가 단계는 원하는 정제된 거울상이성질체를 자유롭게 하기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 특이적 거울상이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성으로, 또는 비대칭 변환에 의해 하나의 거울상이성질체를 다른 것으로 변환하여 합성될 수 있다.

[0190] 본 발명의 화합물이 하나 초과의 키랄 중심을 함유할 때, 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체 화합물은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법 (예를 들면, 크로마토그래피 또는 결정화)에 의해 분리될 수 있고 개별적인 거울상이성질체는 상기에서 기재된 바와 같이 분리될 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 다양한 부분입체이성질체, 및 그의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 상이한 호변체 형태로 또는 상이한 기하 이성질체로서 존재할 수 있고, 본 발명은 본 발명의 화합물의 각각의 호변체 및/또는 기하 이성질체, 및 그의 혼합물을 포함한다. 예를 들면, 본 화합물의 존재하는 임의의 올레핀은, 달리 언급되지 않으면 E- 또는 Z-기하 이성질체 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 쪼비터이온 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 각각의 쪼비터 이온 형태, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0191] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "전구약물"은 일부 생리적 화학적 과정에 의해 생체내에서 모 약물로 전환되는 제제를 의미한다 (예를 들면, 생리적 pH에 도달할 때 전구약물은 원하는 약물 형태로 전환된다). 전구약물이 종종 유용한 것은, 일부 상황에서, 모 약물보다 투여하기 더 쉬울 수 있기 때문이다. 전구 약물은 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있지만 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물보다 약리적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물의 비제한적인 예는 본 발명의 화합물이고, 여기서 수용해도가 유익하지 않는 세포막을 가로질러 전달을 촉진하기 위해 에스테르 ("전구약물")로서 투여되지만, 이때 수용해도가 유익한 세포 내에서 카복실산으로 한번 대사작용으로 가수분해된다. 전구약물은 많은 유용한 특성을 갖는다. 예를 들면, 전구약물은 최종적인 약물보다 수용성이 더 클 수 있고, 그렇게 함으로써 약물의 정맥내 투여를 촉진 한다. 전구약물은 또한 최종적인 약물보다 더 높은 수준의 경구 생체이용률을 가질 수 있다. 투여 후, 전구약물은 혈액 또는 조직에서 최종적인 약물을 전달하기 위해 효소적으로 또는 화학적으로 절단된다.

[0192] 예시적인 전구약물은 본 발명의 화합물의 아민을 방출하고, 여기서 아민 또는 알코올의 유리 수소는  $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ , 또는  $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OH})_2$  ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일옥시메틸, 1-(( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-(( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일옥시)에틸, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알콕시카보닐-옥시메틸,  $\text{N}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시카보닐아미노-메틸, 석시노일, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일,  $\alpha$ -아미노( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )알카노일, 아릴락

틸 및  $\alpha$ -아미노아실, 또는  $\alpha$ -아미노아실- $\alpha$ -아미노아실에 의해 치환되고, 여기서 상기  $\alpha$ -아미노아실 모이어티는 독립적으로 단백질에서 발견된 자연 발생 L-아미노산,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(O(C_1-C_6)알킬)_2$  또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈의 하이드록실의 탈착으로부터 얻은 라디칼) 중 임의의 것이다.

[0193] 절단 시 다른 예시적인 전구약물은 상응하는 유리 산을 방출하고, 본 발명의 화합물의 그와 같은 가수분해형 에스테르-형성 잔기는 비제한적으로 카복실산 치환체 (예를 들면,  $-(CH_2)C(O)OH$  또는 카복실산을 함유하는 모이어티)를 포함하고 여기서 유리 수소는 하기에 의해 치환된다:  $(C_1-C_4)알킬$ ,  $(C_2-C_{12})알카노일옥시메틸$ ,  $1-((C_4-C_9)알카노일옥시)에틸$ , 5 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는  $1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸$ , 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐옥시메틸, 4 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는  $1-(알콕시카보닐옥시)에틸$ , 5 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는  $1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸$ , 3 내지 9 개의 탄소 원자를 갖는  $N-(알콕시카보닐)아미노메틸$ , 4 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는  $1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸$ , 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디- $N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬$  (예컨대  $\beta$ -디메틸아미노에틸), 카바모일-( $C_1-C_2$ )알킬,  $N,N$ -디( $C_1-C_2$ )-알킬카바모일-( $C_1-C_2$ )알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모폴리노( $C_2-C_3$ )알킬이다.

[0194] 용어 "대상체"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 동물, 전형적으로 포유동물 또는 인간을 의미하고, 이들은 치료, 관찰, 및/또는 실험의 대상체일 것이거나 그것이었다. 그 용어가 화합물 또는 약물의 투여와 함께 사용될 때, 그 다음 그 대상체는 치료, 관찰, 및/또는 본 화합물 또는 약물의 투여의 대상체였다.

[0195] 용어들 "공-투여" 및 "공-투여하는"은, 치료제가 얼마간 동시에 환자에서 존재하는 한, 동시 투여 (2 이상의 치료제의 동시 투여) 및 가변 시간 투여 (부가적 치료제 또는 제제들의 투여의 시간과 상이한 시간에서 1 이상의 치료제의 투여) 모두를 의미한다.

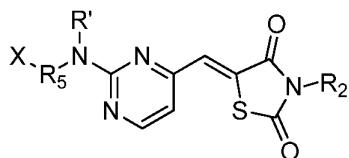
[0196] 용어 "치료적 유효량"은 본원에서 사용된 바와 같이, 치료될 질환, 상태, 또는 장애의 증상의 완화를 포함하는, 연구자, 수의사, 임상의, 또는 의사가 찾은 세포 배양물, 조직계, 동물, 또는 인간에서 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0197] 용어 "조성물"은 명시된 양으로 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양으로 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 얻은 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0198] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 원하는 복용 형태의 화합물을 제조하기 위해 사용된 매개체를 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 1 이상의 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클; 분산물 또는 서스펜션 조제; 표면 활성제; 등장제; 증점제 또는 유화제; 보존제; 고형 바인더; 유후유; 등을 포함할 수 있다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) and Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000)는, 약제학적 조성물을 제형하는데 사용된 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다.

[0199] 예시적인 화합물

[0200] 본 발명의 측면은 카세인 키나아제 1 및/또는 카세인 키나아제 2 및/또는 PIM 키나아제를 억제하는 화합물에 관한 것이다. 예를 들면, 일 구현에는 식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



1

[0201]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0202]

X는  $-N(R_7)_2$ ,  $-N(R_7)(R_2)$ , 또는  $-N(H)-R_3-R_6\ominus$ 이고;

[0203]

R'는 H, 메틸,  $(C_2-C_4)알킬$ , 또는 벤질이고;

[0205]  $R_2$ 는 H,  $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ , 또는  $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OH})_2$ 이고;

[0206]  $R_3$ 은  $-\text{C}(\text{=NR})-$  또는  $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$ 이고;

[0207]  $R_5$ 는 1,4-사이클로헥산디일, 1,4-페닐렌, 1,4-사이클로헵탄디일, 1,4-사이클로옥탄디일, 1,5-사이클로옥탄디일, 1,4-바이사이클로[2.2.1]헵탄디일, 1,4-바이사이클로[2.2.2]옥탄디일, 및 1,5-바이사이클로[3.3.1]노난디일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0208]  $R_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헥테로아릴, 알킬헥테로알킬, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헥테로아릴 (비제한적으로 퍼리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0209]  $R_7$ 은 H,  $-\text{C}(\text{=NR})\text{R}$ ,  $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{R}$ , 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헥테로아릴, 알킬헥테로알킬, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 하이드록시, 퍼플루오로알킬, 트리플루오로메톡시, 및 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있거나,

[0210] 2개의  $R_7$  및 이들이 함께 결합된 질소가 고리에 하나의 부가적 헥테로원자를 선택적으로 함유하는 질소-함유 헥테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 부가적 헥테로원자는  $-0-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-$ , 및  $-\text{S}-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0211]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질,  $t$ -부틸, 아릴, 또는 헥테로아릴이고;

[0212]  $R$ 은 H 또는  $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ 알킬이고;

[0213]  $n$ 은 1, 2 또는 3이다.

[0214] 일 구현예에서,  $R'$ 는 H이다.

[0215] 일 구현예에서,  $R'$ 는 메틸이다.

[0216] 일 구현예에서,  $R'$ 는  $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_4)$ 알킬이다.

[0217] 일 구현예에서,  $R'$ 는 벤질이다.

[0218] 일 구현예에서,  $R_2$ 는 H이다.

[0219] 일 구현예에서,  $R_2$ 는  $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 이다.

[0220] 일 구현예에서,  $R_5$ 는 1,4-사이클로헥산디일이다.

[0221] 일 구현예에서,  $R_5$ 는 1,4-페닐렌이다.

[0222] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 알킬, 아릴, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0223] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 페닐, 바이페닐, 퍼리딜, 퍼리미딜, 나프틸, 쿠놀리닐, 퓨라닐, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0224] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 페닐이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0225] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 페닐이고; 상기 치환체는 페닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라

이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0226] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리딜이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0227] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리딜이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0228] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리미딜이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0229] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리미딜이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0230] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 나프틸이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0231] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 나프틸이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0232] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 나프틸이고; 상기 치환체는 플루오라이드이다.

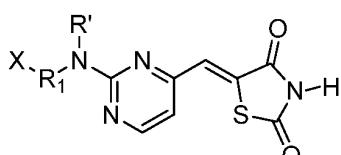
[0233] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0234] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0235] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 메틸이다.

[0236] 일 구현예에서,  $R_8$ 은 H이다.

[0237] 본 발명의 일 측면은 식 2의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



2

[0238]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0240] X는  $-N(R_7)_2$ ,  $-N(R_7)(R_2)$ , 또는  $-N(H)-R_3-R_4\circ$ 이고;

[0241] R'는 H, 메틸,  $(C_2-C_4)$ 알킬, 또는 벤질이고;

[0242]  $R_1$ 은 1,4-사이클로헥산디일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0243]  $R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0244]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0245]  $R_4$ 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 둘 중 하나는 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 할라이드, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체 자체는 퍼플루오로알킬 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환되고;

[0246]  $R_7$ 은 H,  $-C(=NR)R$ ,  $-(C(R)_2)_nR$ , 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헤테로아릴 (비제한적으로 퍼리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있거나,

[0247] 2개의  $R_7$  및 이들이 함께 결합된 질소가 고리에 하나의 부가적 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 질소-함유 헤테로시클릴을 나타내고, 여기서 상기 부가적 헤테로원자는  $-O-$ ,  $-N(R)-$ , 및  $-S-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0248]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질,  $t$ -부틸, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0249] R은 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;

[0250] n은 1, 2 또는 3이다.

[0251] 일 구현예에서, R'는 H이다.

[0252] 일 구현예에서, R'는 메틸이다.

[0253] 일 구현예에서, R'는  $(C_2-C_4)$ 알킬이다.

[0254] 일 구현예에서, R'는 벤질이다.

[0255] 일 구현예에서,  $R_1$ 은 1,4-사이클로헥산디일이다.

[0256] 일 구현예에서,  $R_1$ 은 1,4-페닐렌이다.

[0257] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 페닐, 퍼리딜, 나프틸, 쿠놀리닐, 퓨라닐, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0258] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 페닐이고, 치환체는 플루오라이드, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0259] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 퍼리딜이고, 치환체는 할라이드, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 및 헤테로아릴은 퍼플루오로알킬 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환된다.

[0260] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 퍼리딜이고, 상기 치환체는 플루오라이드, 푸릴, 티에닐, 트리플루오르메틸페닐, 트리플루오로메틸티에닐, 및 1,3 벤조디옥소졸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

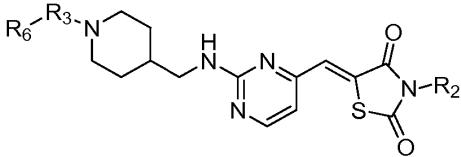
[0261] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 나프틸이고, 상기 치환체는 플루오라이드이다.

[0262] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 퀴놀리닐이고, 상기 치환체는 메틸이다.

[0263] 일 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서  $X$ 는  $-N(R_7)_2$ , 및  $-N(R_7)_2$ 는 를 나타낸다.

[0264] 일 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물의 어느 하나에 관한 것이고, 여기서  $R_3$ 은  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 및  $-C(=NH)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0265] 또 하나의 구현예는 식 3의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:


  
**3**

[0266]

[0267] 여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0268]  $R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0269]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0270] R은 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;

[0271] n은 1, 2 또는 3이고;

[0272]  $R_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헥테로아릴, 알킬헥테로알킬, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이를 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 폐닐 포함), 헥테로아릴 (비제한적으로 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0273]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질,  $t$ -부틸, 아릴, 또는 헥테로아릴이다.

[0274] 일 구현예에서,  $R_2$ 는 H이다.

[0275] 일 구현예에서,  $R_2$ 는  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 이다.

[0276] 일 구현예에서,  $R_3$ 는  $-CH_2-$ 이다.

[0277] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 알킬, 아릴, 및 헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0278] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 폐닐, 바이페닐, 피리딜, 피리미딜, 나프틸, 퀴놀리닐, 퓨라닐, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0279] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 폐닐이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헥테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0280] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 폐닐이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택

되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0281] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리딜이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤�테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0282] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리딜이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0283] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리미딜이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤�테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0284] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 피리미딜이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0285] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 나프틸이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤�테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0286] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 나프틸이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0287] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 나프틸이고; 상기 치환체는 플루오라이드이다.

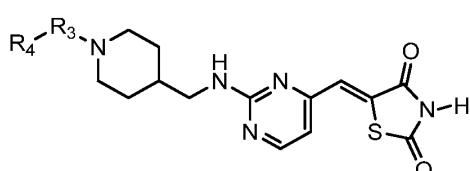
[0288] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 또는 헤�테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0289] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 폐닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오라이드, 클로라이드, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 폐닐, 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 또는 티에닐 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 및 디옥소라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0290] 일 구현예에서,  $R_6$ 은 퀴놀리닐이고; 상기 치환체는 메틸이다.

[0291] 일 구현예에서,  $R_8$ 은 H이다.

[0292] 또 하나의 구현예는 식 4의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



4

[0293]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0295]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0296]  $R$ 은 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;

[0297] n은 1, 2 또는 3이고;

[0298]  $R_4$ 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 둘 중 하나는 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 할라이드, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체 자체는 퍼플루오로알킬 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환된다.

[0299] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 폐닐, 퍼리딜, 나프틸, 퀴놀리닐, 퓨라닐, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0300] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 폐닐이고, 치환체는 플루오라이드, 푸릴, 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0301] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 퍼리딜이고, 치환체는 할라이드, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 아릴 및 헤테로아릴은 퍼플루오로알킬 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환된다.

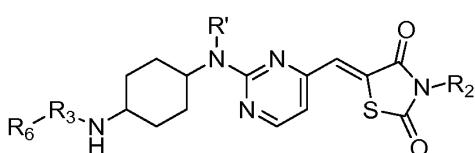
[0302] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 퍼리딜이고, 상기 치환체는 플루오라이드, 푸릴, 티에닐, 트리플루오르메틸페닐, 트리플루오로메틸티에닐, 및 1,3 벤조디옥소졸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0303] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 나프틸이고, 상기 치환체는 플루오라이드이다.

[0304] 일 구현예에서,  $R_4$ 는 퀴놀리닐이고, 상기 치환체는 메틸이다.

[0305] 일 구현예에서,  $R_3$ 은  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 및  $-C(=NH)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0306] 또 하나의 구현예는 식 5의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



5

[0307] 여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0308]  $R'$ 는 H, 메틸,  $(C_2-C_4)$ 알킬, 또는 벤질이고;

[0309]  $R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0310]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0311]  $R$ 은 H 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;

[0312] n은 1, 2 또는 3이고;

[0313]  $R_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 폐닐 포함), 헤테로아릴 (비제한적으로 퍼리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오르메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥솔란으로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0315]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질, *t*-부틸, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

[0316] 일 구현예에서,  $R'$ 는 H이다.

[0317] 일 구현예에서,  $R'$ 는 메틸이다.

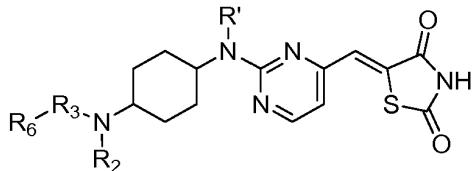
[0318] 일 구현예에서,  $R'$ 는 ( $C_2-C_4$ )알킬이다.

[0319] 일 구현예에서,  $R'$ 는 벤질이다.

[0320] 일 구현예에서,  $R_2$ 는 H이다.

[0321] 일 구현예에서,  $R_2$ 는  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 이다.

[0322] 또 하나의 구현예는 식 6의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



**6**

[0323]

여기서 독립적으로 각 경우에 대해

[0324]  $R'$ 는 H, 메틸, ( $C_2-C_4$ )알킬, 또는 벤질이고;

[0325]  $R_2$ 는 H,  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ ,  $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ , 또는  $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$ 이고;

[0326]  $R_3$ 은  $-C(=NR)-$  또는  $-(C(R)_2)_n-$ 이고;

[0327]  $R$ 은 H 또는 ( $C_1-C_4$ )알킬이고;

[0328] n은 1, 2 또는 3이고;

[0329]  $R_6$ 은 알킬, 알킬아릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 선택적으로 단일 또는 이중-치환되고, 상기 치환체는, 존재한다면, 알킬, 알킬아릴, 아랄킬 (비제한적으로 벤질 포함), 아릴 (비제한적으로 페닐 포함), 헤테로아릴 (비제한적으로 피리딜, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티오닐 포함), 알콕시 (비제한적으로 메톡시 포함), 하이드록시, 퍼플루오로알킬 (비제한적으로 트리플루오로메틸 포함), 트리플루오로메톡시, 및 할라이드 (비제한적으로 플루오라이드 및 클로라이드 포함)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 알킬, 할라이드, 알콕시, 퍼플루오로알킬, 또는 디옥소라닐로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0330]  $R_8$ 은 H, 알킬, 벤질, *t*-부틸, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

[0331] 일 구현예에서,  $R'$ 는 H이다.

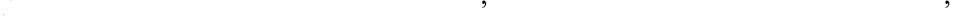
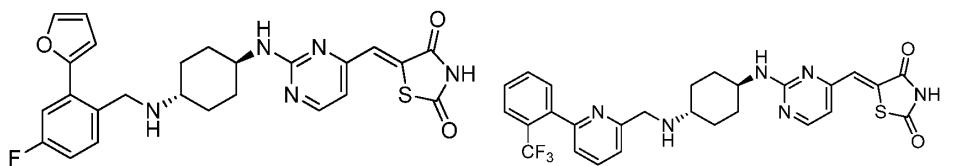
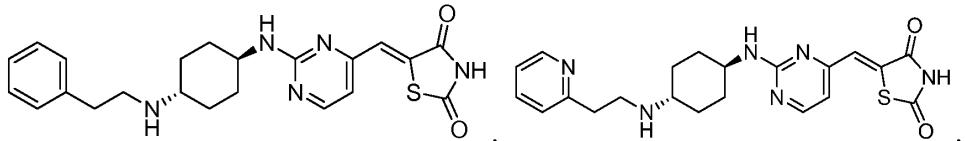
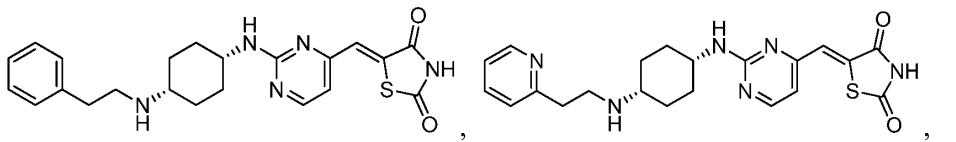
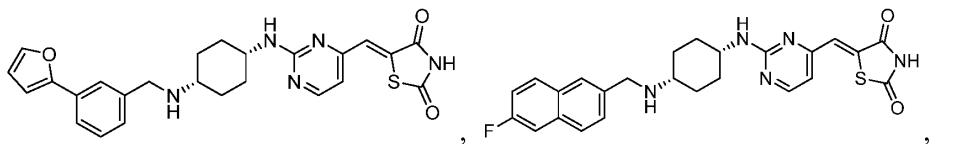
[0332] 일 구현예에서,  $R'$ 는 메틸이다.

[0333] 일 구현예에서,  $R'$ 는 ( $C_2-C_4$ )알킬이다.

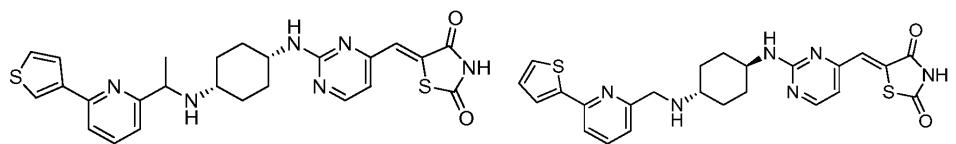
[0334] 일 구현예에서,  $R'$ 는 벤질이다.

[0335] 일 구현예에서,  $R'$ 는 벤질이다.

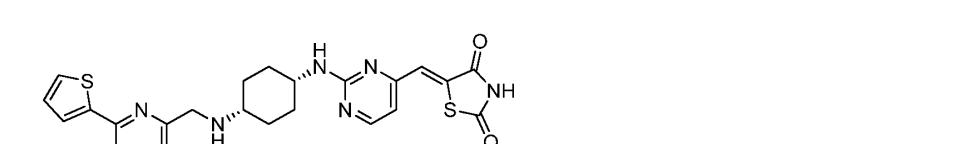
[0336] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0337]



[0338]

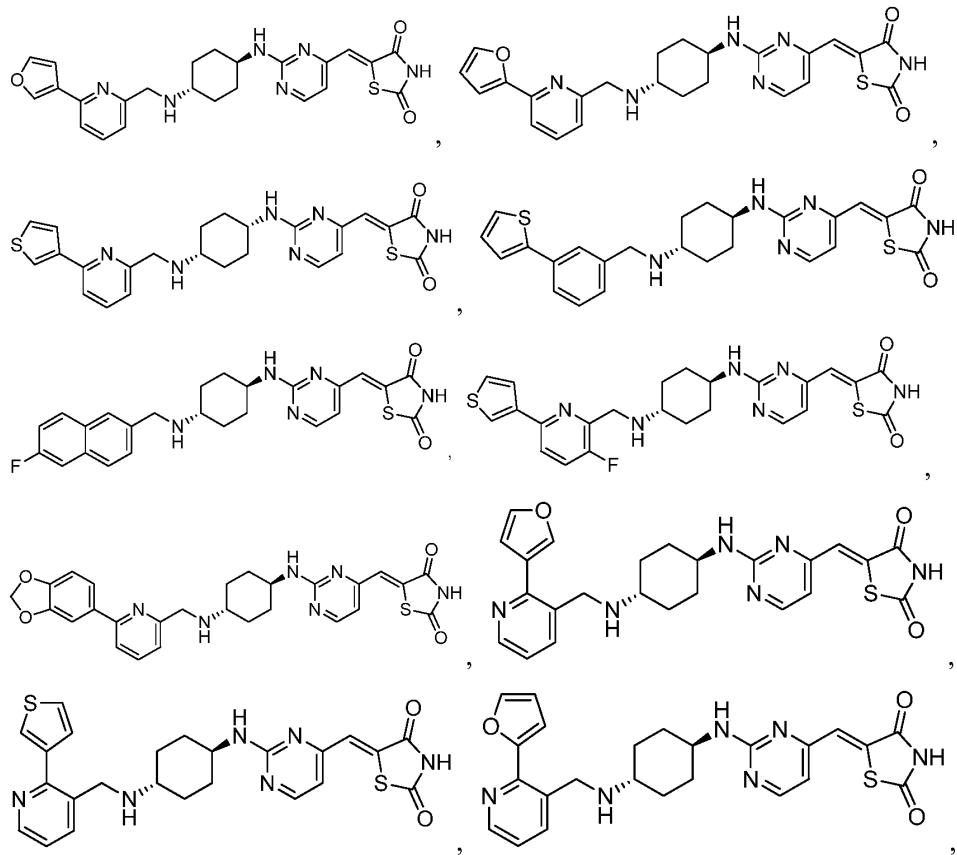


[0339]

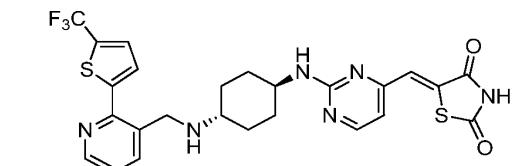


및

[0340] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



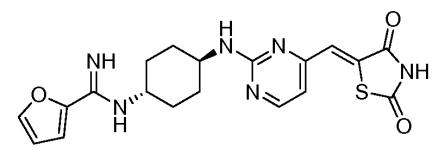
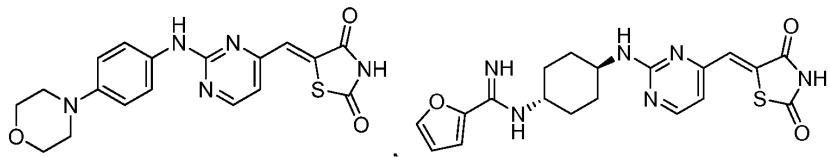
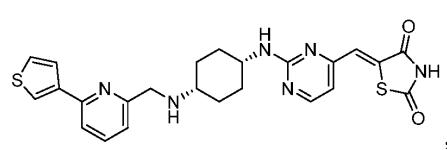
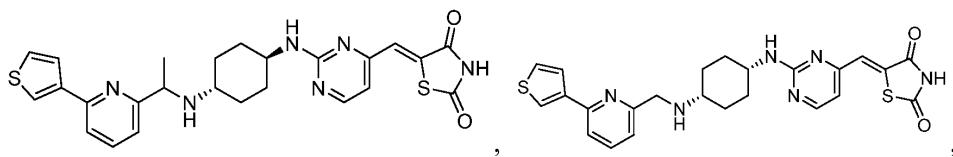
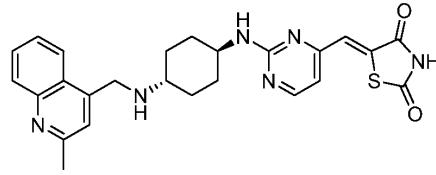
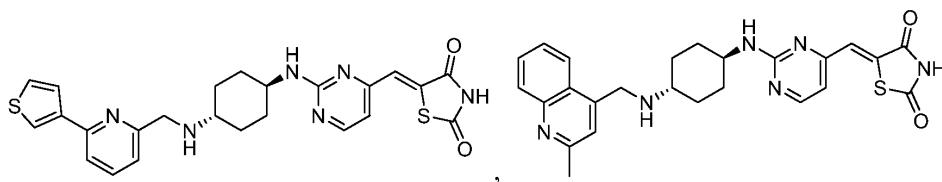
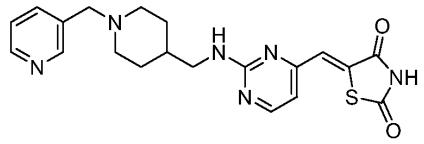
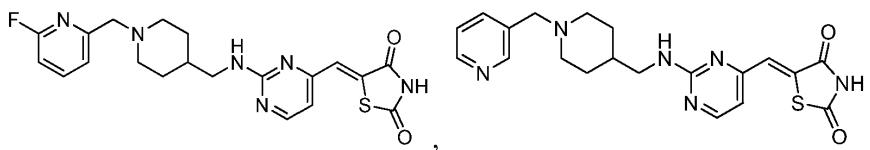
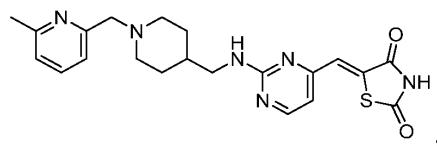
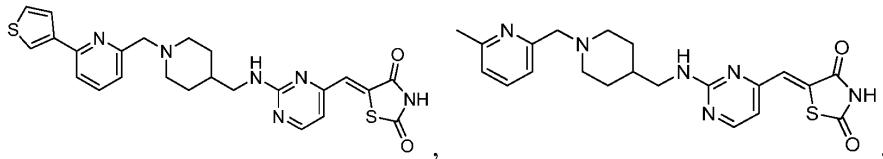
[0341]



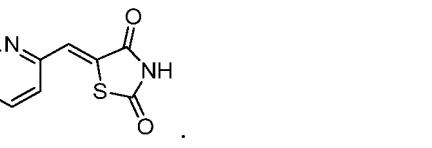
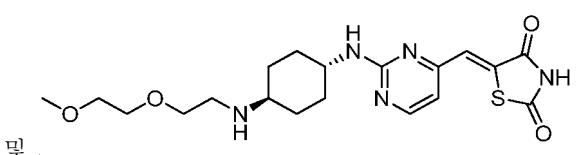
[0342]



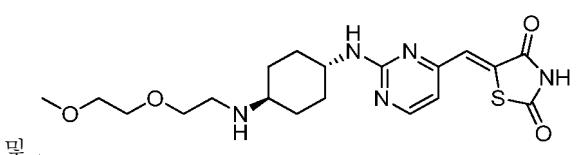
[0343] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



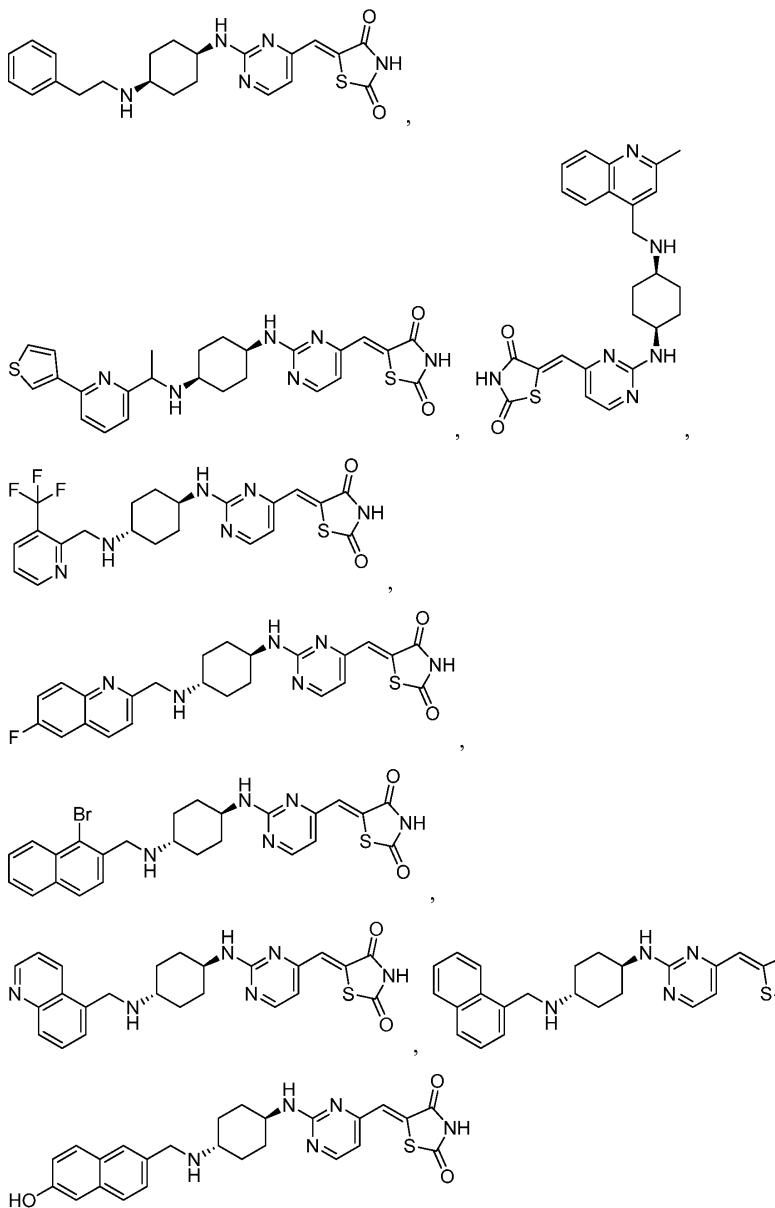
[0344]



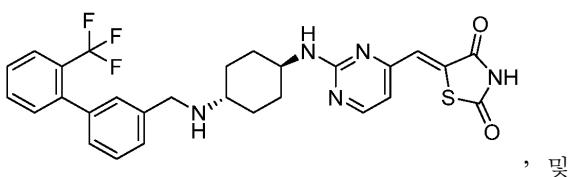
[0345]



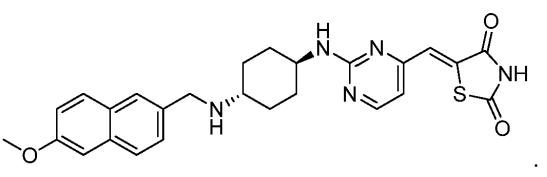
[0346] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0347]

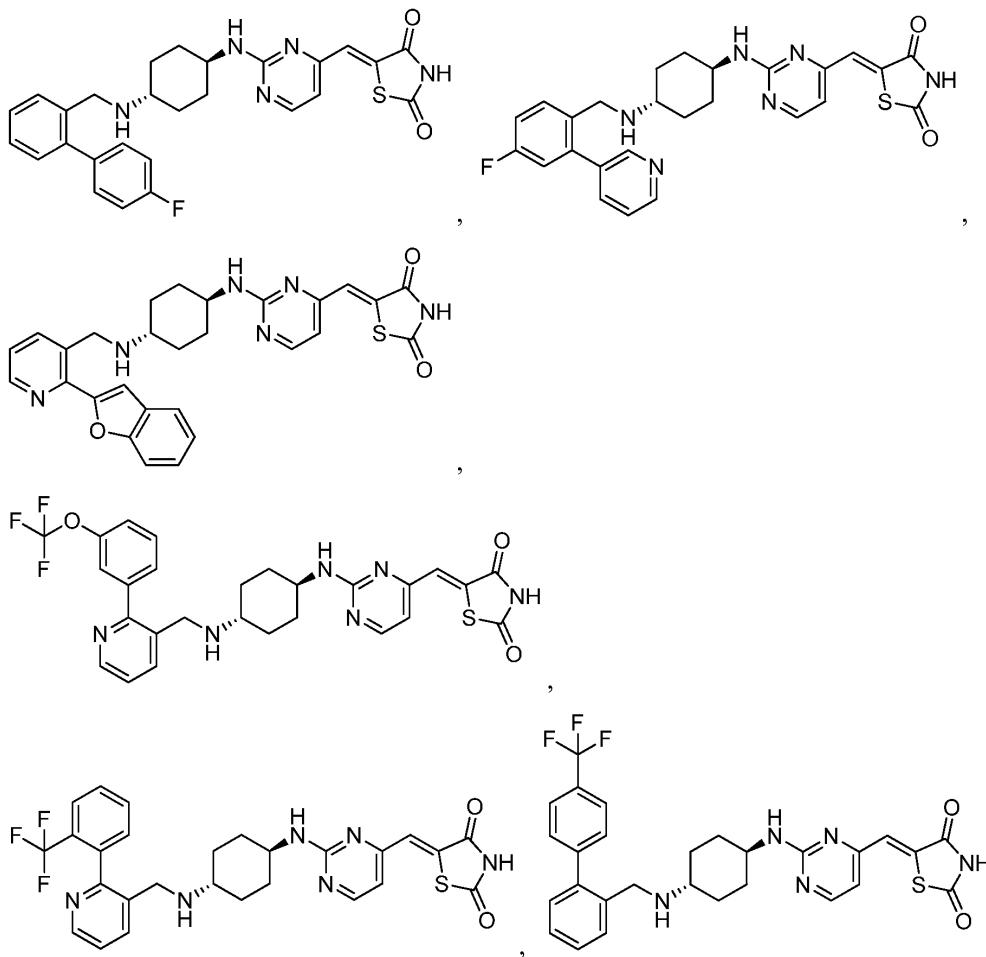


[0348]

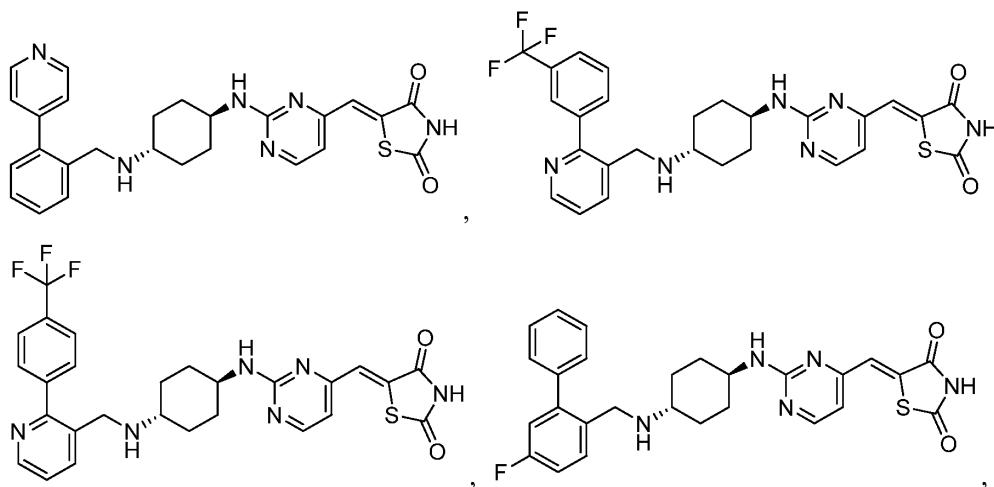


[0349]

[0350] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0351]

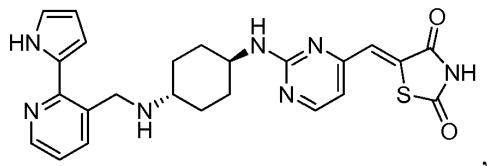
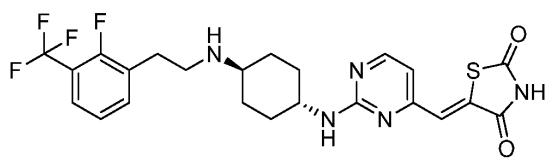
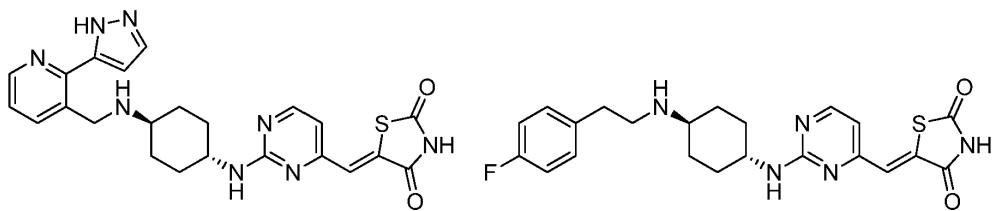
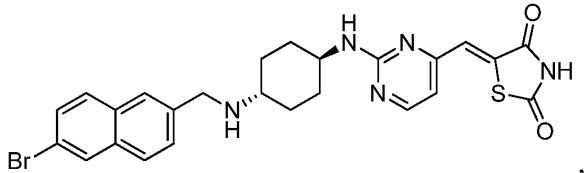
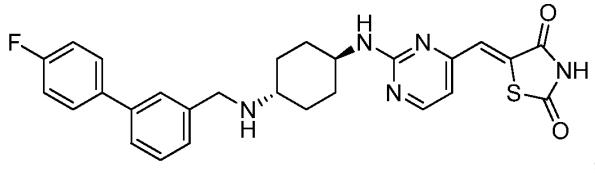
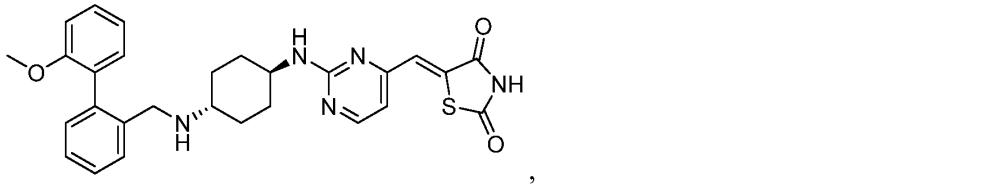
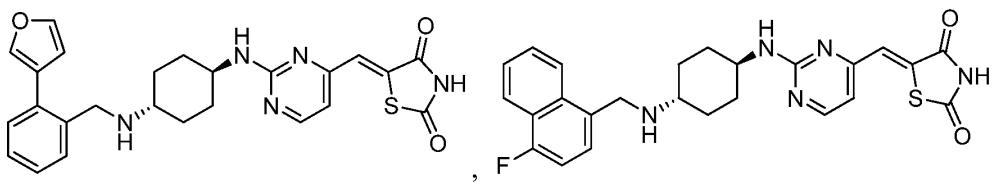


[0352]

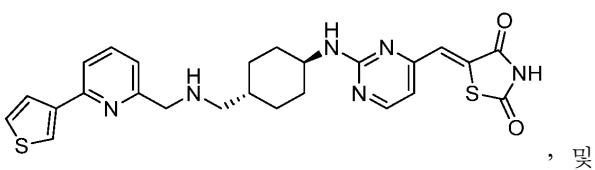


[0353]

[0354] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0356]

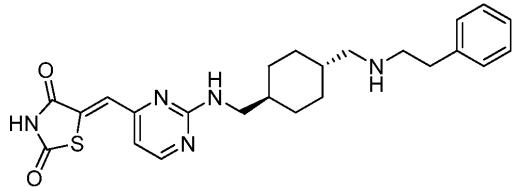


[0357]

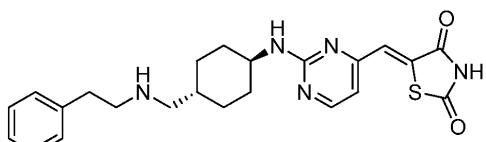


[0358]

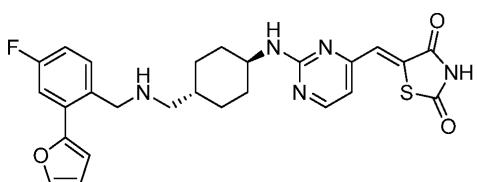
[0359] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



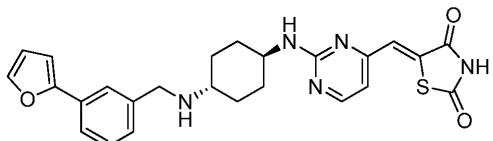
,



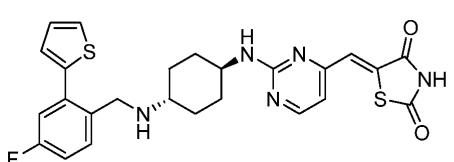
,



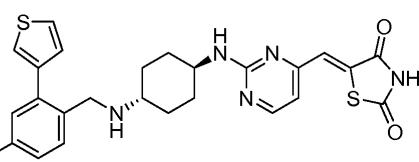
,



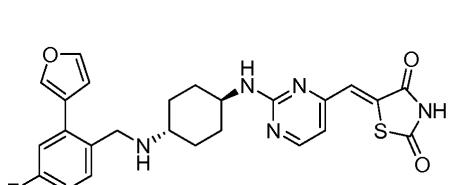
,



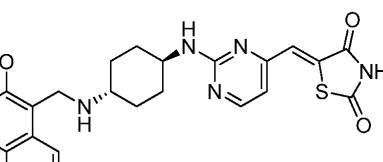
,



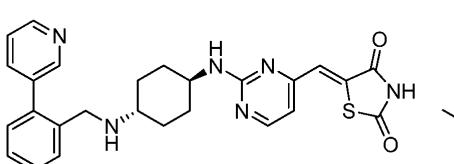
,



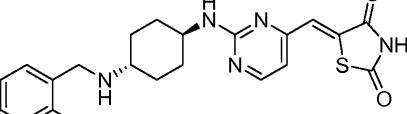
,



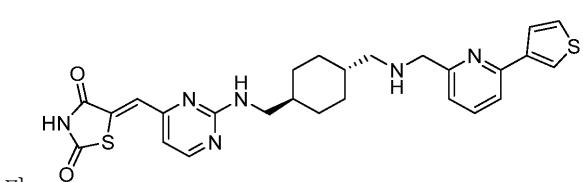
,



,



,



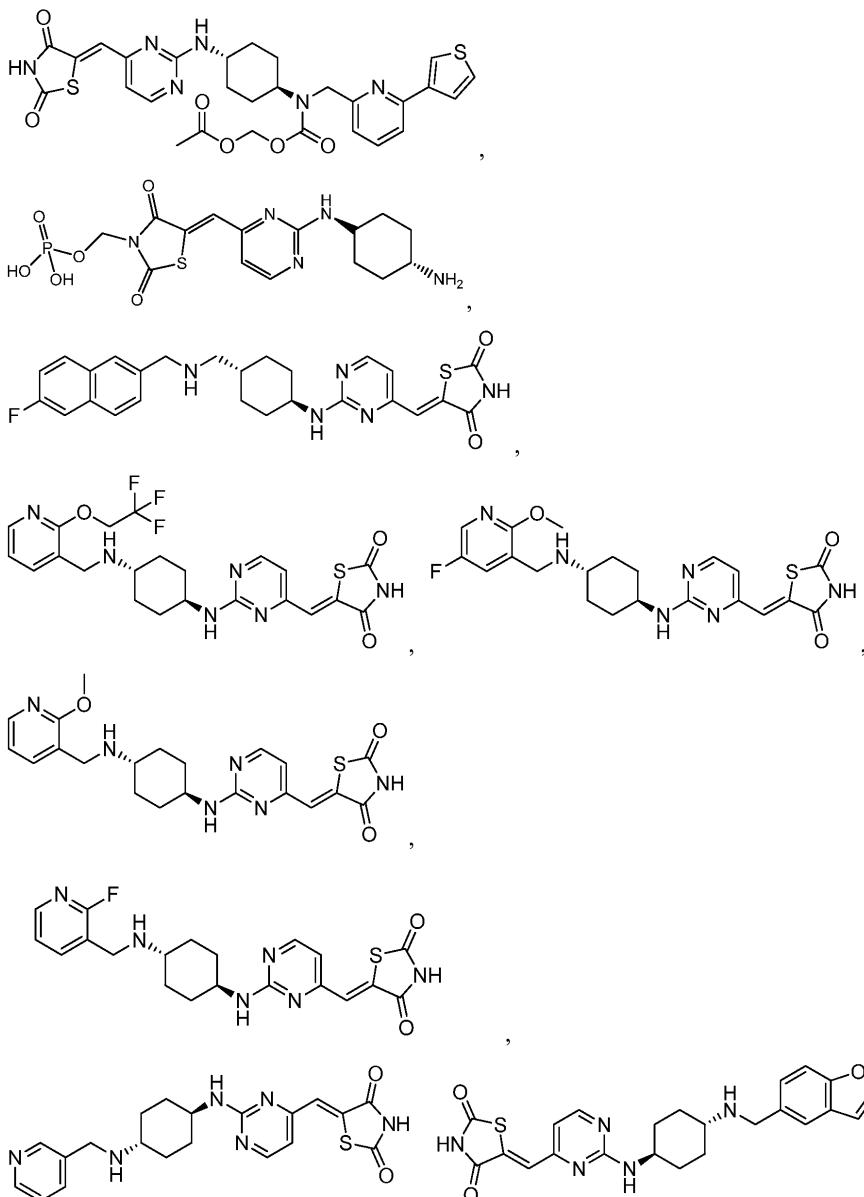
,

및

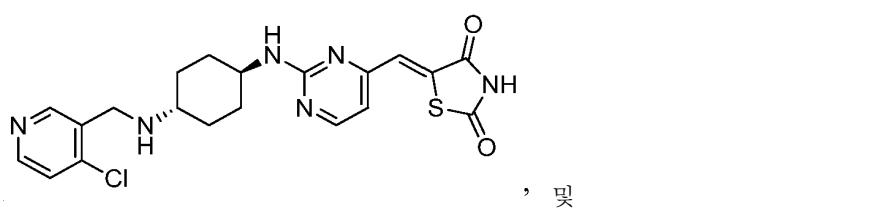
[0361]

[0362]

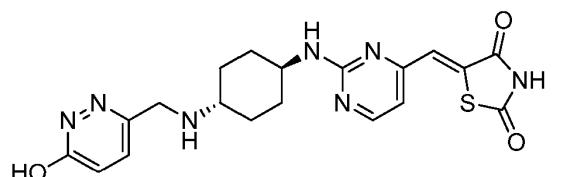
[0363] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



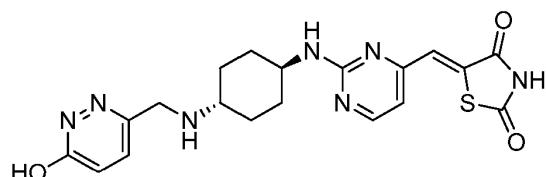
[0364]



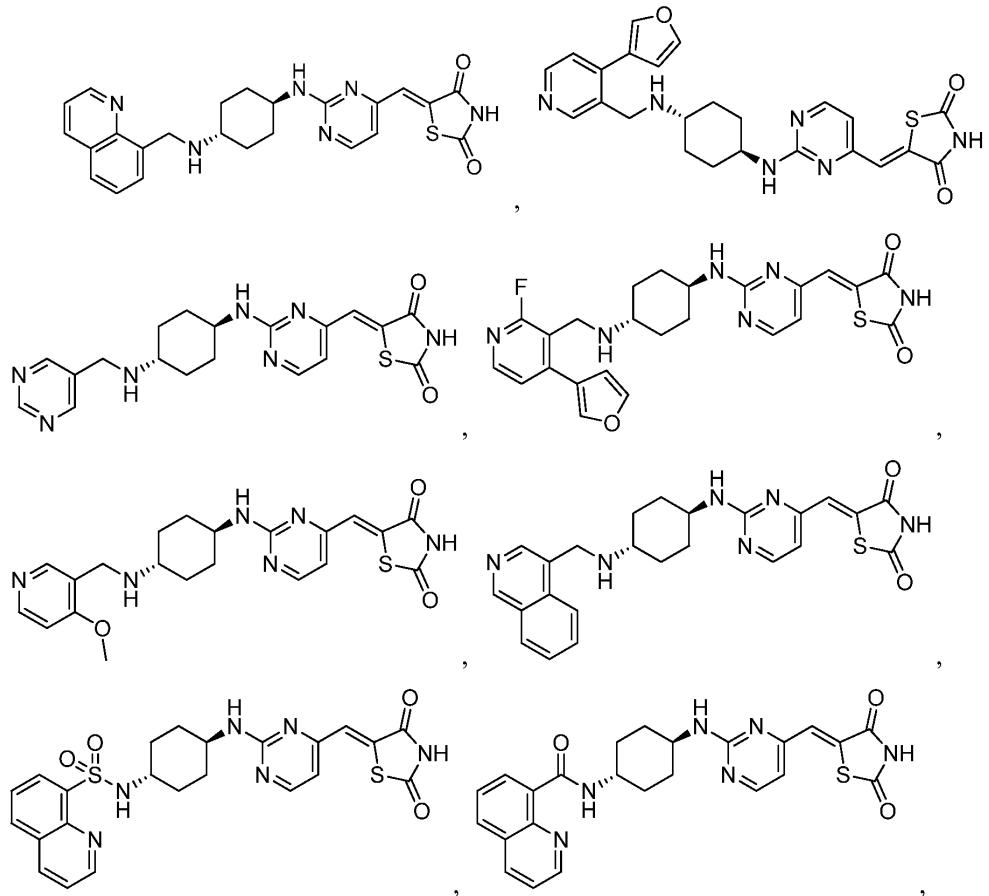
[0365]



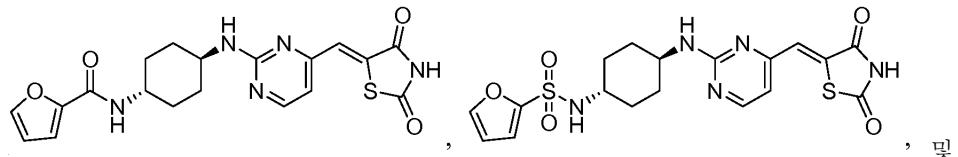
[0366]



[0367] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



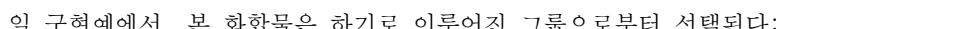
[0368]



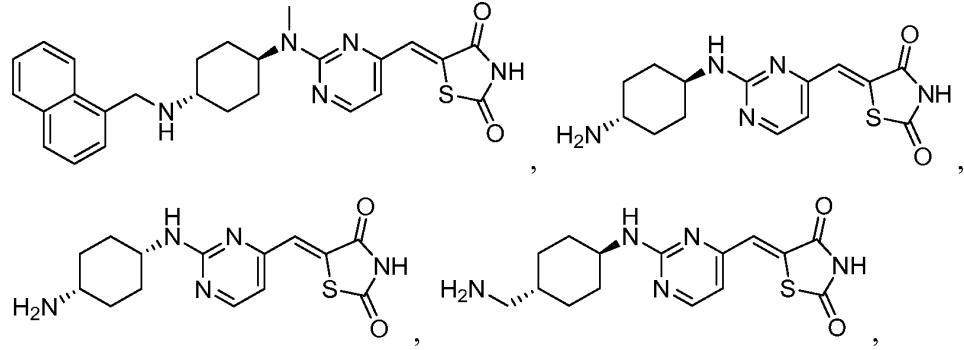
[0369]



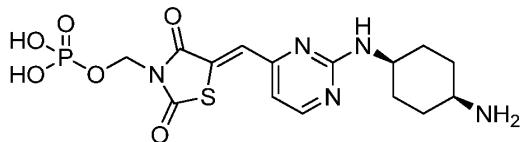
[0370]



[0371] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

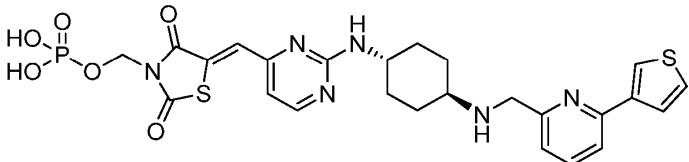


[0372]



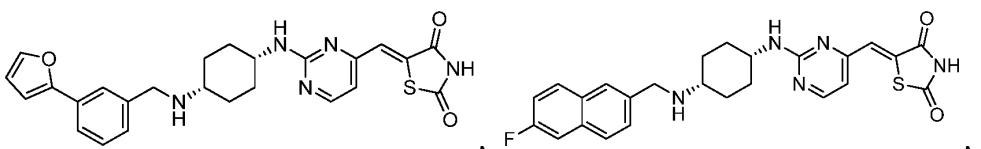
[0373]

, 및

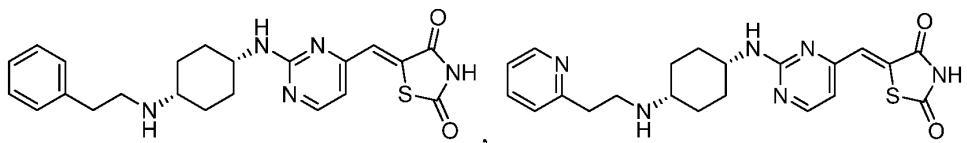


[0374]

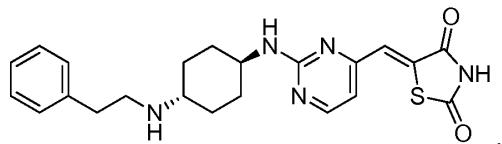
[0375] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



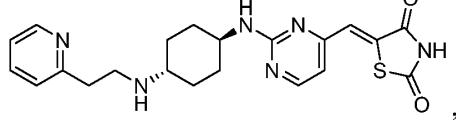
, ,



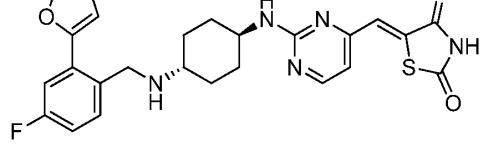
, ,



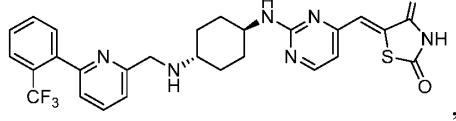
, ,



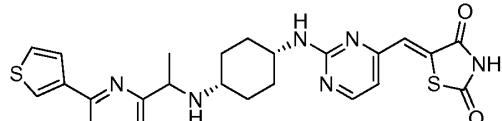
, ,



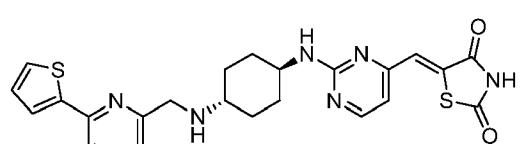
, ,



, ,



, 및

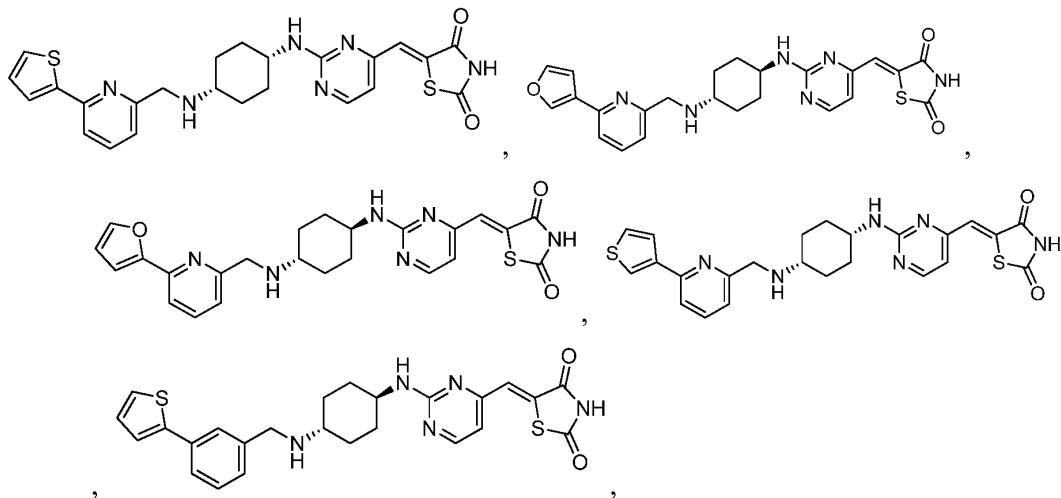


, .

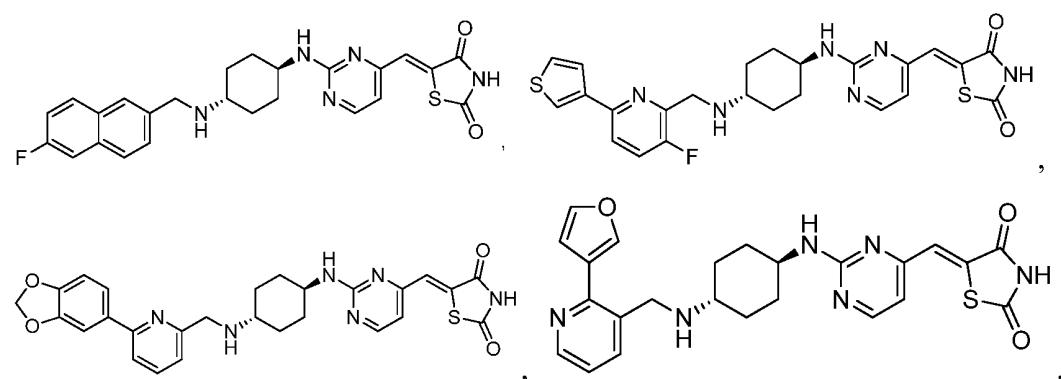
[0377]

[0378]

[0379] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



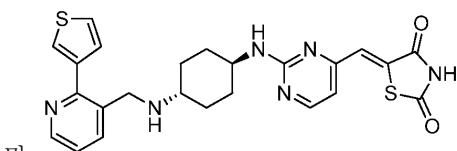
[0380]



[0381]

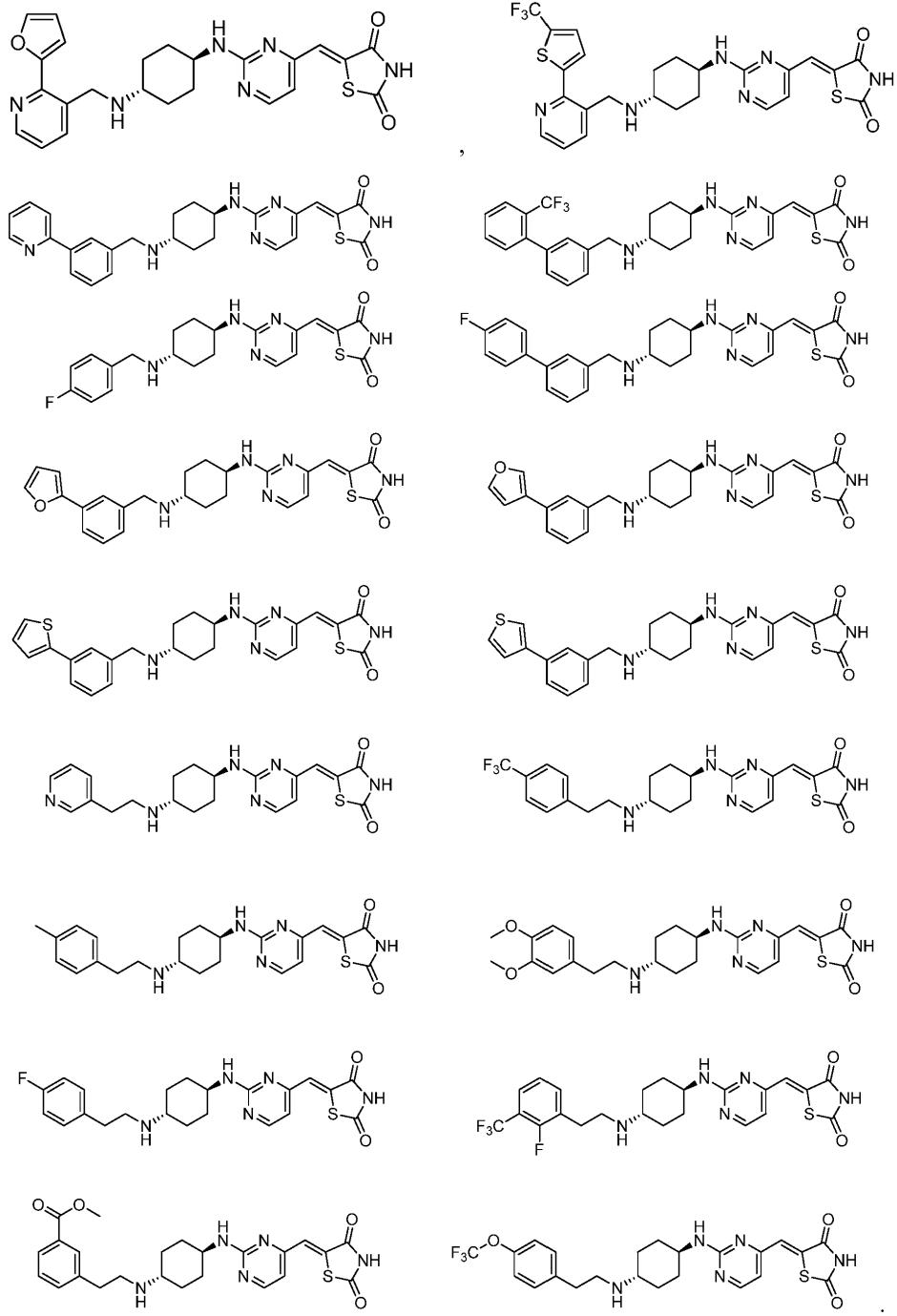


[0382]



및

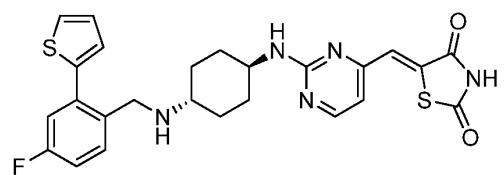
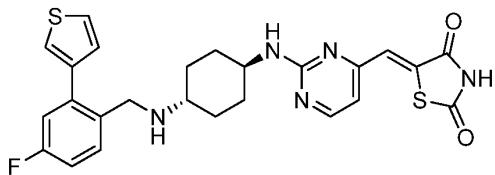
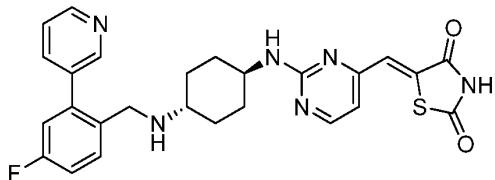
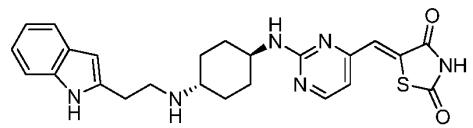
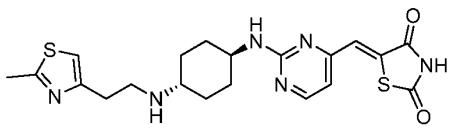
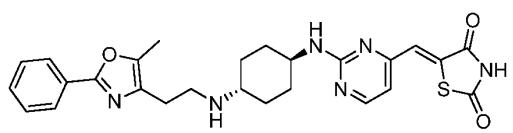
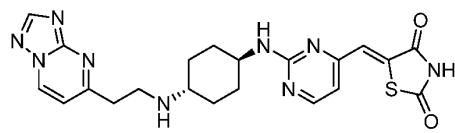
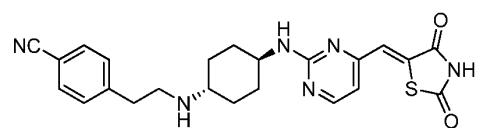
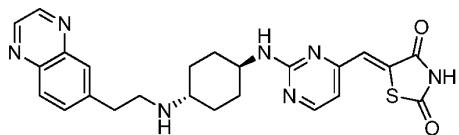
[0383] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0384]

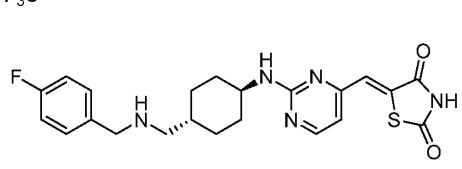
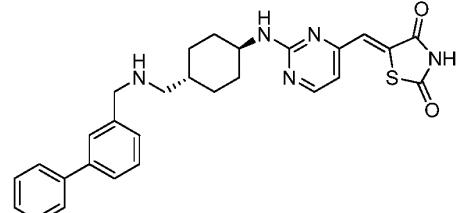
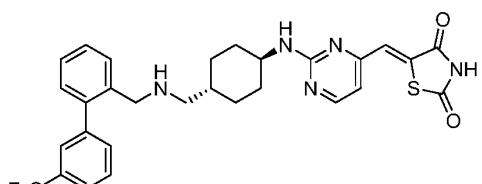
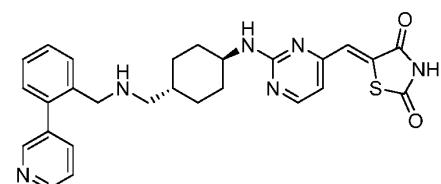
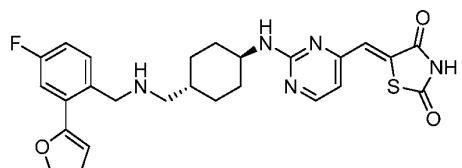
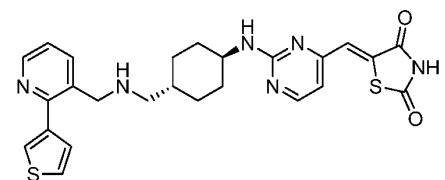
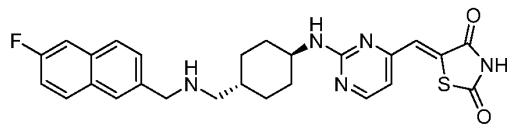
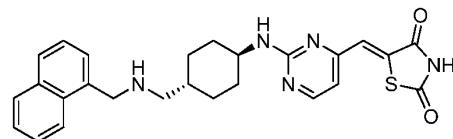
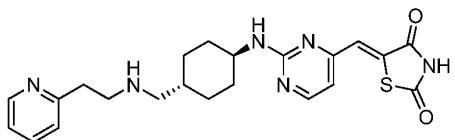
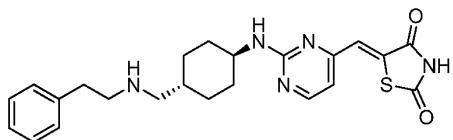
[0385]

일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



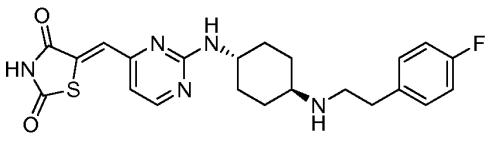
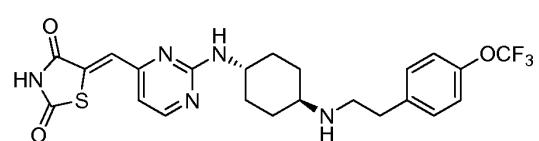
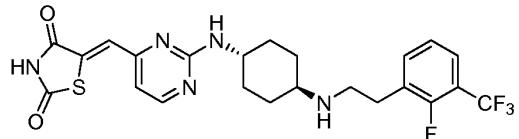
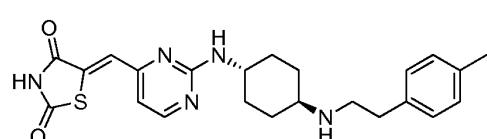
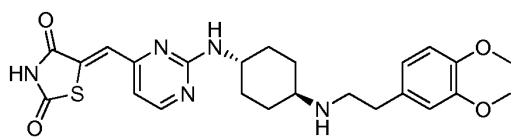
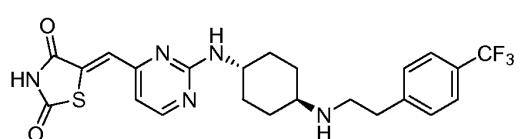
[0386]

[0387] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



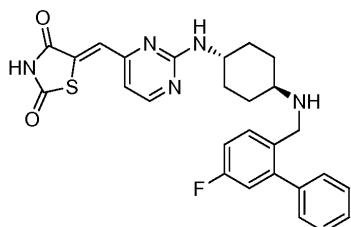
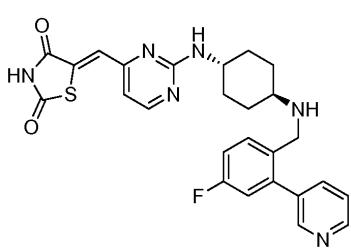
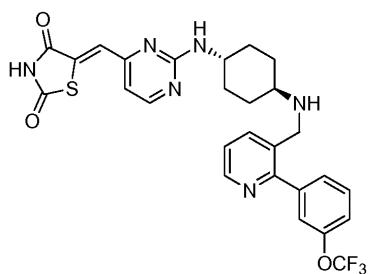
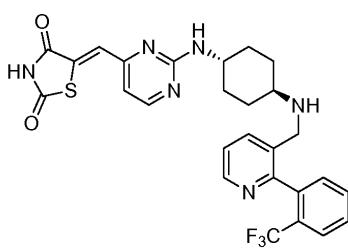
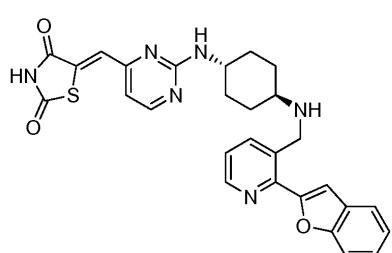
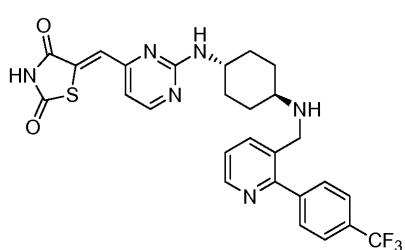
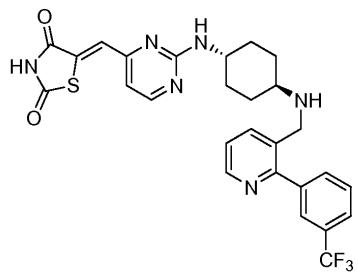
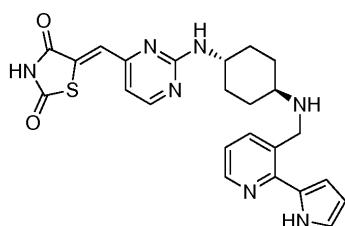
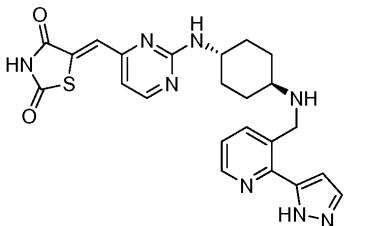
[0388]

[0389] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0390]

[0391] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0392]

[0393] 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 *E*-기하 이성질체, *Z*-기하 이성질체, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다.

예를 들면, 일 구현예에서, 상기 언급된 구조 중 는 특정한 화합물의 *E*-이성질체를 나타낸다. 또 하나의 구현예에서, 는 특정한 화합물의 *Z*-이성질체를 나타낸다. 또 하나의 구현예에서, 는 특정한 화합물의 *E* 및 *Z* 이성질체의 혼합물을 나타낸다.

[0394]

일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 CK1, CK1γ1, CK1γ2, 또는 CK1γ3의 억제제이다.

[0395]

일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 CK2의 억제제이다.

[0396]

일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 Wnt 경로의 억제제이다.

[0397]

일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 JAK/STAT 경로의 억제제이다.

[0398] 일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 mTOR 경로의 억제제이다.

[0399] 일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 AKT 경로의 억제제이다.

[0400] 일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 Pgp 분해 및/또는 약물 유출의 매개체이다.

[0401] 일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 TGF  $\beta$  경로의 억제제이다.

[0402] 일부 구현예에서, 본 화합물은 CK1, CK1  $\gamma$  1, CK1  $\gamma$  2, 또는 CK1  $\gamma$  3에 대해 약 5000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0403] 일부 구현예에서, 본 화합물은 CK1, CK1  $\gamma$  1, CK1  $\gamma$  2, 또는 CK1  $\gamma$  3에 대해 약 1000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0404] 일부 구현예에서, 본 화합물은 CK1, CK1  $\gamma$  1, CK1  $\gamma$  2, 또는 CK1  $\gamma$  3에 대해 약 500 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0405] 일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 CK2의 억제제이다.

[0406] 일 구현예에서, 본 화합물은 CK2에 대해 약 5000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0407] 일 구현예에서, 본 화합물은 CK2에 대해 약 1000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0408] 일 구현예에서, 본 화합물은 CK2에 대해 약 500 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0409] 일 구현예에서, 상기 언급된 화합물의 어느 하나는 PIM1, PIM2, 또는 PIM3의 억제제이다.

[0410] 일 구현예에서, 본 화합물은 PIM1, PIM2 또는 PIM3에 대해 약 5000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0411] 일 구현예에서, 본 화합물은 PIM1, PIM2 또는 PIM3에 대해 약 1000 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0412] 일 구현예에서, 본 화합물은 PIM1, PIM2 또는 PIM3에 대해 약 500 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[0413] 또한, 화학적으로 보호된 형태에서 활성 화합물을 제조, 정체, 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "화학적으로 보호된 형태"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 반응성 작용 그룹이 바람직하지 않은 화학적 반응으로부터 보호된 화합물에 속한다 (즉, 그 그룹은 보호 그룹에 의해 변형되었다).

[0414] 반응성 작용기를 보호함으로써, 보호된 기를 침범하지 않으면서 다른 비보호된 반응성 작용기를 포함하는 반응이 수행될 수 있다; 보호 기는 일반적으로 후속 단계에서 분자 잔기를 실질적으로 침범하지 않으면서 제거될 수 있다. 예를 들면, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1991)] 및 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]을 참고한다.

[0415] 예를 들면, 하이드록시 기는 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R)로서, 예를 들면, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈 하이드릴(디페닐메틸) 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc)로서 보호될 수 있다.

[0416] 예를 들면, 알데하이드 또는 케톤 기는 각각 아세탈 또는 케탈로서 보호될 수 있고, 여기서 카보닐 기(C(=O))는, 예를 들면 1차 알콜과의 반응에 의해 디에테르(C(OR)<sub>2</sub>)로 전환된다. 알데하이드 또는 케톤 기는 산의 존재하에서 과량의 물을 사용하는 가수분해에 의해 용이하게 재생된다.

[0417] 예를 들면, 아민 기는, 예를 들면 아미드(-NRC(=O)R) 또는 우레탄(-NRC(=O)OR)으로서, 예를 들면 메틸 아미드(-NHC(=O)CH<sub>3</sub>); 벤질옥시 아미드(-NHC(=O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; -NHCbz)로서; t-부톡시 아미드(-NHC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHBoc)로서; 2-바이페닐-2-프로포시 아미드(-NHC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)로서, 9-플루오레닐메톡시 아미드(-NHFmoc)로서, 6-니트로베라트릴옥시 아미드(-NHNvoc)로서, 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드(-NHTeoc)로서, 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드(-NHTroc)로서, 알릴옥시 아미드(-NHA1loc)로서, 2-(페닐설포닐)에틸옥시 아미드(-NHPsec)로서; 또는 적당한 경우(예를 들면, 사이클릭 아민), 니트록사이드 라디칼로서 보호될 수 있다.

[0418] 예를 들면, 카복실산 기는 에스테르 또는 아미드로서, 예를 들면 벤질 에스테르; t-부틸 에스테르; 메틸 에스테르; 또는 메틸 아미드로서 보호될 수 있다.

[0419] 예를 들면, 티올 기는 티오에테르(-SR)로서, 예를 들면 벤질 티오에테르; 또는 아세트아미도메틸 에테르(-

SCH2NHC(=O)CH3로서 보호될 수 있다.

[0420] 예시적인 약제학적 조성물

본 발명의 하나 이상의 화합물은 본원에 기재된 질환 또는 병태를 치료하거나 경감하기 위한 투여량으로 이들이 적당한 담체 또는 부형제(들)와 혼합되는 경우 약제학적 조성물로 또는 그 자체로 포유동물에게 투여될 수 있다. 또한, 이들 화합물의 혼합물은 단순한 혼합물로서 또는 제형된 적당한 약제학적 조성물로 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 한 측면은 치료 효과량의 화학식 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체 또는 입체이성질체; 및 약제학적으로 허용가능한 헤석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0422] 본원의 화합물의 제형 및 투여 기법은 당해분야의 숙련가에게 널리 알려진 문헌, 예를 들면 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition]에서 찾을 수 있다.

[0423] 적당한 투여 경로는, 예를 들면 경구, 점안, 직장, 점막통과, 국소 또는 장 투여; 근육내, 피하, 수질내 주사뿐만 아니라 척추강내, 직접적인 뇌실내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사를 비롯한 비경구 전달을 포함할 수 있다.

[0424] 대안적으로, 예를 들면 종종 데포(depot) 또는 서방성 제형에서 화합물을 직접적으로 부종 부위로 주사함으로써, 전신 방식보다 오히려 국소로 화합물을 투여할 수 있다.

[0425] 더 나아가, 표적화된 약물 전달 시스템에서, 예를 들면 내피-세포 특이적 항체로 코팅된 리포좀에서 화합물을 투여할 수 있다.

[0426] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 애밀전화, 캡슐화, 트랩핑화 또는 동결건조 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0427] 따라서, 본 발명에 따라 사용되는 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 담체를 사용하는 종래의 방식으로 제형될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다.

[0428] 주사의 경우, 본 발명의 작용제는 수용액에서, 바람직하게는 생리적으로 적합한 완충액, 예컨대 한크(Hank) 용액, 링거 용액 또는 생리적 염수 완충액에서 제형될 수 있다. 점막통과 투여의 경우, 침투제는 침투될 장벽에 적절한 제형에서 사용된다. 그러한 침투제는 일반적으로 당해분야에 공지되어 있다.

[0429] 경구 투여의 경우, 화합물은 활성 화합물을 당해분야에 널리 알려진 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합함으로써 용이하게 제형될 수 있다. 그러한 담체는 치료받을 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로서 본 발명의 화합물을 제형될 수 있게 한다. 경구용 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로 수득한 혼합물을 연삭하고, 과립 혼합물을 가공하고, 바람직한 경우, 적당한 보조제를 첨가한 후 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적당한 부형제는 충전제, 예컨대 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당; 셀룰로오스 제제, 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가간쓰검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐파리돈(PVP)을 포함한다. 바람직한 경우, 봉해제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐 파리돈, 아가 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다.

[0430] 당의정 코어는 적당한 코팅과 함께 제공된다. 이를 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 선택적으로 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 파리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소는 식별을 위해 또는 상이한 활성 화합물 투여량의 조합을 특징지우기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0431] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 충전제, 예컨대 락토오스, 결합제, 예컨대 전분 및/또는 윤활유, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 선택적으로, 안정제와 혼합되어 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적당한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 용해되거나 혼탁될 수 있다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다.

[0432] 구강 투여의 경우, 조성물은 종래의 방식으로 제형된 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.

[0433] 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 적당한 추진제, 예를 들면 디클로로디플루오로메

탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적당한 기체를 사용하면서, 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 표출 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우, 복용 단위는 벨브를 제공함으로써 결정되어 계량된 양을 전달할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용되는, 예를 들면 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 믹스 및 락토오스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스를 함유하도록 제형될 수 있다.

[0434] 화합물은 주사, 예를 들면 볼리스 주사 또는 연속적 주입에 의해 비경구 투여용으로 제형될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 복용 형태, 예를 들면 앰풀 또는 다중-용량 용기로 존재할 수 있다. 조성물은 상기 형태를 오일성 또는 수성 비히클 중 혼탁액, 용액 또는 에멀젼으로서 취할 수 있고, 혼탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형제를 함유할 수 있다.

[0435] 비경구 투여용 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 혼탁액은 적절한 오일성 주사 혼탁액으로서 제조될 수 있다. 적당한 친지질성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 혼탁액은 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 허용하는 안정제 또는 작용제를 또한 함유할 수 있다.

[0436] 대안적으로, 활성 성분은 적당한 비히클, 예컨대 멸균 발열성 물질 제거 물과 함께 사용 전에 재구성을 위해 분말 형태로 있을 수 있다.

[0437] 또한, 화합물은, 예를 들면 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 체류 관장제와 같은 직장 조성물로 제형될 수 있다.

[0438] 상기 기재된 제형 외에도, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형될 수 있다. 상기 지효성 제형은 이식(예를 들면, 피하로 또는 근육내로 또는 근육내 주사에 의해)에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 적당한 폴리머 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일 중 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체(예를 들면, 난용성 염)로서 제형될 수 있다.

[0439] 대안적으로, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포좀 및 에멀젼은 소수성 약물을 위한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 디메틸실록사이드와 같은 특정 유기 용매가 또한 사용될 수 있다. 추가로, 화합물은 서방성 시스템, 예컨대 치료제를 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반-투과성 매트릭스를 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 서방성 물질이 확립되어 있고, 당해분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 서방성 캡슐은 그의 화학적 특성에 따라 최대 100 일에 걸쳐 몇 주 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료 시약의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가 전략이 사용될 수 있다.

[0440] 또한, 약제학적 조성물은 적당한 고체 또는 젤 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 그러한 담체 또는 부형제의 예는 비제한적으로 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리머, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0441] 예시적인 치료 방법

[0442] CK1 및 그의 하위유형, CK2의 활성, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로를 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, CK1(예를 들면, CK1 $\gamma$ ), CK2의 활성, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로를 조절함으로써 영향을 받을 수 있는 과정을 갖는 상태 및 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 전형적으로 치료 효과량의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0443] 또한, PIM, 예컨대 PIM1, PIM2 또는 PIM3의 활성, JAK/STAT 경로, AKT 경로, 및/또는 mTOR 경로, 및/또는 Pgp를 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, PIM의 활성, JAK/STAT 경로, AKT 경로, 및/또는 mTOR 경로, 및/또는 Pgp를 조절함으로써 영향을 받을 수 있는 과정을 갖는 상태 및 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 전형적으로 치료 효과량의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0444] 다양한 질환, 예컨대 암, 염증 및 염증성 질환(예를 들면, 골관절염 및 류마티스성 관절염) 및 신경학적 병태(예를 들면, 알츠하이머병) 및 신경퇴행은 CK1(예를 들면, CK1 $\gamma$ ), CK2, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로의 조절제를 투여하여 치료될 수 있다. 또한, 골다공증 및 골 형성을 포함하는 골-관련된 질환 및 상태는 CK1(예를 들면, CK1 $\gamma$ ), CK2, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로의 조절제를 투여하여 치료될 수 있다. 골 복원은 CK1(예를 들면,

CK1 $\gamma$ ), CK2, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로의 조절제를 투여하여 촉진될 수 있다. CK1(예를 들면, CK1 $\gamma$ ), CK2, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로의 조절제를 투여하여 치료될 수 있는 추가의 상태는 저혈당증, 대사 증후군 및 당뇨병을 포함한다. 또한, CK1(예를 들면, CK1 $\gamma$ ), CK2, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로의 조절제는 세포자멸사에 영향을 주는데 유용하다(예를 들면, 암 세포에서 세포자멸사의 속도를 증가시킴). 또한, CK1(예를 들면, CK1 $\gamma$ ), CK2, Wnt 경로 및/또는 TGF $\beta$  경로의 조절제는 비정상 배아 발생의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0445] 증가된 CK1 $\gamma$ 가 특정 암과 연관되는 것으로 밝혀졌다는 최소한의 사실에 기초하여, 대상체에서 암을 치료하는 방법은 CK1 $\gamma$ 를 억제하는 치료 효과량의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또한, PIM1, PIM2, PIM3, JAK/STAT 경로, AKT 경로, 및/또는 mTOR 경로는 특정 암과 연관되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, PIM1 및/또는 PIM2 및/또는 PIM3을 억제하는 치료 효과량의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 암 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0446] 또한, PIM1, PIM2 및 PIM3은 분해로부터 Pgp를 보호하는 것과 연관되며, 이는 약물 유출 및 약물 내성을 규제할 수 있다. 따라서, PIM1 및/또는 PIM2 및/또는 PIM3을 억제하는 치료 효과량의 화합물을 약물, 화합물 또는 물질에 대한 내성을 없애는 다른 약물, 화합물 또는 물질과 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 악성 종양의 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0447] 본원에서 기재된 화합물은 세포 증식을 조절하기 위해 일반적으로 사용될 수 있다. 따라서, 치료될 수 있는 질환은 과증식 질환, 예컨대 양성 세포 성장 및 악성 세포 성장을 포함한다.

[0448] 치료될 수 있는 예시적인 암은 백혈병, 예를 들면, 급성 림프 백혈병 및 골수성 백혈병, 및 암종, 예컨대 결직장 암종 및 간암종을 포함한다. 다른 암은 하기를 포함한다: 급성 림프모구 백혈병; 급성 골수성 백혈병; 부신피질 암종 부신피질 암종; AIDS-관련된 암; AIDS-관련된 림프종; 항문암; 별아교세포종, 소아기 소뇌; 별아교세포종, 소아기 뇌; 기저 세포 암종, 피부암 (비-흑색종)을 참조하라; 담관 암, 간외; 방광암; 골 암, 골육종/악성 섬유질 조직구종; 뇌간 신경아교종; 뇌종양; 뇌종양, 뇌간 신경아교종; 뇌종양, 소뇌 별아교세포종; 뇌종양, 뇌 별아교세포종/악성 신경아교종; 뇌종양, 뇌실막세포종; 뇌종양, 수모세포종; 뇌종양, 천막상 원시 신경외배엽 종양; 뇌종양, 시각적 경로 및 시상하부 신경아교종; 뇌종양; 유방암; 유방암 및 임신; 유방암; 유방암, 남성; 기관지 선종/카르시노이드; 버킷 림프종; 유암종; 유암종, 위장; 원발 미공지 암; 중추신경계 림프종, 일차; 소뇌 별아교세포종; 뇌 별아교세포종/악성 신경아교종; 자궁경부암; 소아기 암; 만성 림프구성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 만성 골수증식성 장애; 결장암; 결장직장암; 피부 T-세포 림프종, 균상식육종 및 세자리 (Sezary) 증후군을 참조하라; 자궁내막 암; 뇌실막세포종; 식도암; 종양의 유잉 패밀리; 두개의 생식세포 종양; 고환외 생식세포 종양; 간외 담관 암; 안암, 안구내 흑색종; 안암, 망막모세포종; 담낭암; 위 (위) 암; 위장 유암종; 생식세포 종양, 두개외; 생식세포 종양, 고환외; 생식세포 종양, 난소; 임신성 융모성 종양; 신경아교종; 신경아교종, 소아기 뇌간; 신경아교종, 소아기 뇌 별아교세포종; 신경아교종, 소아기 시각적 경로 및 시상하부; 모발 세포 백혈병; 두경부암; 혈액 (혈액) 암, 간세포 (간)암, 성인 (원발성); 간세포 (간)암, 소아기 (원발성); 호지킨 림프종; 임신 동안의 호지킨 림프종; 하인두 암; 시상하부 및 시각적 경로 신경아교종; 안구내 흑색종; 소도세포 암종 (내분비 체장); 카포시 육종; 신장 (신장 세포) 암; 신장암; 후두 암; 백혈병, 급성 림프모구; 백혈병, 급성 림프모구; 백혈병, 급성 골수; 백혈병, 급성 골수; 백혈병, 만성 림프구성; 백혈병, 만성 골수성; 백혈병, 모발 세포; 입술 및 구강 암; 간암, 성인 (원발성); 간암, 소아기 (원발성); 폐암, 비-소세포; 폐암, 소세포; 림프종, AIDS-관련된; 림프종, 버킷; 림프종, 피부 T-세포, 균상식육종 및 세자리(Sezary) 증후군을 참조하라; 림프종, 호지킨; 림프종, 임신 동안 호지킨; 림프종, 비-호지킨; 림프종, 임신 동안 비-호지킨; 림프종, 원발성 중추신경계; 매크로글로불린혈증, 발렌트스트롬; 골/골육종의 악성 섬유질 조직구종; 수모세포종; 흑색종; 흑색종, 안구내 (안구); 메르켈 세포 암종; 중피종, 성인 악성; 중피종; 잠복 원발성을 갖는 전이성 편평상피 경부암; 다중 내분비 신조직형성 증후군; 다발성 골수종/형질 세포 신생물; 균상식육종; 골수이형성 증후군; 골수이형성/골수증식성 질환; 골수성 백혈병, 만성; 골수성 백혈병, 성인 급성; 골수성 백혈병, 소아기 급성; 골수종, 다중; 골수증식성 장애, 만성; 비강 공동 및 부비동 암; 비인두암; 신경모세포종; 비-호지킨 림프종; 임신 동안의 비-호지킨 림프종; 비-소세포 폐암; 구강암; 구강 암, 입술 및; 구강인두 암; 골의 골육종/악성 섬유질 조직구종; 난소암; 난소 상피 암; 난소 생식세포 종양; 난소 낮은 악성 잠재성 종양; 체장암, 소도세포; 부비동 및 비강 공동 암; 부갑상선암; 음경암; 크롬친화세포종; 송과체아세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양; 뇌하수체 종양; 형질 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐 모세포종; 임신 및 유방암; 임신 및 호지킨 림프종; 임신 및 비-호지킨 림프종; 원발성 중추신경계 림프종; 전립선암; 직장암; 신장 세포 (신장) 암; 신장 골반 및 수뇨관, 이행 세포 암; 망막모세포종; 횡문근육종; 타액샘 암; 육종, 종양의 유잉 패밀리; 육종, 카포시'; 육종, 연조직; 육종, 자궁; 세자리(Sezary) 증후군; 피부암 (비-흑색종); 피부암; 피부암 (흑색종); 피부

암종, 메르켈 세포; 소세포 폐암; 소장 암; 연조직 육종; 편평상피 세포 암종, 피부암 (비-흑색종)을 참조하라; 잠복 원발성 편평상피 경부암, 전이성; 위 (위) 암; 천막상 원시 신경외배엽 종양; T-세포 림프종, 피부, 균상식육종 및 세자리(Sezary) 증후군을 참조하라; 고환암; 흉선종 및 흉선 암종; 갑상선암; 신장 골반 및 수뇨관의 이행 세포 암; 융모성 종양, 임신성; 미공지된 원발 부위, 암종; 소아기의 드문 암; 수뇨관 및 신장 골반, 이행 세포 암; 요도 암; 자궁암, 자궁내막; 자궁 육종; 질암; 시각적 경로 및 시상하부 신경아교종; 외음부암; 발덴스트롬 매크로글로불린혈증; 월름스 종양; 및 여성의 암.

[0449] 신경 치료될 수 있는 질환은 간질, 정신분열병, 양극성 장애 또는 다른 심리적 및/또는 정신 장애, 신경병증, 골격 근육 위축증, 및 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 신경퇴행성 질환을 포함한다. 예시적인 신경퇴행성 질환은 하기를 포함한다: 알츠하이머병, 근위축측삭경화증 (ALS), 및 파킨슨병. 또 하나의 부류의 신경퇴행성 질환은 폴리-글루타민의 응집에 의해 적어도 부분적으로 야기된 질환을 포함한다. 이러한 부류의 질환은 하기를 포함한다: 헌팅턴병, 척수연수성 근육 위축증 (SBMA 또는 케네디병), 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증 (DRPLA), 척수소뇌성 운동실조증 1 (SCA1), 척수소뇌성 운동실조증 2 (SCA2), 마카도-조셉병 (MJD; SCA3), 척수소뇌성 운동실조증 6 (SCA6), 척수소뇌성 운동실조증 7 (SCA7), 및 척수소뇌성 운동실조증 12 (SCA12).

[0450] Wnt 경로, TGF  $\beta$  경로, JAK/STAT 경로, mTOR 경로, AKT 경로, Pgp 조절, CK1, CK1 $\gamma$ , CK2, 또는 PIMs가 역할을 하는 임의의 다른 질환은 본원에서 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료가능하거나 예방가능할 수 있다.

[0451] 예시적인 복용량

[0452] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료적 유효량" 또는 "치료적으로 효과적인 용량"은 상태의 진행을 완전히 또는 부분적으로 억제하거나 적어도 부분적으로, 상태의 하나 이상의 증상을 완화하는 본 발명의 화합물 또는 2 이상의 그와 같은 화합물의 조합의 양이다. 치료적 유효량은 또한, 예방적으로 효과적인 양일 수 있다. 치료적으로 효과적인 양은 환자의 크기 및 성별, 치료될 상태, 상태의 중증도 및 추구하는 결과에 의존할 것이다. 주어진 환자에 대해, 치료적 유효량은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0453] 치료적으로 효과적인 용량은 환자의 증상을 개선시키는 화합물의 양을 의미한다. 그와 같은 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들면, 최대 내성 용량 (MTD) 및 ED<sub>50</sub> (50% 최대 반응에 대한 효과적인 용량)을 측정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표적 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량은 치료 지수이고 MTD 및 ED<sub>50</sub> 사이의 비로서 표현될 수 있다. 이들 세포 배양물 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데 이타는 인간에서 사용하기 위해 일정 범위의 복용량의 제형시 사용될 수 있다. 그와 같은 화합물의 복용량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 없는 ED<sub>50</sub>를 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 복용량은 이용된 복용 형태 및 이용된 경로 투여에 의존하는 상기 범위 내에서 변할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 복용량은 환자의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다. 응급 치료시, MTD에 접근하는 급성 볼러스 또는 주입의 투여는 신속한 반응을 얻기 위해 필요할 수 있다.

[0454] 복용량 및 간격은 CK1, CK1 $\gamma$ , CK2, Pim1-3, Wnt 경로, TGF  $\beta$  경로, JAK/STAT 경로, AKT 경로, mTOR 경로, 또는 Pgp 조절 효과, 또는 최소 효과 농도 (MEC)를 유지하는데 충분한 활성 모이어티의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 대해 변할 것이지만 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 복용량은 개별적인 특성 및 투여 경로에 의존할 것이다. HPLC 검정 또는 생물검정이 사용되어 혈장 농도를 결정할 수 있다.

[0455] 복용량 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 화합물은, 증상의 원하는 개선이 달성될 때까지 시간의 약 10-90%, 약 30-90%, 또는 약 50-90% 동안에 혈장 수준을 MEC 초과로 유지하는 레지멘을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 효과적인 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0456] 투여된 조성물의 양은, 물론, 치료될 대상체, 대상체의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 방의의 판단에 의존할 것이다.

[0457] 예시적인 키트

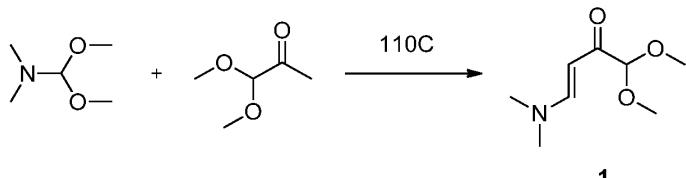
[0458] 본 발명의 화합물 및 조성물 (예를 들면, 식 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 화합물 및 조성물)은, 원한다면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 복용 형태를 함유하는 팩 또는 분배기 디바이스로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들면 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배기 디바이스는 투여 지침이 동반될 수 있다. 상화적 약제학적 담체에서 제형된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 또한 제조될 수

있고, 적절한 용기에 담기고, 표시된 상태의 치료를 위해 라벨링될 수 있다. 사용 지침이 또한 제공될 수 있다.

[0459] **실례**

[0460] 본 발명은 이제 일반적으로 기재되고, 본 발명의 어떤 측면 및 구현예의 실례를 목적으로 단지 포함하는 하기 실시예를 참조로 더 쉽게 이해될 것이고, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 이하에 묘사된 기하 이성질체는 올바른 것으로 믿어지지만, 최종 구조 배정은 2-D NMR 실험을 통해 만들어 질 수 있다. 하기 기재된 예시적인 화합물은 Z-기하 이성질체인 것으로 믿어지지만, E- 및 Z-이성질체의 E-기하 이성질체 및 혼합물은 본 개시내용에 의해 또한 고려된다.

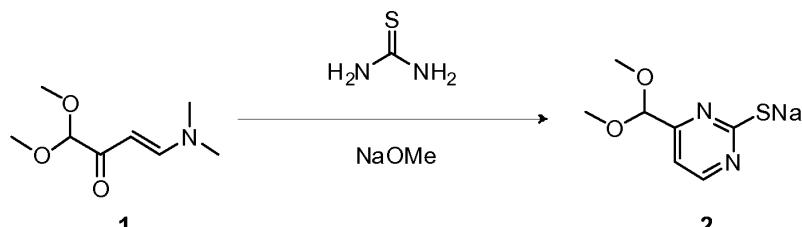
[0461] **실시예 1**



1

[0462] **[0463] (E)-4-(디메틸아미노)-1,1-디메톡시부트-3-엔-2-온 (1):** 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (100 g, 839 mmol, 1.02 당량) 및 1,1-디메톡시프로판-2-온 (97 g, 821 mmol)을 부가하고 110 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 생산된 메탄올을 Dean-Stark 장치로 제거했다. 용액을 실온으로 냉각한 후, 잔존 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 130 g의 조 생성물을, **(E)-4-(디메틸아미노)-1,1-디메톡시부트-3-엔-2-온 (1)** (130 g, 143 g 이론적, 91%)을 제공했다. LC-MS  $m/z$  283 (M+1). 참조: WO 2006/0097341A1, pg 67.

[0464] **실시예 2**

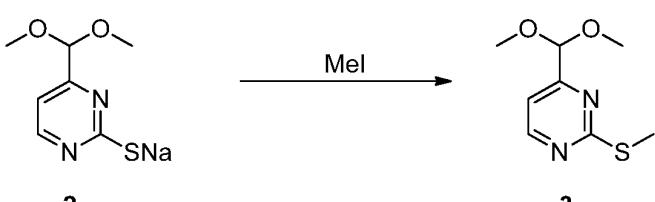


1

2

[0465] **[0466] 나트륨 4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-티올레이트 (2):** 메탄올 (500 mL, 1.5 M) 중 티오우레아 (64.7 g, 850 mmol, 1.13 당량), 나트륨 메탄올레이트 (95%, 40.5 g, 751 mmol, 1.0 당량)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 메탄올 (200 mL) 중 **(E)-4-(디메틸아미노)-1,1-디메톡시부트-3-엔-2-온 (1)** (130 g, 751 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 조 **나트륨 4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-티올레이트 (2)**을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. LC-MS  $m/z$  209 (M+1). 참조: WO 2006/0097341A1, pg 67.

[0467] **실시예 3**



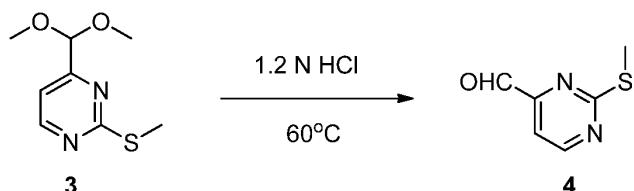
2

3

[0468] **[0469] 4-(디메톡시메틸)-2-(메틸티오)파리미딘 (3):** 아이오도메탄 (128 g, 902 mmol, 1.20 당량)을, 냉각용 빙수욕을 사용하여 28 °C 미만에서 반응 온도를 유지하면서 메탄올 (700 mL, 1.1 M) 중 **나트륨 4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-티올레이트 (2)** (156 g, 751 mmol)의 조 용액에 주의하여 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 물 (300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축하고 조 잔여물을 솟 실리카겔 패드를 통과시켜서 정제하고 디에틸 에테르 (200 mL)로 세정하여 **4-(디메톡시메틸)-2-(메틸티오)파리미딘 (3)**을 갈색 오일 (53.7 g, 150 g 이론적, 35.7%)로서 얻었다. LC-MS  $m/z$  201 (M+1). 참조: WO 2006/0097341A1, pg 67.

[0470]

실시예 4



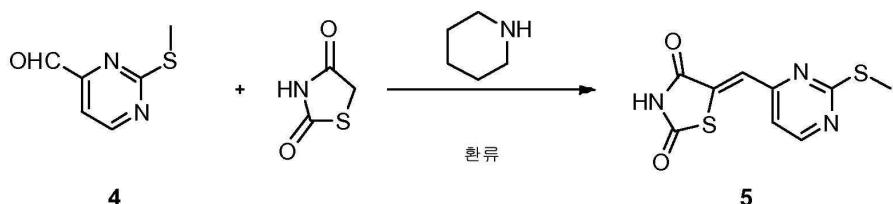
[0471]

[0472]

2-(메틸티오)피리미딘-4-카브알데하이드 (4): 4-(디메톡시메틸)-2-(메틸티오)피리미딘 (3) (53.7 g, 268 mmol)을 1.2 N 수성 HCl (300 mL, 268 mmol, 1.0 당량)로 주의하여 부가하고 60 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 고체 나트륨 바이카보네이트를 느리게 부가하여 중화했다. 조 혼합물을 디에틸 에테르 (3 x 150 mL)로 추출하고 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축하여 2-(메틸티오)피리미딘-4-카브알데하이드 (4)을 황색 고형물 (14.2 g, 41.5 g 이론적, 34%)로서 얻었다. LC-MS  $m/z$  155 (M+1). 참조: WO 2006/009734 A1, pg 67.

[0473]

실시예 5



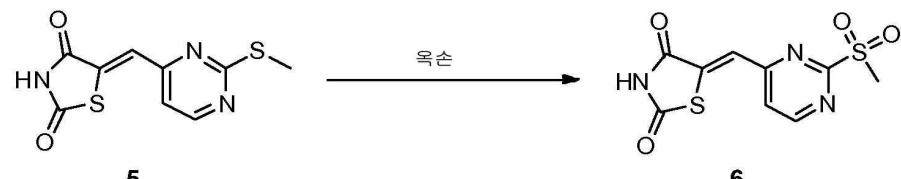
[0474]

[0475]

(Z)-5-((2-(메틸티오)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (5): A 40 mL 등근바닥 바이알에 에탄올 (20 mL, 0.25 M) 중 2-(메틸티오)피리미딘-4-카브알데하이드 (4) (771 mg, 5 mmol), 티아졸리딘-2,4-디온 (586 mg, 5 mmol, 1.0 당량), 및 피페리딘 (400  $\mu$ L, 4 mmol, 0.8 당량)을 충전했다. 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고 20 시간 동안 진탕했다. 수득한 엘로우 침전물을 여과로 단리하고 에탄올 (1 x 20 mL)로 세정하고 진공에서 건조하여 (Z)-5-((2-(메틸티오)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (5)을 황색 고형물 (550 mg, 898 mg 이론적, 61%)로서 얻었다. LC-MS  $m/z$  254 (M+1).

[0476]

실시예 6



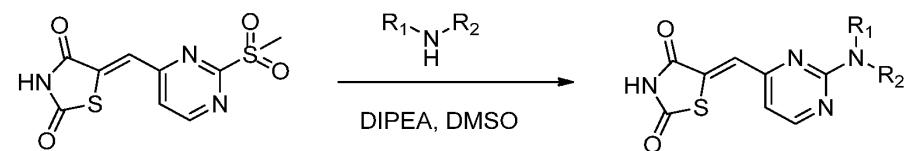
[0477]

[0478]

(Z)-5-((2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (6): THF (100 mL, 0.13 M) 중 (Z)-5-((2-(메틸티오)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (5) (3.5 g, 13.82 mmol)의 혼합물을 물 (175 mL) 중 옥손 (25.8 g, 41.5 mmol, 3.0 당량)의 용액으로 처리했다. 수득한 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반했다. 수득한 침전물을 여과하고 물 (20 mL) 및 디에틸 에테르 (20 mL)로 세정하여 (Z)-5-((2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (6)을 고체 (2.48 g, 3.94 g 이론적, 63%)로서 얻었다. LC-MS  $m/z$  286 (M+1).

[0479]

실시예 7



[0480]

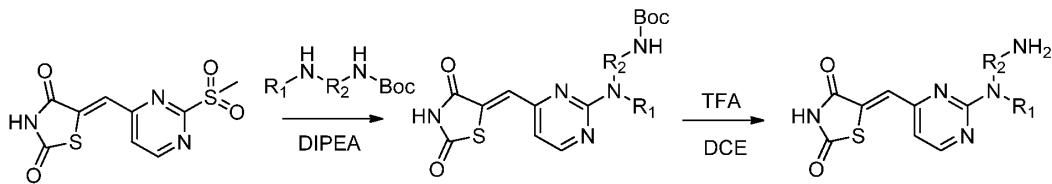
[0481]

일반적인 치환 절차: 2-드롭 동근바닥 바이알에 일반적인 절차에 따라 제조된 (Z)-5-((2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (25 mg, 0.0877 mmol), DMSO (1 mL, 0.08 M), 디이소프로필에틸아민 (50  $\mu$

L, 0.296 mmol, 3.2 당량), 및 적절한 아민 (0.0877 mmol, 1.0 당량)을 충전했다. 반응 혼합물을 110 °C로 가열하고 24 시간 동안 진탕했다. 용매를 감압 (genvac HT-4) 하에서 제거하고 조 잔여물을 아세토니트릴/물 구배를 갖는 역상 HPLC (MS-유발된 분획 수집)를 사용하여 정제하고 트리플루오로아세트산을 조절물질로서 얻었다. 그 다음 순수한 분획을 감압 (Genevac (HT-4) 하에서 농축했다).

[0482] 실시예 8

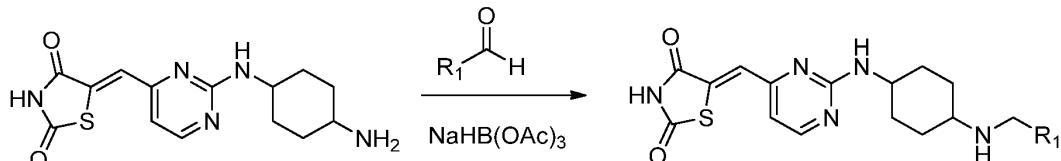
[0483] 모노-Boc 디아민의 치환/탈-보호



[0484]

[0485] 일반적인 탈-보호 절차: 조 보호된 아민을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 그 다음 2 mL DCE 및 500 μL의 TFA로 처리하고 24 시간 동안 진탕했다. 용매를 감압 (Genevac HT-4) 하에서 제거하고 조 잔여물을 아세토니트릴/물 또는 메탄올/물 구배를 갖는 역상 HPLC (MS-유발된 분획 수집)을 사용하여 정제하고 트리플루오로아세트산을 조절물질로서 얻었다. 그 다음 순수한 분획을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축했다.

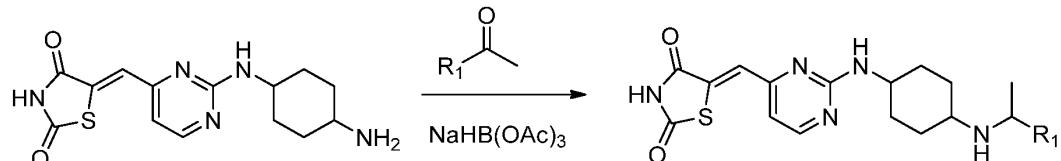
[0486] 실시예 9



[0487]

[0488] 일반적인 환원성 아미노화 절차 1 (알데하이드): 2-드램 동근바닥 바이알에 일반적인 치환 절차 그 다음 일반적인 TFA 탈-보호 절차를 사용하여 제조된 조 아민/TFA 염 (0.115 mmol), DCE (2 mL), DIPEA (6 eq. 0.690 mmol), DMF (1 mL), 알데하이드 (1 당량, 0.115 mmol)를 충전하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 진탕했다. 그 다음 반응 혼합물을 NaBH(OAc)3 (2.5 당량, 0.230 mmol)로 처리하고 반응을 16 시간 동안 실온에서 진탕했다. 그 다음 반응 혼합물을 DCE (2 mL) 및 NaHCO3 (2 mL)로 회석했다. 수성 층을 DCE (2 x 2 mL)로 역추출하고 조합된 유기 층을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축하고 조 잔여물을 아세토니트릴/물 또는 메탄올/물 구배를 갖는 역상 HPLC (MS-유발된 분획 수집)을 사용하여 정제하고 트리플루오로아세트산을 조절물질로서 얻었다. 그 다음 순수한 분획을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축하여 순수한 생성물을 TFA 염으로서 얻었다.

[0489] 실시예 10

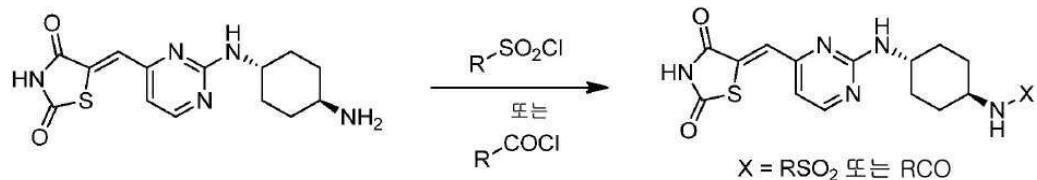


[0490]

[0491] 일반적인 환원성 아미노화 절차 2 (케톤): 2-드램 동근바닥 바이알에 일반적인 치환 절차 그 다음 일반적인 TFA 탈-보호 절차를 사용하여 제조된 조 아민/TFA 염 (0.115 mmol), DCE (2 mL), DIPEA (6 eq. 0.690 mmol), DMF (1 mL), 케톤 (1 당량, 0.115 mmol)을 충전하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 진탕했다. 그 다음 반응 혼합물을 NaBH(OAc)3 (2.5 당량, 0.230 mmol)로 처리하고 반응을 16 시간 동안 실온에서 진탕했다. 그 다음 반응 혼합물을 DCE (2 mL) 및 NaHCO3 (2 mL)로 회석했다. 수성 층을 DCE (2 x 2 mL)로 역추출하고 조합된 유기 층을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축하고 조 잔여물을 아세토니트릴/물 또는 메탄올/물 구배를 갖는 역상 HPLC (MS-유발된 분획 수집)을 사용하여 정제하고 트리플루오로아세트산을 조절물질로서 얻었다. 그 다음 순수한 분획을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축하여 순수한 생성물을 TFA 염으로서 얻었다.

[0492]

실시예 11



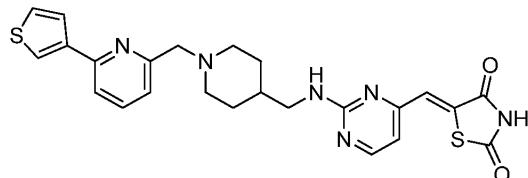
[0493]

[0494]

설폰아미드/아미드의 제조를 위한 일반적인 절차 2-드램 동근바닥 바이알에 0.5 mL의 DMF 중 적절한 설포닐 클로라이드 또는 산 클로라이드 (0.072 mmol, 1 당량)을 충전하고, 그 다음 일반적인 치환 절차 그 다음 적절한 경우 일반적인 탈-보호 절차를 사용하여 제조된 (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (0.072 mmol, 1 당량), DIPEA (0.296 mmol, 4 당량), 및 1 mL의 DMF의 용액으로 주의 깊게 처리했다. 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕했다. 반응 혼합물을 2 mL DCE와 1 mL 포화  $\text{NaHCO}_3$  사이에서 분할하고 수성 층을 DCE ( $2 \times 2$  mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축하고 조 잔여물을 아세토니트릴/물 또는 메탄올/물 구배를 갖는 역상 HPLC (MS-유발된 분획 수집)을 사용하여 정제하고 트리플루오로아세트산을 조절물질로서 얻었다. 그 다음 순수한 분획을 감압 (Genevac HT-4) 하에서 농축하여 설폰아미드 및 아미드 유사체를 얻었다.

[0495]

실시예 12

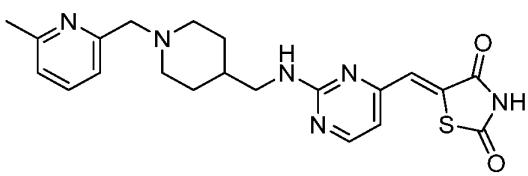


[0496]

(Z)-5-((2-(((1-((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)파페리딘-4-일)메틸)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(티오펜-3-일)파콜린알데하이드 (38.8 g, 46.8 mg 이론적, 83%)을 얻었다. LC-MS m/z 493 (M+1).

[0498]

실시예 13



[0499]

(Z)-5-((2-(((1-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)파페리딘-4-일)메틸)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-메틸파콜린알데하이드 (40.3 mg, 51.2 mg 이론적, 79%)을 얻었다. LC-MS m/z 425 (M+1).

[0501]

실시예 14

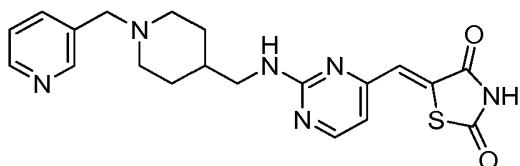


[0502]

(Z)-5-((2-(((1-((6-플루오로파리딘-2-일)메틸)파페리딘-4-일)메틸)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-플루오로파콜린알데하이드 (16.2 mg, 40.7 mg 이론적, 39.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 429 (M+1).

[0504]

실시예 15



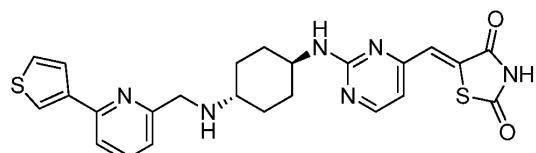
[0505]

[0506]

(Z)-5-((2-(((1-(4-(2-pyridylmethyl)piperidin-4-yl)ethyl)amino)piperidin-4-yl)methyl)thiophenyl)pent-3-en-2-one을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 니코틴알데하이드 (38.6 mg, 49.8 mg 이론적, 77%)을 얻었다. LC-MS m/z 411 (M+1).

[0507]

실시예 16



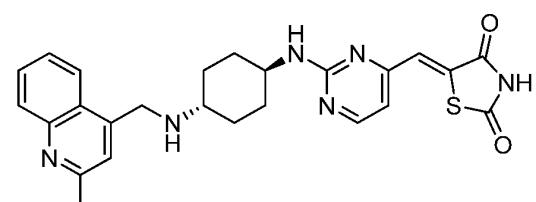
[0508]

[0509]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(티오펜-3-일)파콜린알데하이드 (4.5 mg, 35.5 mg 이론적, 12.7%)을 얻었다. LC-MS m/z 493 (M+1).

[0510]

실시예 17



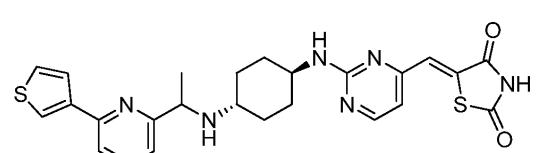
[0511]

[0512]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-메틸퀴놀린-4-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-메틸퀴놀린-4-카브알데하이드 (2.5 mg, 34.2 mg 이론적, 7%)을 얻었다. LC-MS m/z 475 (M+1).

[0513]

실시예 18



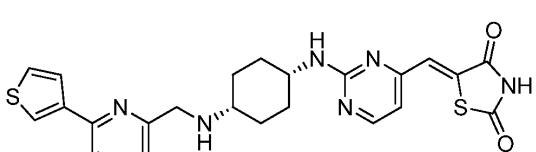
[0514]

[0515]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((1-(6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)에틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 2를 사용하여 제조하고 1-(6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)에타논 (3.4 mg, 36.5 mg 이론적, 9%)을 얻었다. LC-MS m/z 507 (M+1).

[0516]

실시예 19



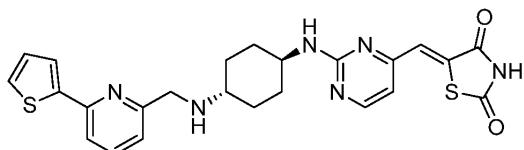
[0517]

[0518]

(Z)-5-((2-((시스-4-(((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(티오펜-3-일)파콜린알데하

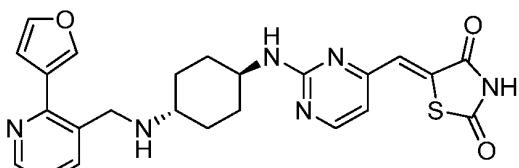
이드 (4.5 mg, 35.5 mg 이론적, 12.7%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  493 ( $M+1$ ).

실시예 20



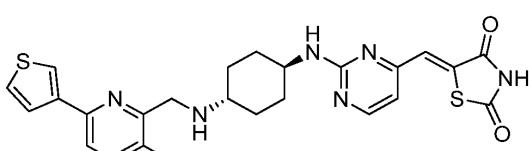
(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-2-일)페리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(티오펜-2-일)페콜린알데하이드 (16.9 mg, 35.5 mg 이론적, 47%)을 얻었다. LC-MS m/z 493 (M+1).

실시예 21



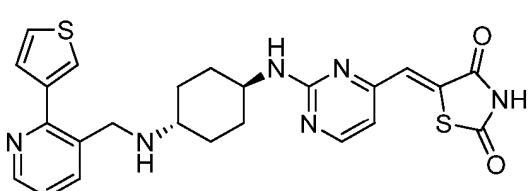
(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(푸란-3-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸  
렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(푸란-3-일)니코틴알데하이  
드 (4.3 mg, 34.3 μmol, 12.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 477 (M+1)

실시예 22



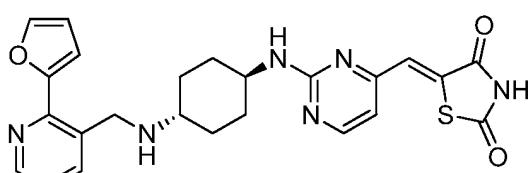
(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)페리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(티오펜-3-일)페콜린알데하이드 ( $4.5 \text{ mg}, 35.5 \text{ }\mu\text{mol}$ )와 일정 (12.7%)을 얹었다. LC-MS  $m/z$  493 ( $M+1$ )

실시예 23



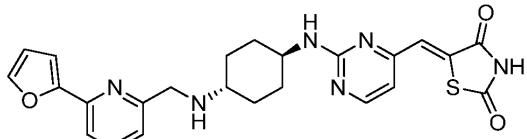
(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(티오펜-3-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸  
렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(티오펜-3-일)니코틴알데하  
이드 (6.8 mg, 35.5 mg의 유통점, 19.2%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  473 ( $M+1$ )

실시예 24



[0533] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(푸란-2-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(푸란-2-일)니코틴알데하이드 (5.6 mg, 34.3 mg 이론적, 16.3%)을 얻었다. LC-MS m/z 477 (M+1).

[0534] 실시예 25

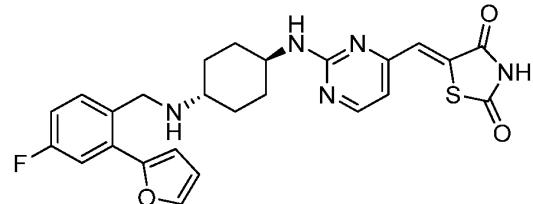


[0535]

[0536] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(푸란-2-일)페리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(푸란-2-일)페콜린알데하이드 (6.5 mg, 34.3 mg 이론적, 18.9%)을 얻었다. LC-MS m/z 477 (M+1).

[0537]

실시예 26

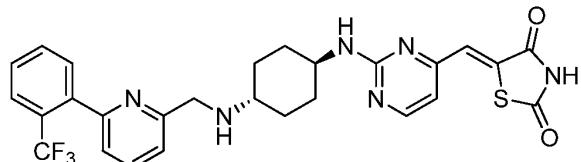


[0538]

[0539] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로-2-(푸란-2-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-2-(푸란-2-일)벤즈알데하이드 (1 mg, 35.5 mg 이론적, 2.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 494 (M+1).

[0540]

실시예 27

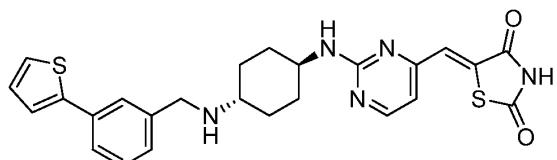


[0541]

[0542] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(2-(트리플루오로메틸)페닐)페리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(2-(트리플루오로메틸)페닐)페콜린알데하이드 (6.6 mg, 39.9 mg 이론적, 16.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 555 (M+1).

[0543]

실시예 28

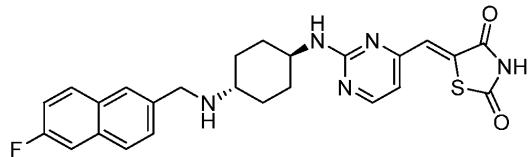


[0544]

[0545] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((3-(티오펜-2-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 3-(티오펜-2-일)벤즈알데하이드 (8.6 mg, 35.4 mg 이론적, 24.3%)을 얻었다. LC-MS m/z 492 (M+1).

[0546]

실시예 29



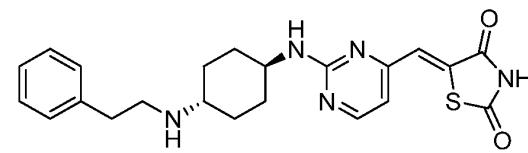
[0547]

[0548]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-플루오로나프탈렌-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-플루오로-2-나프트알데하이드 (6.8 mg, 34.4 mg 이론적, 19.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 478 (M+1).

[0549]

실시예 30



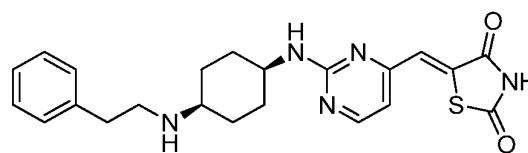
[0550]

[0551]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(펜에틸아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-페닐아세트알데하이드 (4.2 mg, 30.5 mg 이론적, 13.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 424 (M+1).

[0552]

실시예 31



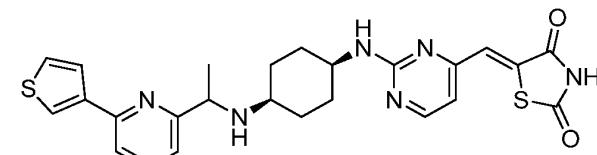
[0553]

[0554]

(Z)-5-((2-((시스-4-(펜에틸아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-페닐아세트알데하이드 (9.5 mg, 30.5 mg 이론적, 31%)을 얻었다. LC-MS m/z 424 (M+1).

[0555]

실시예 32



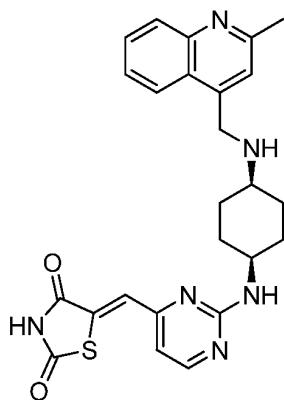
[0556]

[0557]

(Z)-5-((2-((시스-4-((1-(6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)에틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 2를 사용하여 제조하고 1-(6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)에타논 (2.3 mg, 36.5 mg 이론적, 6%)을 얻었다. LC-MS m/z 507 (M+1).

[0558]

실시예 33

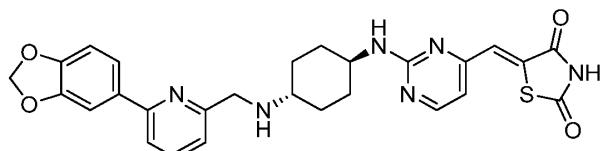


[0559]

[0560] (Z)-5-((2-((시스-4-(((2-메틸퀴놀린-4-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-메틸퀴놀린-4-카브알테하이드 (3.1 mg, 34.2 mg 이론적, 9%)을 얻었다. LC-MS m/z 475 (M+1).

[0561]

실시예 34

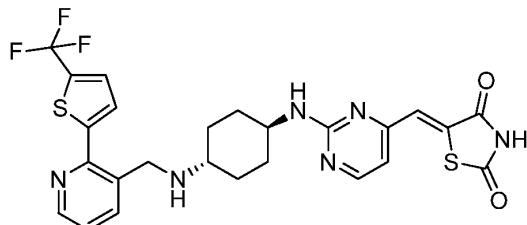


[0562]

[0563] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(벤조[d][1,3]디옥소1-5-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(벤조[d][1,3]디옥소1-5-일)파콜린알테하이드 (11.3 mg, 38.2 mg 이론적, 30%)을 얻었다. LC-MS m/z 531 (M+1).

[0564]

실시예 35

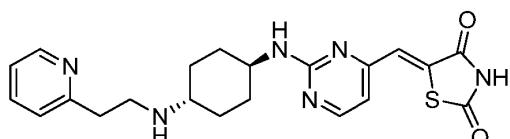


[0565]

[0566] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)파리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)니코틴알테하이드 (3.4 mg, 40.4 mg 이론적, 7%)을 얻었다. LC-MS m/z 561 (M+1).

[0567]

실시예 36

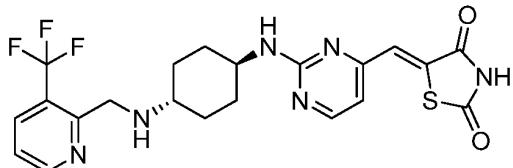


[0568]

[0569] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(파리딘-2-일)에틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(파리딘-2-일)아세트알테하이드 (2.5 mg, 44.6 mg 이론적, 1%)을 얻었다. LC-MS m/z 425 (M+1).

[0570]

실시예 37

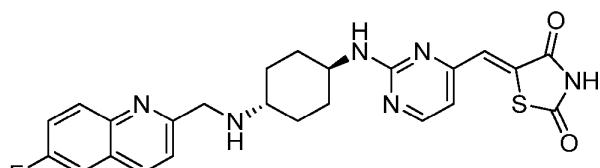


[0571]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 3-(트리플루오로메틸)파콜린알데하이드 (31.8 mg, 62.7 mg 이론적, 50.7%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  479.5 (M+1).

[0573]

실시예 38

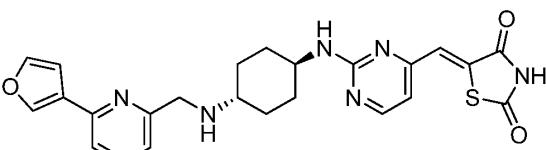


[0574]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드 (4.3 mg, 34.5 mg 이론적, 12.5%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  479.5 (M+1).

[0576]

실시예 39

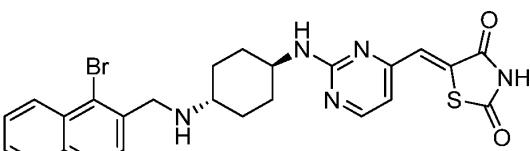


[0577]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(푸란-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(푸란-3-일)파콜린알데하이드 (6.1 mg, 35.4 mg 이론적, 17%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  492 (M+1).

[0579]

실시예 40

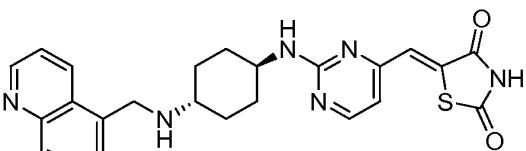


[0580]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((1-브로모나프탈렌-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 1-브로모-2-나프트알데하이드 (1.1 mg, 38.8 mg 이론적, 2.8%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  539.5 (M+1).

[0582]

실시예 41

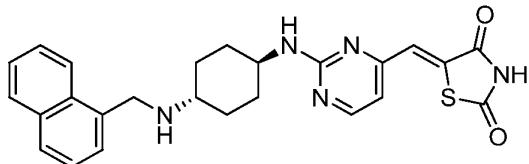


[0583]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((퀴놀린-5-일메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 퀴놀린-5-카브알데하이드 (1.1 mg, 33.2 mg 이론적)

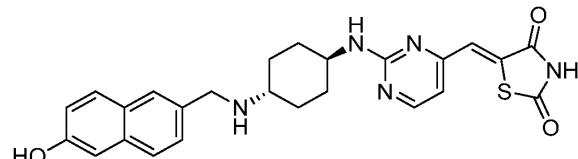
적, 3.3%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  461.5 ( $M+1$ ).

## 실시예 42



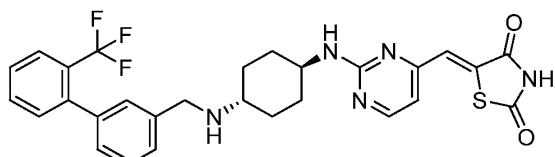
(Z)-5-((2-((트랜스-4-((나프탈렌-1-일메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 1-나프트알데하이드 (4 mg, 33.1 mg 이론적, 12.1%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  460.5 (M+1).

실시예 43



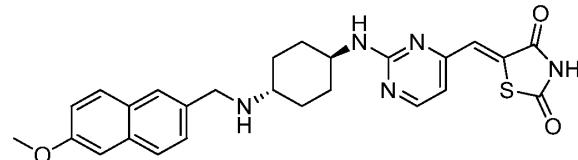
(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-하이드록시나프탈렌-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-하이드록시-2-나프트알데하이드 (3.3 mg, 34.2 mg 이론적, 9.6%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  476.5 ( $M+1$ ).

실시예 44



(Z)-5-((2-((트랜스-4-((2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-카브알데하이드 (8.4 mg, 39.9 mg 이론적, 21%)을 얻었다. LC-MS m/z 554.5 (M+1).

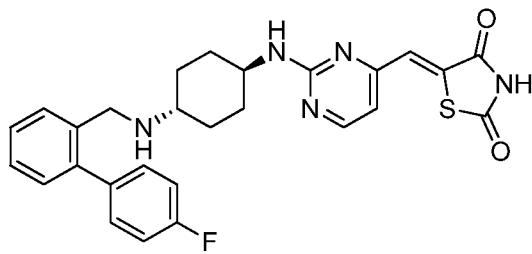
### 실시예 45



(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-메톡시-2-나프트알데하이드 (3.3 mg, 35.3 mg 이론적, 9.4%)을 얻었다. LC-MS m/z 490.5 (M+1).

[0597]

실시예 46



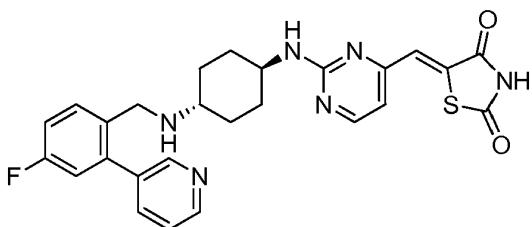
[0598]

[0599]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-카브알데하이드 (8 mg, 36.3 mg 이론적, 22.1%)을 얻었다. LC-MS m/z 504.5 (M+1).

[0600]

실시예 47



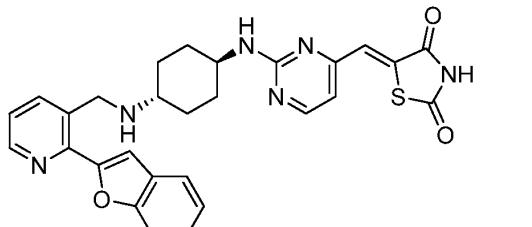
[0601]

[0602]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로-2-(페리딘-3-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-2-(페리딘-3-일)벤즈알데하이드 (11.3 mg, 36.3 mg 이론적, 31.1%)을 얻었다. LC-MS m/z 505.5 (M+1).

[0603]

실시예 48



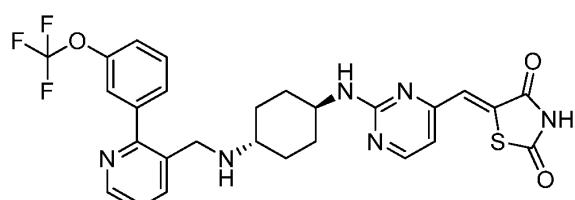
[0604]

[0605]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(벤조푸란-2-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(벤조푸란-2-일)니코틴알데하이드 (7.9 mg, 37.9 mg 이론적, 20.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 527.6 (M+1).

[0606]

실시예 49



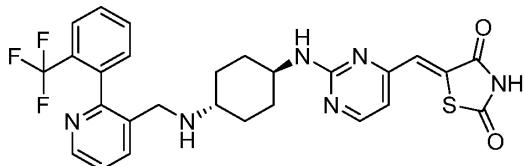
[0607]

[0608]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)니코틴알데하이드 (2.6 mg, 41.1 mg 이론적, 6.3%)을 얻었다. LC-MS m/z 571.5 (M+1).

[0609]

실시예 50

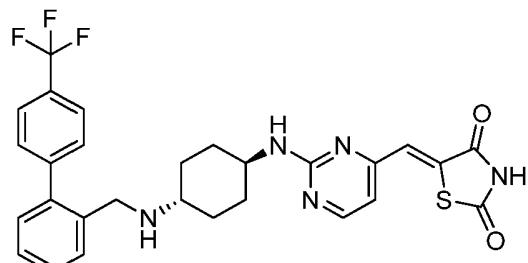


[0610]

[0611] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)니코틴알데하이드 (2 mg, 39.9 mg 이론적, 5%)을 얻었다. LC-MS m/z 555.5 (M+1).

[0612]

실시예 51

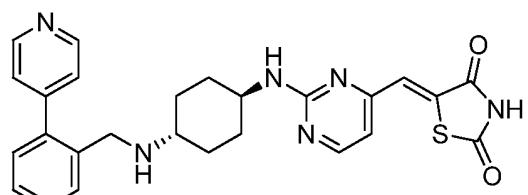


[0613]

[0614] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-카브알데하이드 (22.7 mg, 39.9 mg 이론적, 50%)을 얻었다. LC-MS m/z 554.6 (M+1).

[0615]

실시예 52

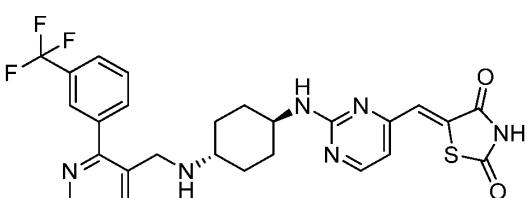


[0616]

[0617] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(페리딘-4-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(페리딘-4-일)벤즈알데하이드 (10.2 mg, 35 mg 이론적, 29.1%)을 얻었다. LC-MS m/z 487.5 (M+1).

[0618]

실시예 53

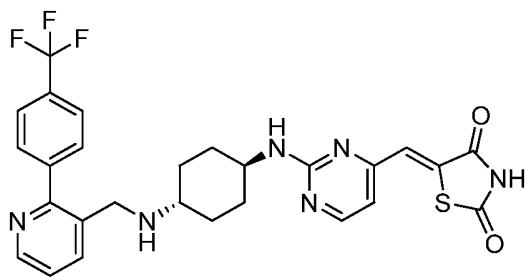


[0619]

[0620] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)니코틴알데하이드 (6.4 mg, 39.9 mg 이론적, 16%)을 얻었다. LC-MS m/z 555.5 (M+1).

[0621]

실시예 54



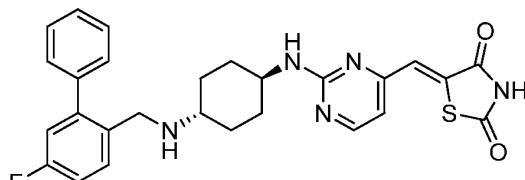
[0622]

[0623]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)니코틴알데하이드 (5.9 mg, 39.9 mg 이론적, 14.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 555.5 (M+1).

[0624]

실시예 55



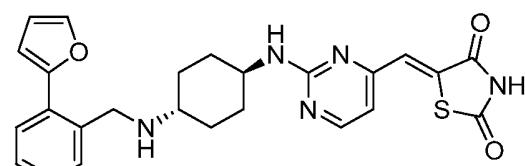
[0625]

[0626]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((5-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 5-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-카브알데하이드 (6.9 mg, 36.3 mg 이론적, 19%)을 얻었다. LC-MS m/z 504.6 (M+1).

[0627]

실시예 56



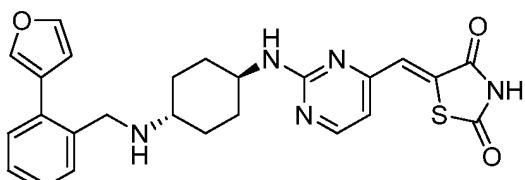
[0628]

[0629]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(푸란-2-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(푸란-2-일)벤즈알데하이드 (5.4 mg, 34.2 mg 이론적, 15.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 476.5 (M+1).

[0630]

실시예 57



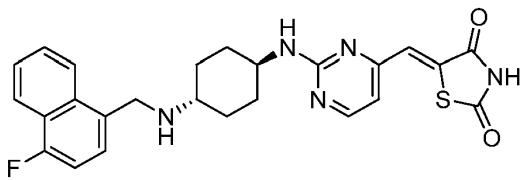
[0631]

[0632]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(푸란-3-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(푸란-3-일)벤즈알데하이드 (7.2 mg, 34.2 mg 이론적, 21%)을 얻었다. LC-MS m/z 476.5 (M+1).

[0633]

실시예 58

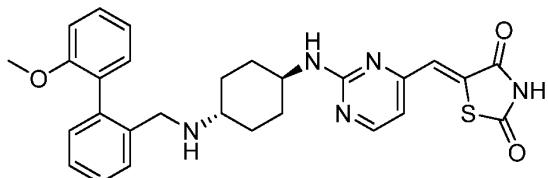


[0634]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로나프탈렌-1-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-1-나프트알데하이드 (6.5 mg, 34.4 mg 이론적, 18.8%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  478.3 ( $M+1$ ).

[0636]

실시예 59

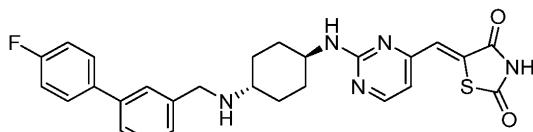


[0637]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카브알데하이드 (12.9 mg, 37.1 mg 이론적, 34.7%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  516.6 ( $M+1$ ).

[0639]

실시예 60

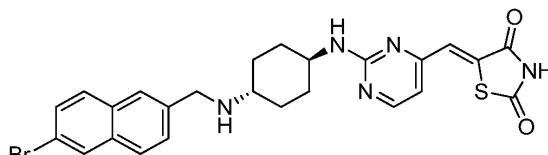


[0640]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-카브알데하이드 (2.3 mg, 36.3 mg 이론적, 6.3%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  504.5 ( $M+1$ ).

[0642]

실시예 61

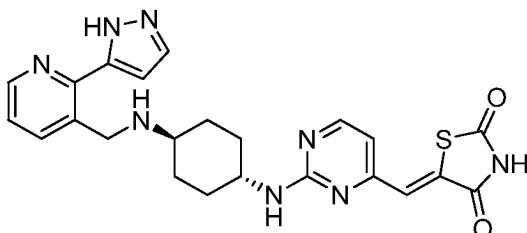


[0643]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((6-브로모나프탈렌-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-브로모-2-나프트알데하이드 (2.8 mg, 38.8 mg 이론적, 7.2%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  539.5 ( $M+1$ ).

[0645]

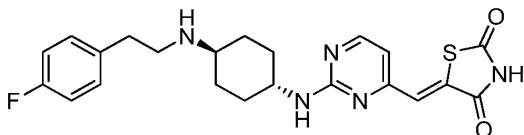
실시예 62



[0646]

[0647] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(1H-피라졸-5-일)페릴)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(1H-피라졸-5-일)니코틴알데하이드 (2.3 mg, 33 mg 이론적, 7%)을 얻었다. LC-MS m/z 477.5 (M+1).

[0648] 실시예 63

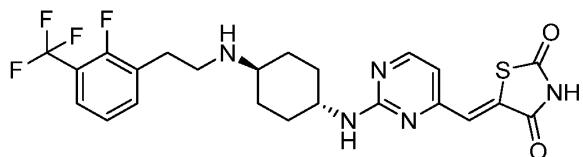


[0649]

[0650] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로페닐)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(4-플루오로페닐)아세트알데하이드 (2.5 mg, 30.6 mg 이론적, 8.2%)을 얻었다. LC-MS m/z 442.5 (M+1).

[0651]

실시예 64

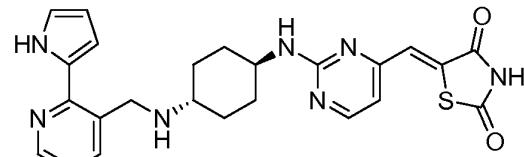


[0652]

[0653] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트알데하이드 (5.4 mg, 36.7 mg 이론적, 15%)을 얻었다. LC-MS m/z 510 (M+1).

[0654]

실시예 65

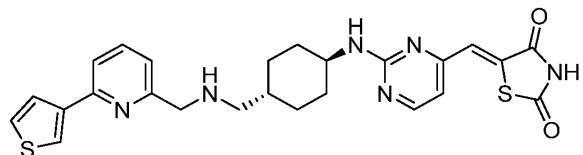


[0655]

[0656] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-(1H-페롤-2-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(1H-페롤-2-일)니코틴알데하이드 (2.1 mg, 32.9 mg 이론적, 6.4%)을 얻었다. LC-MS m/z 476.5 (M+1).

[0657]

실시예 66

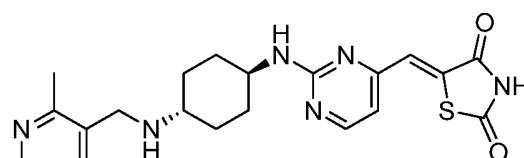


[0658]

[0659] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)페리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-(티오펜-3-일)페콜린알데하이드 (5.0 mg, 35.0 mg 이론적, 14%)을 얻었다. LC-MS m/z 507 (M+1).

[0660]

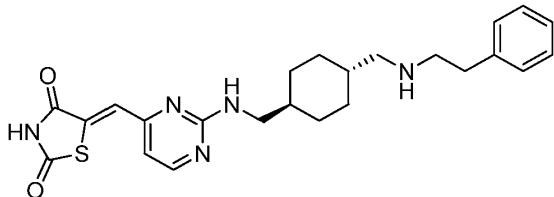
실시예 67



[0661]

[0662] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-메틸파리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-메틸니코틴알데하이드 (7.2 mg, 29.4 mg 이론적, 24.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 425.5 (M+1).

[0663] 실시예 68

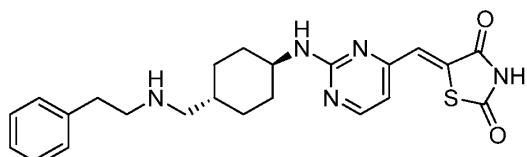


[0664]

[0665] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((페닐아세트알데하이드)아미노)메틸)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-페닐아세트알데하이드 (2.3 mg, 30.3 mg 이론적, 8%)을 얻었다. LC-MS m/z 452 (M+1).

[0666]

실시예 69

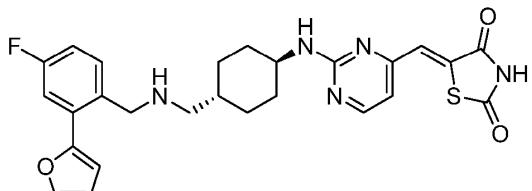


[0667]

[0668] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((페닐아세트알데하이드)아미노)메틸)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-페닐아세트알데하이드 (1.6 mg, 30.2 mg 이론적, 5%)을 얻었다. LC-MS m/z 438 (M+1).

[0669]

실시예 70

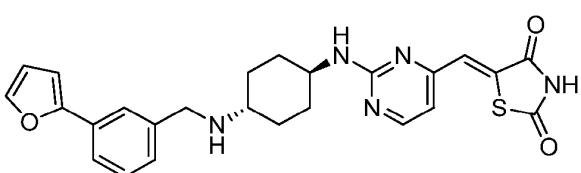


[0670]

[0671] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((4-플루오로-2-(푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-2-(푸란-2-일)벤즈알데하이드 (1.3 mg, 35 mg 이론적, 3%)을 얻었다. LC-MS m/z 508 (M+1).

[0672]

실시예 71

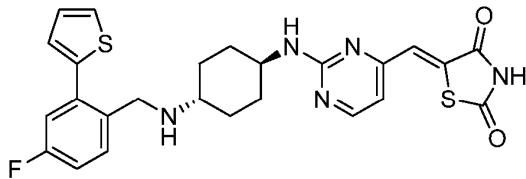


[0673]

[0674] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((3-(푸란-2-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 3-(푸란-2-일)벤즈알데하이드 (11.6 mg, 32.9 mg 이론적, 35.2%)을 얻었다. LC-MS m/z 476.5 (M+1).

[0675]

실시예 72

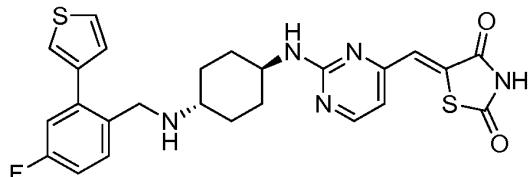


[0676]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로-2-(티오펜-2-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-2-(티오펜-2-일)벤즈알데하이드 (13 mg, 35.5 mg 이론적, 37%)을 얻었다. LC-MS m/z 510.6 (M+1).

[0678]

실시예 73

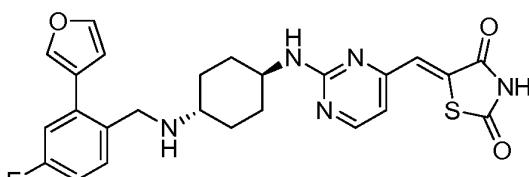


[0679]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로-2-(티오펜-3-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-2-(티오펜-3-일)벤즈알데하이드 (17.2 mg, 35.5 mg 이론적, 48.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 510.6 (M+1).

[0681]

실시예 74

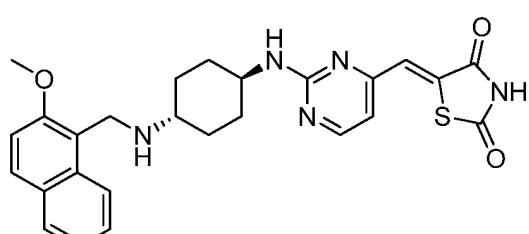


[0682]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((4-플루오로-2-(푸란-3-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-플루오로-2-(푸란-3-일)벤즈알데하이드 (10.2 mg, 20.7 mg 이론적, 49.1%)을 얻었다. LC-MS m/z 494.5 (M+1).

[0684]

실시예 75

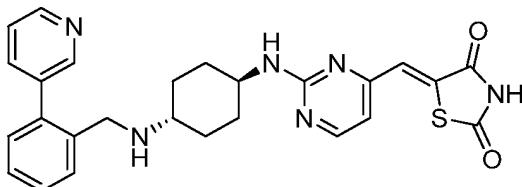


[0685]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-메톡시-1-나프트알데하이드 (11 mg, 33.9 mg 이론적, 32.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 490.5 (M+1).

[0687]

실시예 76

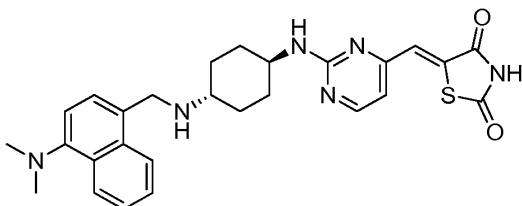


[0688]

[0689] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(피리딘-3-일)벤질)아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(피리딘-3-일)벤즈알데하이드 (9 mg, 33.7 mg 이론적, 26.7%)을 얻었다. LC-MS m/z 487.5 (M+1).

[0690]

실시예 77

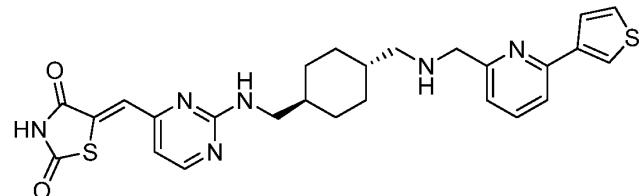


[0691]

[0692] (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((4-(디메틸아미노)나프탈렌-1-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-(디메틸아미노)-1-나프트알데하이드 (14.4 mg, 34.8 mg 이론적, 41.4%)을 얻었다. LC-MS m/z 503.6 (M+1).

[0693]

실시예 78

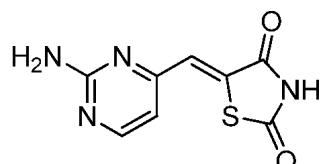


[0694]

[0695] (Z)-5-((2-((((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)피리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)사이클로헥실)메틸)아미노)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 3-(티오펜-3-일)벤즈알데하이드 (3.9 mg, 34.9 mg 이론적, 11%)을 얻었다. LC-MS m/z 521 (M+1).

[0696]

실시예 79

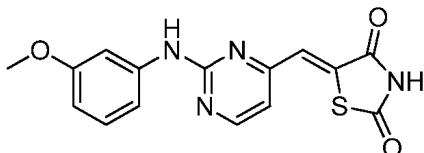


[0697]

[0698] (Z)-5-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 하기와 같이 제조했다. 40 mL 동근바닥 바이알에 (Z)-5-((2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (203 mg, 0.712 mmol), DMSO (3 mL), 암모늄 아세테이트 (543 mg, 7.04 mmol, 10 당량)로 충전하고 100 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 반응을 Genevac을 사용하여 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 분할된 3 mL의 DCE와 3 mL의 H<sub>2</sub>O 사이에서 분할하고 수성 층을 DCE (3 x 3 mL)로 역추출했다. 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물을 제공했다. (114 mg, 0.477 mmol, 67.0 % 수율). LC-MS m/z 223 (M+1).

[0699]

실시예 80



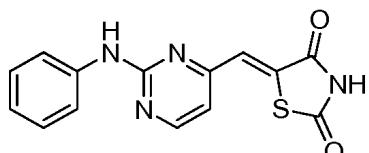
[0700]

[0701]

(Z)-5-((2-((3-메톡시페닐)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 3-메톡시아닐린 (3.1 mg, 28.8 mg 이론적, 10.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 329 (M+1).

[0702]

실시예 81



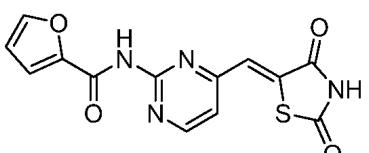
[0703]

[0704]

(Z)-5-((2-(페닐아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 아닐린 (3.2 mg, 26.1 mg 이론적, 12%)을 얻었다. LC-MS m/z 299 (M+1).

[0705]

실시예 82



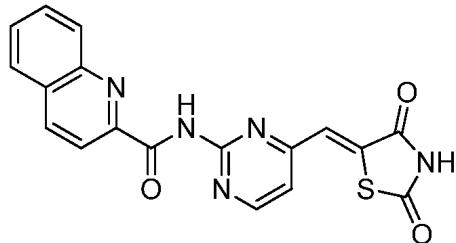
[0706]

[0707]

(Z)-N-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)페리미딘-2-일)푸란-2-카복사마이드를 하기와 같이 제조했다. 2-드램 바이알에 (Z)-5-((2-아미노페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (30.4 mg, 0.137 mmol), 페리딘 (1.1 mL), 푸란-2-카보닐 클로라이드 (107 mg, 0.821 mmol, 6 당량), 트리에틸아민 (83 mg, 0.821 mmol, 6 당량)를 충전하고, 실온에서 진탕했다. 16 시간 후, 반응을 포화된 나트륨 바이카보네이트 (3 mL)로 처리하고 DCE (3 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (14 mg, 43.3 mg 이론적, 32.4%)을 제공했다. LC-MS m/z 317.3 (M+1).

[0708]

실시예 83



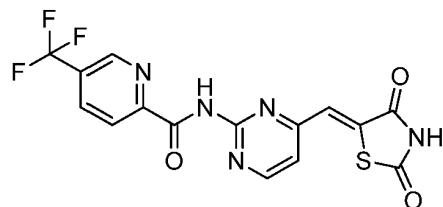
[0709]

[0710]

(Z)-N-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)페리미딘-2-일)퀴놀린-2-카복사마이드를 하기와 같이 제조했다. 2-드램 바이알에 (Z)-5-((2-아미노페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (22.2 mg, 0.100 mmol), 페리딘 (1 mL), 퀴놀린-2-카보닐 클로라이드 (74.6 mg, 0.389 mmol, 3.8 당량), 트리에틸아민 (60.7 mg, 0.599 mmol, 5.9 당량)을 충전하고, 반응을 실온에서 진탕했다. 16 시간 후, 반응을 포화된 나트륨 바이카보네이트 (3 mL)로 처리하고 DCE (3 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (3 mg, 37.7 mg 이론적, 8%)을 제공했다. LC-MS m/z 378.4 (M+1).

[0711]

실시예 84



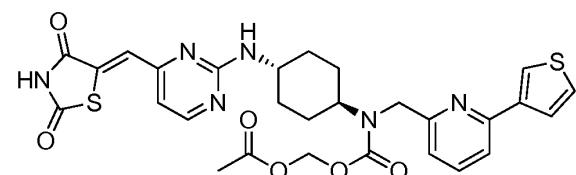
[0712]

[0713]

(Z)-N-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)파리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)파콜린아미드를 하기와 같이 제조했다. 2-드램 바이알에 (Z)-5-((2-아미노파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (22.2 mg, 0.100 mmol), 파리딘 (1 mL), 5-(트리플루오로메틸)파콜리노일 클로라이드 (63 mg, 0.301 mmol, 3 당량), 트리에틸아민 (60.7 mg, 0.599 mmol, 5.9 당량)을 충전하고, 반응을 실온에서 진탕했다. 16 시간 후, 반응을 포화된 나트륨 바이카보네이트 (3 mL)로 처리하고 DCE (3 x 3 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (4 mg, 39.5 mg 이론적, 10%)을 제공했다. LC-MS m/z 396.3 (M+1).

[0714]

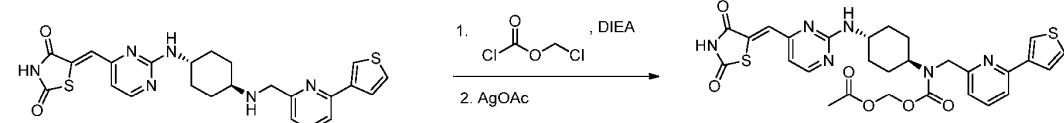
실시예 85



[0715]

[0716]

((트랜스-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)파리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)카바모일)옥시)메틸 아세테이트



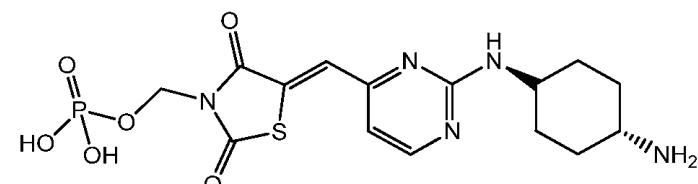
[0717]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)

아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 트리플루오로아세테이트 염 (73.6 mg, 0.12 mmol, 1 당량)을 DMF (2 mL)에서 용해시키고 DIEA (63 μL, 0.36 mmol, 3 당량)을 즉시 부가했다. 클로로메틸 클로로포르메이트 (10.7 μL, 0.12 mmol, 1.0 당량)을 즉시 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 은 아세테이트 (61 mg, 0.36 mmol, 3 당량)을 즉시 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 85 °C에서 진탕했다. 원하는 카바메이트를 분취 HPLC (TFA 방법)으로 정제했다. 가장 순수한 분획을 풀링하고 증발시켰다. 잔여물을 메탄올/1% NH<sub>4</sub>OH 수용액의 1:1 혼합물에서 재용해시키고 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 유리 염기를 실리카겔 상 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)에서 정제하여 원하는 생성물을 황색 고형물 (1.1 mg, 73.7 mg 이론적, 1.5%)을 제공했다. LC-MS m/z 609 (M+1).

[0719]

실시예 86

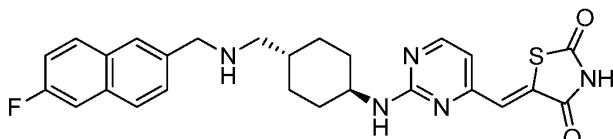


[0720]

((Z)-5-((2-(((1s,4s)-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)-2,4-디옥소티아졸리딘-3-일)메틸 디하이드로전 포스페이트

[0722] 8 mL 동근바닥 바이알에 boc-보호된 아민 [sad123-119] (34.5 mg, 46  $\mu$ mol., 1 당량),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL), 및 TFA (175  $\mu$ L, 2.28 mmol., 50 당량)을 충전했다. 용액을 15 분 동안 실온에서 교반했다. LC-MS는 반응이 완료되었다는 것을 보여주었다. 용매를 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DMSO에서 용해시키고 역상 HPLC (0-50, 12 min, 2 inj)로 정제하여 18.3 mg (73.8%, 1 TFA 염)의 원하는 생성물을 백색 고형물로서 제공했다. LC-MS: 0.58min, M+1=430.

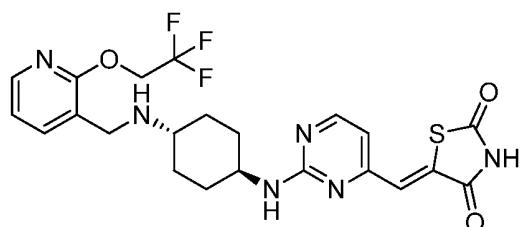
[0723] 실시예 87



[0724]

[0725] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((6-플루오로나프탈렌-2-일)메틸)아미노)메틸)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-플루오로-2-나프트알데하이드 (2.4 mg, 23.9 mg 이론적, 7%)을 얻었다. LC-MS m/z 492.5 (M+1).

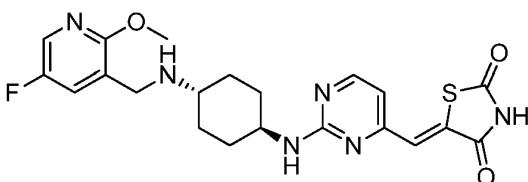
[0726] 실시예 88



[0727]

[0728] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)니코틴알데하이드 (6.7 mg, 35.5 mg 이론적, 19%)을 얻었다. LC-MS m/z 509.5 (M+1).

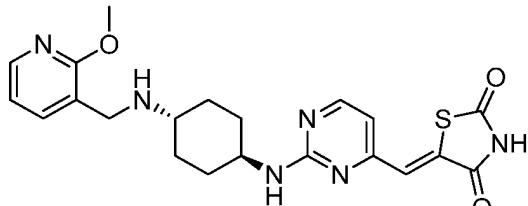
[0729] 실시예 89



[0730]

[0731] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((5-플루오로-2-메톡시페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 5-플루오로-2-메톡시니코틴알데하이드 (4.3 mg, 31.7 mg 이론적, 13.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 459.5 (M+1).

[0732] 실시예 90

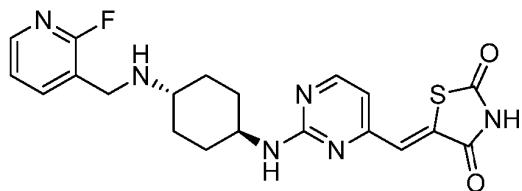


[0733]

[0734] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((2-메톡시페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-메톡시니코틴알데하이드 (9.3 mg, 30.5 mg 이론적, 30.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 441.5 (M+1).

[0735]

실시예 91

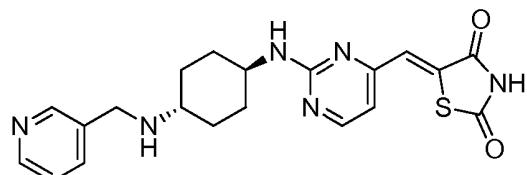


[0736]

[0737] (Z)-5-((2-((1r,4r)-4-((2-플루오로페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-플루오로니코틴알데하이드 (13.1 mg, 29.7 mg 이론적, 44%)을 얻었다. LC-MS m/z 429.5 (M+1).

[0738]

실시예 92

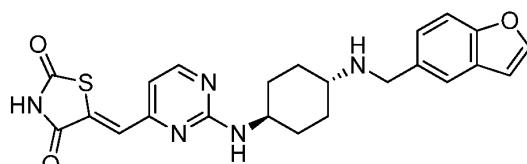


[0739]

[0740] (Z)-5-((2-((1r,4r)-4-((페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 니코틴알데하이드 (3.7 mg, 38.6 mg 이론적, 10%)을 얻었다. LC-MS m/z 411 (M+1).

[0741]

실시예 93

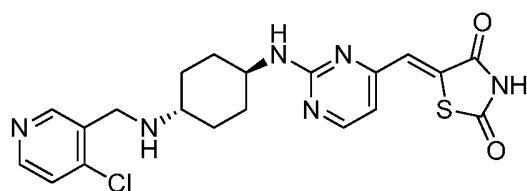


[0742]

[0743] (Z)-5-((2-((1r,4r)-4-((벤조푸란-5-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 벤조푸란-5-카브알데하이드 (4.6 mg, 42.2 mg 이론적, 10%)을 얻었다. LC-MS m/z 450.5 (M+1).

[0744]

실시예 94

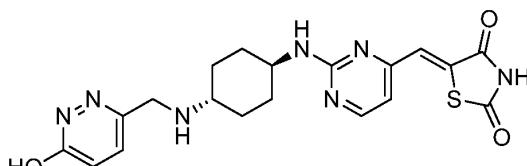


[0745]

[0746] (Z)-5-((2-((1r,4r)-4-((4-클로로페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-클로로니코틴알데하이드 (3 mg, 42 mg 이론적, 7%)을 얻었다. LC-MS m/z 446 (M+1).

[0747]

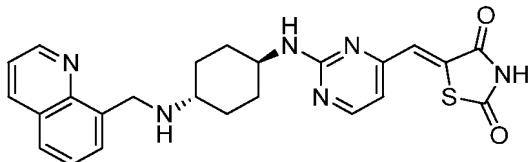
실시예 95



[0748]

[0749] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((6-하이드록시페리다진-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 6-하이드록시페리다진-3-카브알데하이드 (6.8 mg, 40.2 mg 이론적, 17%)을 얻었다. LC-MS m/z 428 (M+1).

[0750] 실시예 96

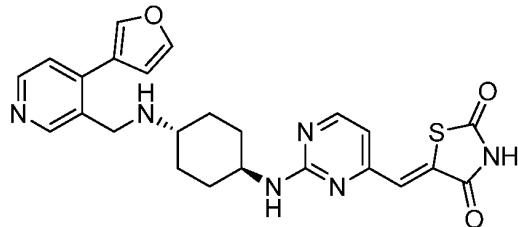


[0751]

[0752] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((퀴놀린-8-일메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 퀴놀린-8-카브알데하이드 (2.1 mg, 43.3 mg 이론적, 4.8%)을 얻었다. LC-MS m/z 461 (M+1).

[0753]

실시예 97

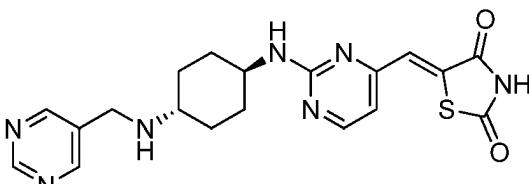


[0754]

[0755] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-(프란-3-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-(프란-3-일)니코틴알데하이드 (14.6 mg, 44.8 mg 이론적, 32%)을 얻었다. LC-MS m/z 477 (M+1).

[0756]

실시예 98

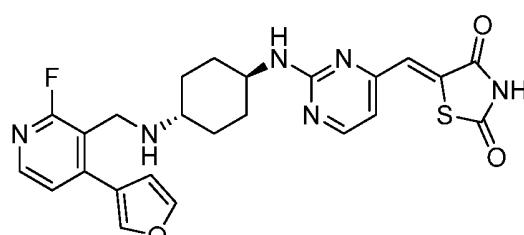


[0757]

[0758] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((페리미딘-5-일메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 페리미딘-5-카브알데하이드 (23.3 mg, 48.7 mg 이론적, 60%)을 얻었다. LC-MS m/z 412 (M+1).

[0759]

실시예 99

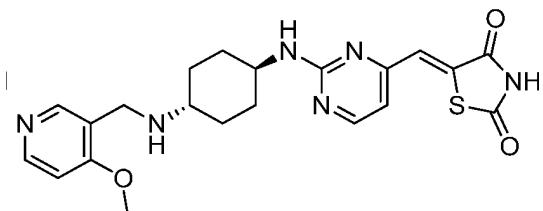


[0760]

[0761] (Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((2-(플루오로-4-(프란-3-일)페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 2-(플루오로-4-(프란-3-일)니코틴알데하이드 (17 mg, 46.5 mg 이론적, 37%)을 얻었다. LC-MS m/z 495 (M+1).

[0762]

실시예 100



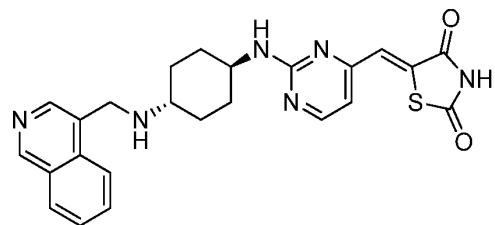
[0763]

[0764]

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-메톡시페리딘-3-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 4-메톡시니코틴알데하이드 (21 mg, 41.4 mg 이론적, 51%)을 얻었다. LC-MS m/z 441 (M+1).

[0765]

실시예 101



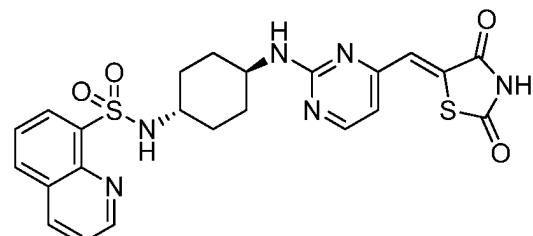
[0766]

[0767]

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-((2-methylphenyl)amino)-2-methylbutyl)amino)cyclohexyl)amino)peperidin-4-ylmethyl)amino)페리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 이소퀴놀린-4-카브알데하이드 (27.9 mg, 44.3 mg 이론적, 64.5%)을 얻었다. LC-MS m/z 461 (M+1).

[0768]

실시예 102



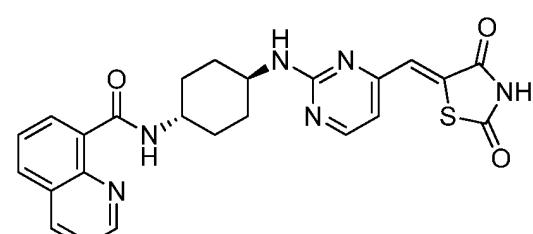
[0769]

[0770]

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리텐)메틸)페리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)퀴놀린-8-설폰아미드를 설폰아미드/아미드의 제조를 위한 일반적인 절차를 사용하여 제조했고 퀴놀린-8-설포닐 클로라이드 (6.6 mg, 44.6 mg 이론적, 8.3%)을 얻었다. LC-MS m/z 511.5 (M+1).

[0771]

실시예 103



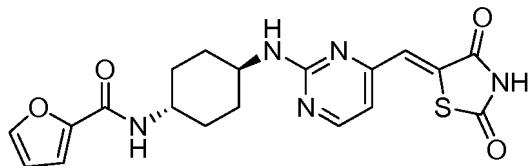
[0772]

[0773]

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리텐)메틸)페리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)퀴놀린-8-카복사마이드를 설폰아미드/아미드의 제조를 위한 일반적인 절차를 사용하여 제조했고 퀴놀린-8-카보닐 클로라이드 (6.8 mg, 44.6 mg 이론적, 15.3%)을 얻었다. LC-MS m/z 475.5 (M+1).

[0774]

실시예 104



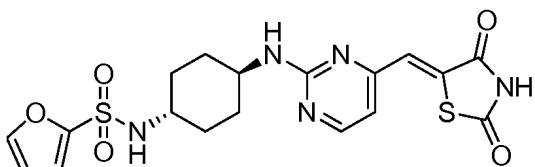
[0775]

[0776]

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리텐)메틸)파리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)푸란-2-카복사마이드를 설폰아미드/아미드의 제조를 위한 일반적인 절차를 사용하여 제조했고 푸란-2-카보닐 클로라이드 (8.9 mg, 38.8 mg 이론적, 23%)을 얻었다. LC-MS m/z 414 (M+1).

[0777]

실시예 105



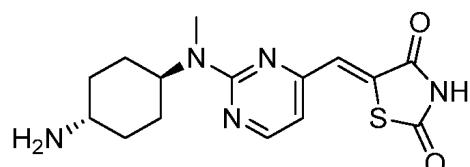
[0778]

[0779]

N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리텐)메틸)파리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)푸란-2-설폰아미드를 설폰아미드/아미드의 제조를 위한 일반적인 절차를 사용하여 제조했고 푸란-2-설포닐 클로라이드 (7 mg, 70.7 mg 이론적, 10%)을 얻었다. LC-MS m/z 450.5 (M+1).

[0780]

실시예 106



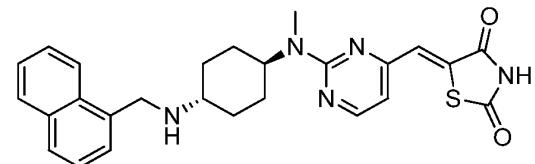
[0781]

[0782]

(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)(메틸)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 tert-부틸 ((1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥실)카바메이트 그 다음 일반적인 탈-보호 절차에 의한 (2.5 mg, 23.3mg 이론적, 10%)을 얻었다. LC-MS m/z 334 (M+1).

[0783]

실시예 107



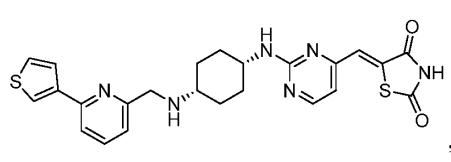
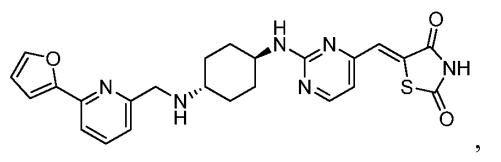
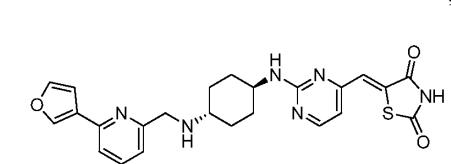
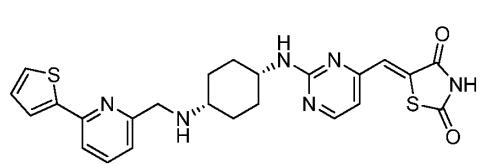
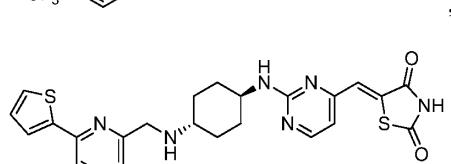
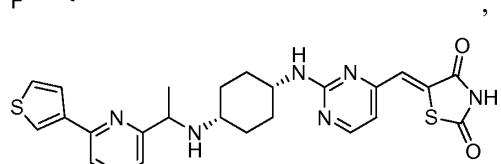
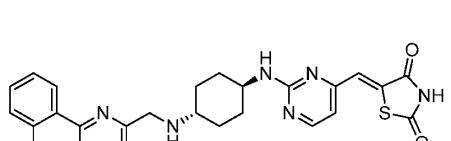
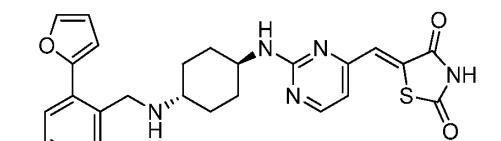
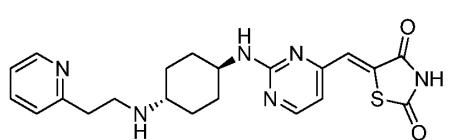
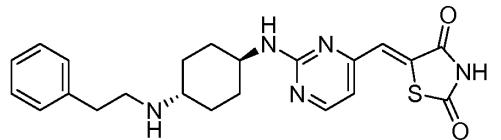
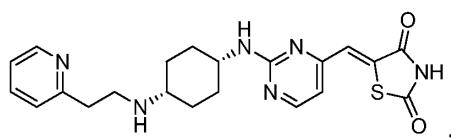
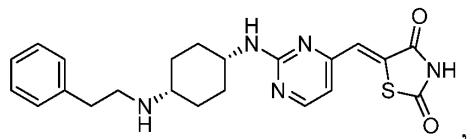
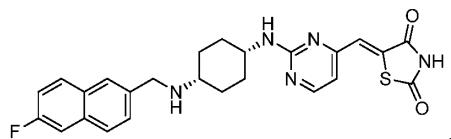
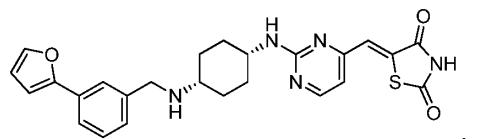
[0784]

[0785]

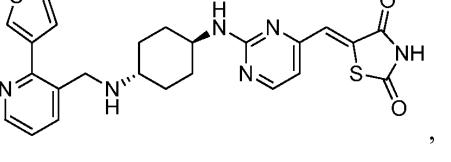
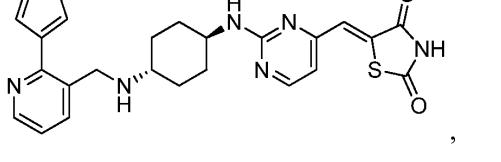
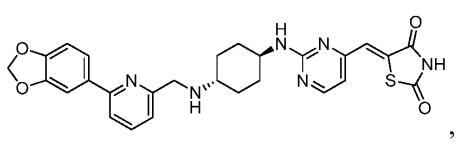
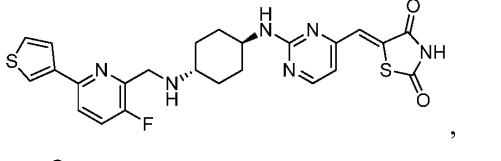
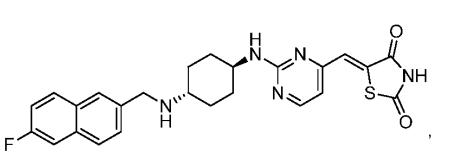
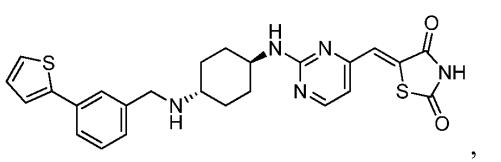
(Z)-5-((2-(메틸((1r,4r)-4-((나프탈렌-1-일메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 환원성 아미노화 절차 1을 사용하여 제조하고 1-나프트알데하이드 (5.4 mg, 42.3 mg 이론적, 13%)을 얻었다. LC-MS m/z 474.5 (M+1).

[0786]

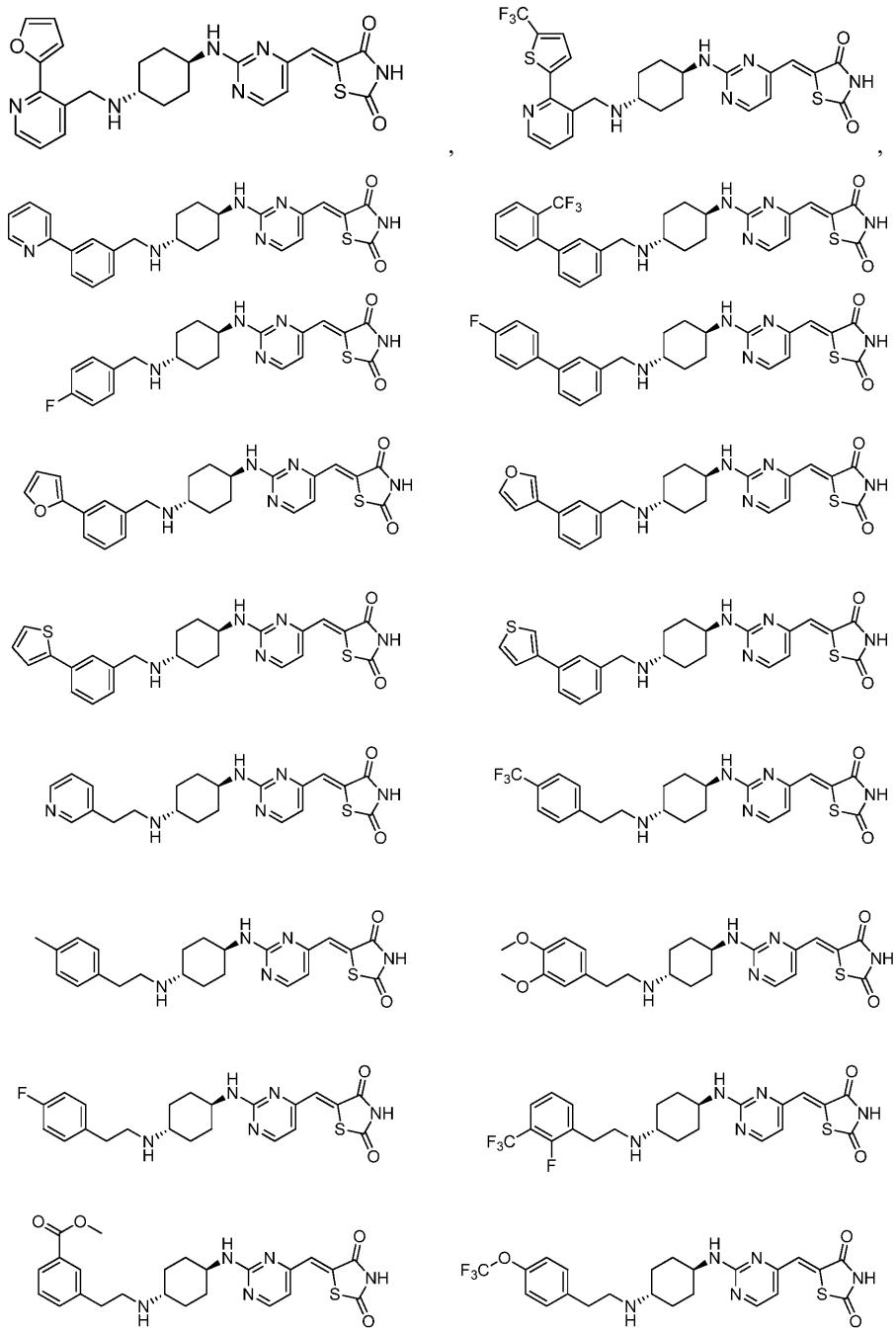
예언적인 환원성 아미노화 유사체 (완료된 일부 합성)



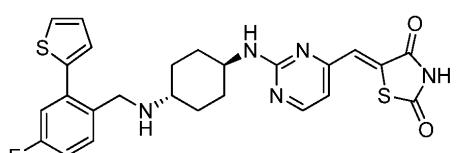
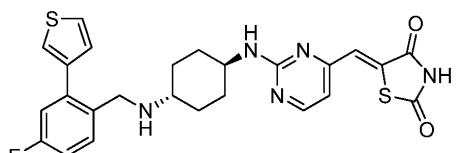
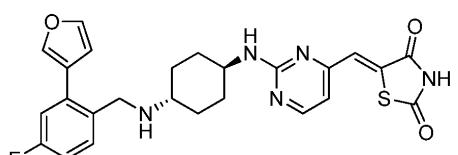
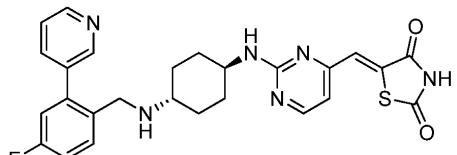
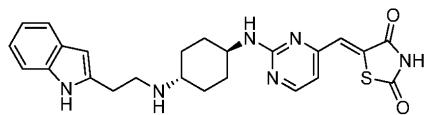
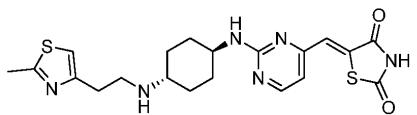
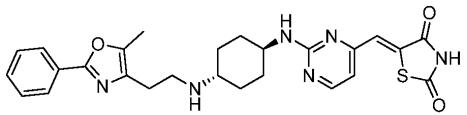
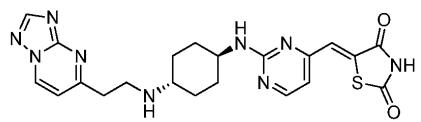
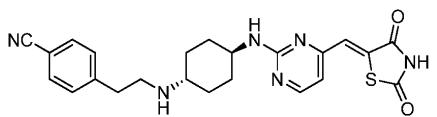
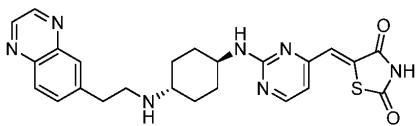
[0787]



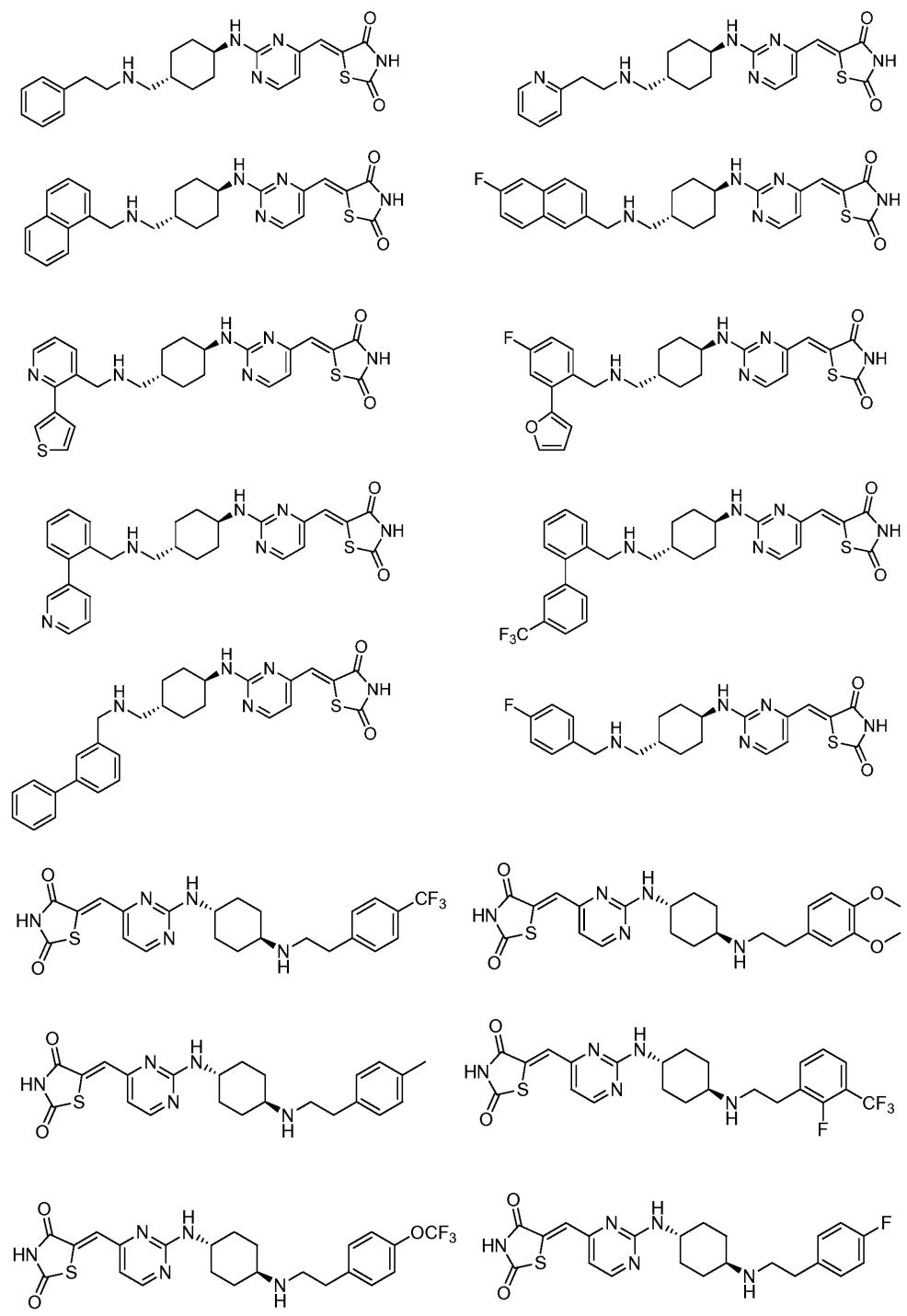
[0788]



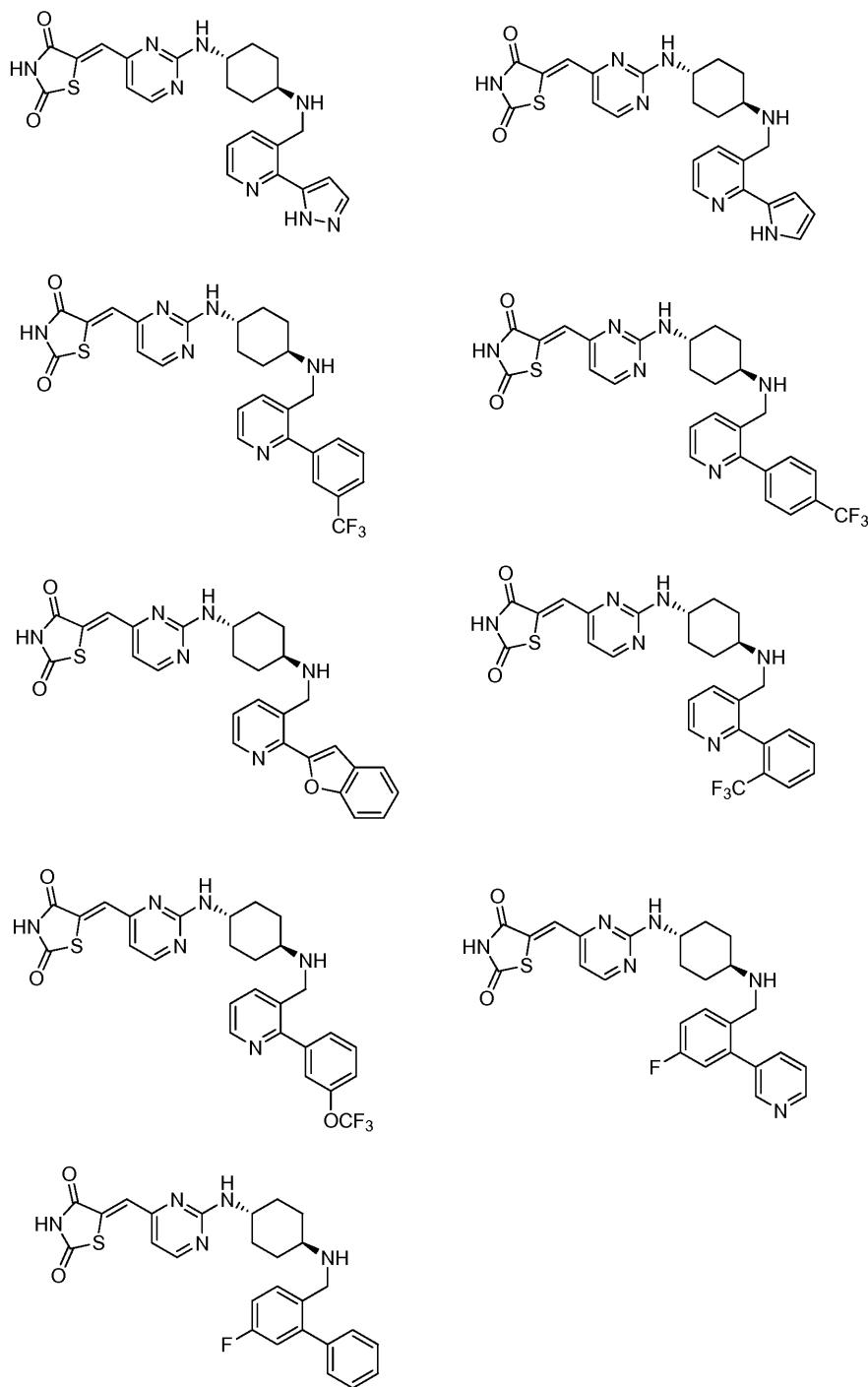
[0789]



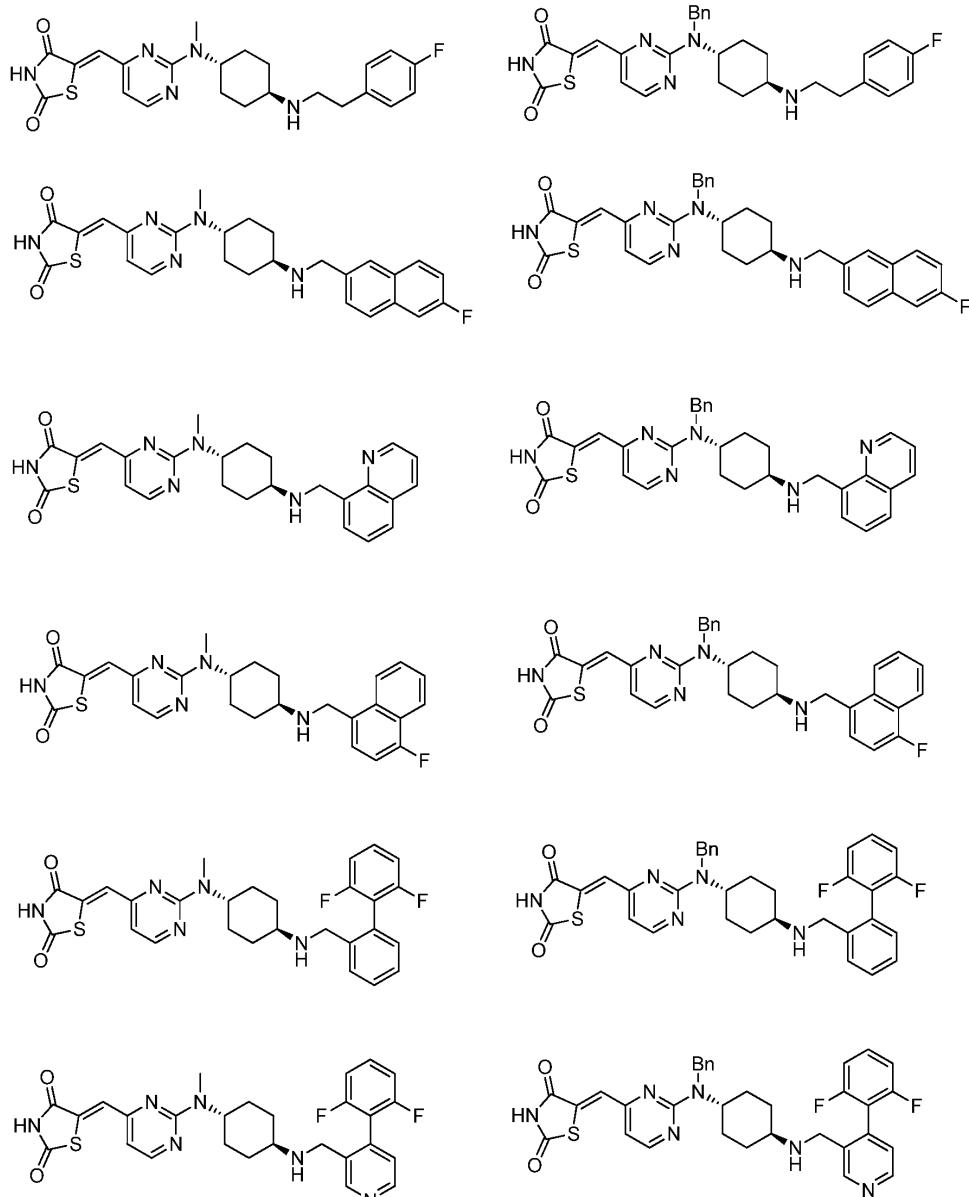
[0790]



[0791]

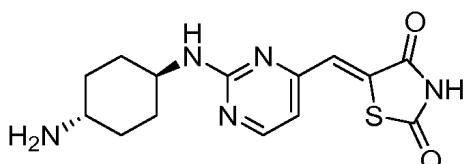


[0792]



[0793]

실시예 108

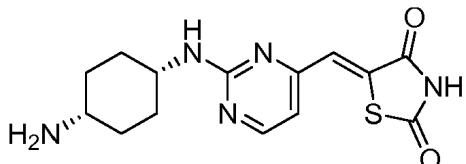


[0795]

[0796] (Z)-5-((2-((트랜스-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 그 다음 일반적인 탈-보호 절차에 의한 tert-부틸 (트랜스-4-아미노사이클로헥실)카바메이트 (6.3 mg, 8.9 mg 이론적, 70%)을 얻었다. LC-MS m/z 320 (M+1).

[0797]

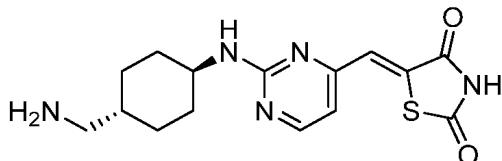
실시예 109



[0798]

[0799] (Z)-5-((2-((시스-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 그 다음 일반적인 탈-보호 절차에 의한 tert-부틸 ((시스-4-아미노사이클로헥실)카바메이트 (17 mg, 15.2 mg 이론적, 112%)을 얻었다. LC-MS m/z 320 (M+1).

[0800] 실시예 110

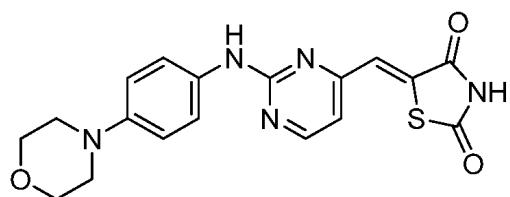


[0801]

[0802] (Z)-5-((2-((트랜스-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 그 다음 일반적인 탈-보호 절차에 의한 tert-부틸 ((트랜스-4-아미노사이클로헥실)메틸)카바메이트 (5.6 mg, 6.15 mg 이론적, 91%)을 얻었다. LC-MS m/z 334 (M+1).

[0803]

실시예 111

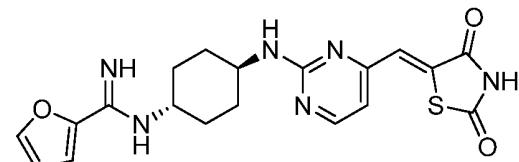


[0804]

[0805] (Z)-5-((2-((4-모폴리노페닐)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 4-모폴리노아닐린 (2 mg, 33.6 mg 이론적, 6%)을 얻었다. LC-MS m/z 384 (M+1).

[0806]

실시예 112

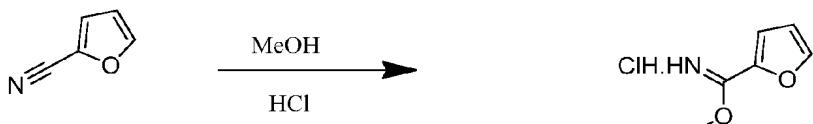


[0807]

[0808] N-(트랜스-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리텐)메틸)파리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)푸란-2-카복시미드아미드를 하기와 같이 제조했다.

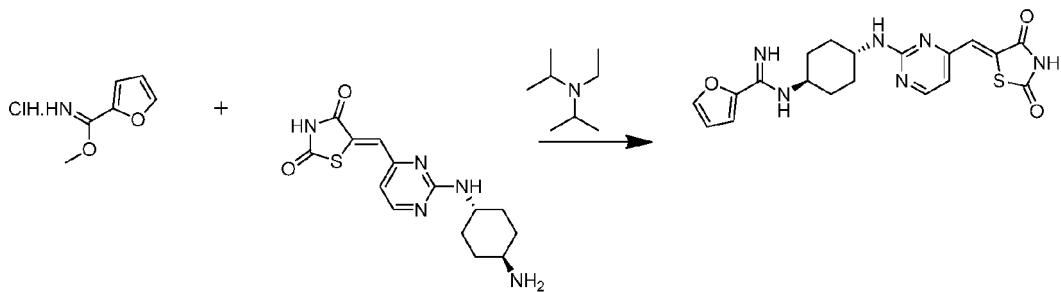
[0809]

메틸 푸란-2-카브이미데이트 하이드로클로라이드의 제조.



[0810]

[0811] 30 mL 섬광 바이알에 디옥산 (2 mL, 8.00 mmol, 6.95 당량) 중 푸란-2-카보니트릴 (107 mg, 1.15 mmol), 메탄올 (1 mL), 및 4.0 M HCl을 충전했다. 반응을 실온에서 밤새 진탕했다. LCMS는 M+1 = 126, 메틸 푸란-2-카브이미데이트에 대하 지배적인 피크를 보여주었다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접적으로 사용했다.



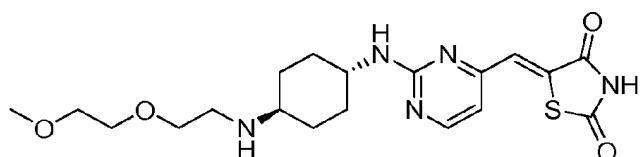
[0812]

[0813]

2-드램 등근바닥 바이알에 메틸 푸란-2-카브이미데이트 하이드로클로라이드 (14.5 mg, 0.090 mmol), DMSO (0.5 mL), (Z)-5-((2-((트랜스-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 (27.2 mg, 0.085 mmol) (일반적인 치환 절차를 사용하여 제조 및 그 다음 일반적인 탈-보호 절차에 의한 tert-부틸 ((1R,4R)-4-아미노사이클로헥실)카바메이트)을 충전하고, 그 다음 MeOH (0.25 mL)을 부가하고 혼합물을 동질할 때까지 진탕했다. 그 다음 용액을 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (250 mg, 1.934 mmol, 21.5 당량)으로 처리하고, Ar으로 퍼지하고, 뚜껑을 덮고 밤새 실온에서 진탕했다. (8.4 mg, 35.1 mg 이론적, 23.9%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  413 ( $M+1$ ).

[0814]

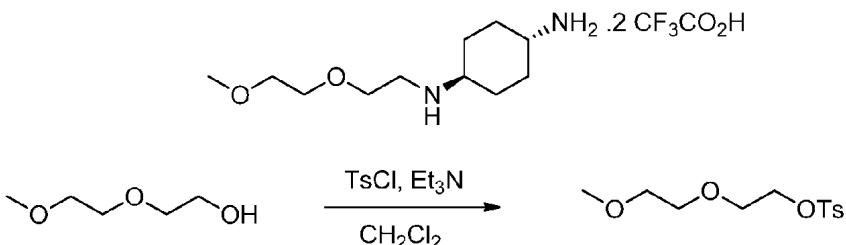
실시예 113



[0815]

[0816]

(Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 하기와 같이 제조했다. 트랜스-N1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)사이클로헥산-1,4-디아민 비스 트리플루오로아세트산 염의 합성



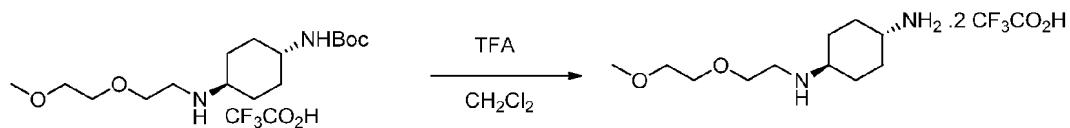
[0817]

[0818]

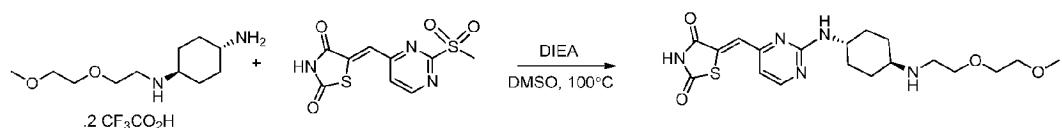
2-(2-메톡시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트: 메틸렌 클로라이드 (5 mL, 0.29 M) 중 2-(2-메톡시에톡시)에탄올 (200 mg, 1.67 mmol, 1 당량), 트리에틸아민 (232  $\mu$ L, 1.67 mmol, 1.0 당량) 및 토실 클로라이드 (317 mg, 1.67 mmol, 1 당량)의 용액을 교반된 실온에서 50 시간 동안. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 실리카겔상 크로마토그래피 (10 g, 헥산/EtOAc 9:1 내지 1:1)로 정제하여 (2-메톡시에톡시)에틸 4-메틸벤zen설포네이트를 무색 오일 (260 mg, 457 mg 이론적, 56.9%)을 얻었다. LC-MS  $m/z$  275 ( $M+1$ ).

[0819]

tert-부틸 (트랜스-4-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)사이클로헥실)카바메이트: 아세토니트릴 (2.5 mL, 0.23 M) 중 (2-메톡시에톡시)에틸 4-메틸벤zen설포네이트 (160 mg, 0.58 mmol, 1 당량), DIEA (102  $\mu$ L, 0.58 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 (트랜스-4-아미노사이클로헥실)카바메이트 (125 mg, 0.58 mmol, 1 당량)의 용액을 85 °C에서 50 분 동안 교반했다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 분취 HPLC ( $H_2O/MeOH$  0.1% TF A)로 정제하여 tert-부틸 (트랜스-4-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)사이클로헥실)카바메이트 트리플루오로아세테이트 염을 무색 오일 (114 mg, 251 mg 이론적, 45.4%)로서 얻었다. LC-MS  $m/z$  317 ( $M+1$ ), 275 ( $M+1-[\text{O}]$ 소부틸렌).



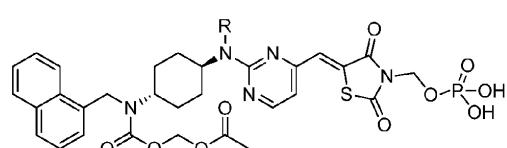
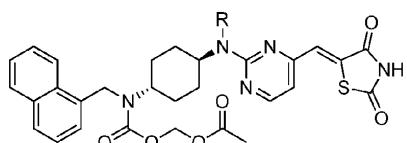
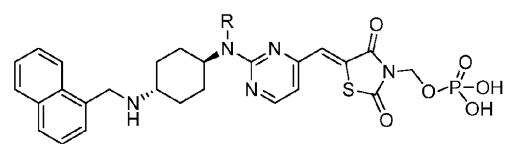
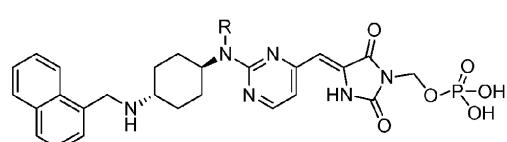
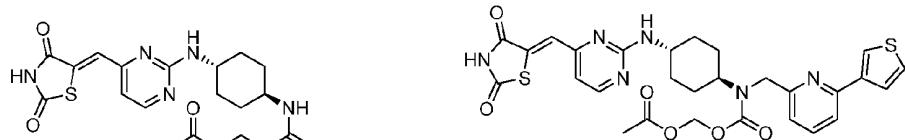
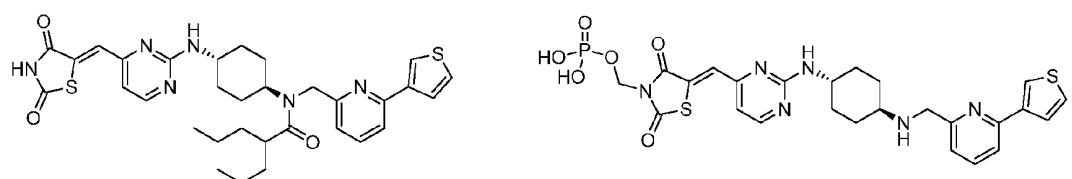
[0822] 트랜스-N1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)사이클로헥산-1,4-디아민 비스 트리플루오로아세테이트 염의 합성: TFA (1.38 mL, 18.0 mmol, 68.0 당량) 및 메틸렌 클로라이드 (1.5 mL, 0.09 M) 중 tert-부틸 (트랜스-4-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)사이클로헥실)카바메이트 트리플루오로아세테이트 염 (114 mg, 0.27 mmol, 1 당량)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 에테르에서 분쇄하여 트랜스-N1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)사이클로헥산-1,4-디아민 비스 트리플루오로아세테이트 염을 백색 고형물 (77.7 mg, 118 mg 이론적, 66.0%)로서 얻었다. LC-MS m/z 217 (M+1).

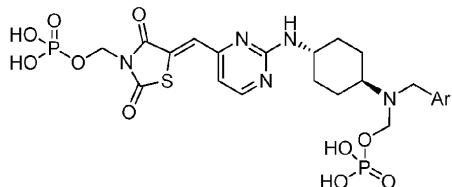
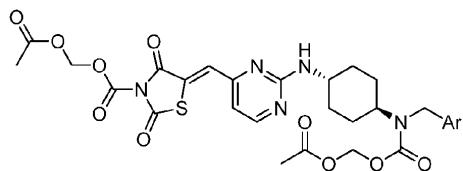
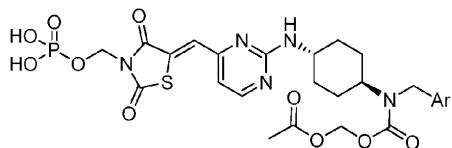


[0824] (Z)-5-((2-((트랜스-4-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온을 일반적인 치환 절차를 사용하여 제조했고 트랜스-N1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)사이클로헥산-1,4-디아민 비스 트리플루오로아세테이트 염 (4.1 mg, 56.3 mg 이론적, 7.3%)을 얻었다. LC-MS m/z 422 (M+1).

[0825] 실시예 114

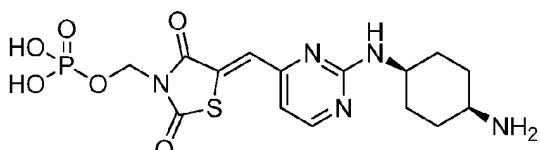
[0826] 예언적인 전구약물 유사체





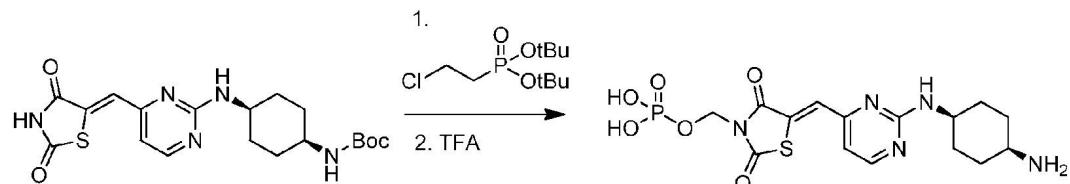
[0829]

실시예 115



[0831]

[0832] ((Z)-5-((2-(((1s,4s)-4-아미노사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)-2,4-디옥소티아졸리딘-3-일)메틸 디하이드로전 포스페이트

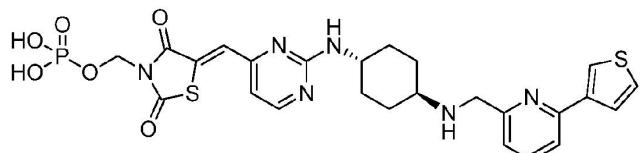


[0833]

[0834] tert-부틸 (트랜스-4-((4-((Z)-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리텐)메틸)파리미딘-2-일)아미노)사이클로헥실)카바메이트 트리플루오로아세테이트 염 (70.8 mg, 0.13 mmol, 1 당량)을 DMF (1 mL)에서 용해시키고 미네랄 오일 중나트륨 하이드라이드 60% (63  $\mu$ L, 0.36 mmol, 3 당량)을 즉시 부가했다. 클로로메틸 클로로포르메이트 (10.6 mg, 0.26 mmol, 2.0 당량)을 즉시 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반했다. 디-tert-부틸 (클로로메틸) 포스페이트 (31  $\mu$ L, 0.13 mmol, 1 당량)을 즉시 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 진탕했다. 그 다음 반응 혼합물을 50 °C에서 진탕했다. 용매를 증발시키고 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에서 혼탁시키고 트리플루오로아세트산 (0.26 mL, 3.33 mmol, 25 당량)로 처리했다. 원하는 포스페이트를 분취 HPLC (기본적인 방법)로 정제했다.

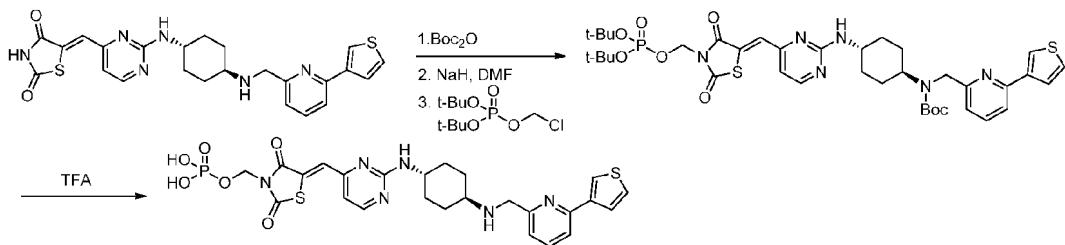
[0835]

실시예 116



[0836]

[0837] ((Z)-2,4-디옥소-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-3-일)메틸 디하이드로전 포스페이트



[0838]

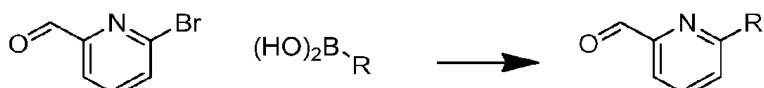
((Z)-2,4-디옥소-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-3-일)메틸 디하이드로전 포스페이트를 (Z)-5-((2-((트랜스-4-(((6-(티오펜-3-일)파리딘-2-일)메틸)아미노)사이클로헥실)아미노)파리미딘-4-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온의 2차 아민의 boc-보호 그 다음 디-tert-부틸 클로로메틸포스페이트에 의한 히단토인의 알킬화 및 TFA에 의한 t-부틸 그룹 및 boc 그룹의 탈보호에 의해 제조했다.

[0840]

실시예 117

[0841]

관례적인 알데하이드의 합성을 위한 일반적인 봉산 커플링 절차

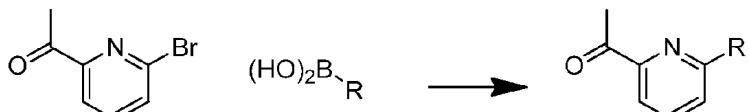


[0842]

2-드램 동근바닥 바이알에 6-브로모파리딘알데하이드 (100 mg, 0.538 mmol)을 충전하고 봉산 (0.538 mmol, 1 당량)을 THF (2 mL)에서 부가했다. 그 다음 2 M Na2CO3 (0.403 mL, 0.806 mmol, 1.5 당량) 및 Pd(PPh3)4 (31.0 mg, 0.027 mmol, 0.05 당량)을 부가하고 85 °C에서 밤새 진탕했다. 용매를 genevac에서 제거하고 잔여물을 포화된 NaHCO3 (1 mL)로 세정했다. 수성 층을 EtOAc (3x1 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 genevac 상에서 건조하고 조 물질을 헥산 중 5-40% EtOAc의 구배를 갖는 플래시 정제를 사용하여 정제했다.

[0844]

관례적인 케톤의 합성을 위한 일반적인 봉산 커플링 절차



[0845]

40 mL 동근바닥 바이알에 1-(6-브로모파리딘-2-일)에타논 (780 mg, 3.9 mmol), THF (96 mL, 0.48 M), 봉산 (3.9 mmol, 1.0 당량), 2 M Na2CO3 (3.9 mL, 7.8 mmol, 2.0 당량), Pd(PPh3)4 (225 mg, 0.195 mmol, 0.05 당량)을 충전하고, Ar으로 퍼지하고, 85 °C에서 36 시간 동안 진탕했다. 용매를 genevac에서 제거하고 잔여물을 포화된 NaHCO3 (25 mL)와 EtOAc (25 mL) 사이에서 분할했다. 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 Biotage (SiO2, 50 g, 칼럼 용적 상 2-50% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 원하는 커플링된 생성물을 얻었다.

[0847]

실시예 118 - 검정

[0848]

선택된 세포 증식 억제 데이터

[0849]

표 1:

인간 암	세포주	배지	양성 약물	인큐베이션 시간
다발성 골수종	MV4-11	IMDM	시스플라틴	72 시간
	RPMI-8226	RPMI-1640		
	NCI-H929	RPMI-1640+0.05 mM 2-머캅토에탄올		

[0850]

모든 세포를 10% FBS가 보충된 배지에서 배양하고, 단 그 세포는 특별히, 37 °C의 온도, 5 % CO2 및 95 % 습도

에서 뚜렷했다. 모든 배양 배지를 GIBCO로부터 구매했다 (USA, IMDM Cat. 12200-036; RPMI 배지 1640 Cat. 31800-022; 2-미캡토에탄올 Cat. 21985-023).

[0852] **시약:**

CellTiter 96® 수성 MTS 시약 분말 (Cat. 번호: G11 12, Promega. 광으로부터 보호된 4 °C에서 건조된 MTS 시약 분말을 보관했다.)

페아진 메토설플레이트 (PMS) (생성물 번호: P9625, SIGMA. 광으로부터 보호된 4 °C에서 건조된 PMS 분말을 보관했다.)

[0855] **PMS 용액의 제조:**

DPBS 중 0.92 mg/mL를 멸균한, 광-보호된 용기로 0.2  $\mu\text{m}$  필터를 통해 필터-멸균한다. -20 °C에서 보관했다.

[0857] **MTS 용액의 제조:**

(10 개의 96-웰 플레이트에 충분한) MTS 용액 21 mL의 제조를 위해 하기 프로토콜이 추천된다.

[0859] a. 광-보호된 용기를 선택하거나 용기를 포일로 감싼다.

[0860] b. DPBS 21 mL를 용기에 첨가한다.

[0861] c. MTS 시약 분말 42 mg을 칭량하고, DPBS에 첨가한다.

[0862] d. 15 분 동안 또는 MTS가 완전히 용해될 때까지 자성 교반 플레이트 상에서 보통의 속도로 혼합한다.

[0863] e. MTS 용액의 pH를 측정한다. 최적 pH는 pH 6.0 내지 6.5이다. 용액이 pH 6.5 초과인 경우, 1N HCl을 사용하여 pH 6.5로 조정한다.

[0864] f. 0.2  $\mu\text{m}$  필터를 통해 MTS 용액을 멸균 광-보호된 용기로 필터-멸균한다.

[0865] g. MTS 용액을 -20°C에서 광으로부터 보호하여 저장한다.

[0866] **MTS/PMS의 혼합물의 제조:**

[0867] a. 100  $\mu\text{L}$  부피로 배양된 세포를 함유하는 1 개의 96-웰 플레이트에 충분한 시약을 제조하기 위해서, MTS 용액 및 PMS 용액을 해동한다. 20 mL 크기의 MTS 용액이 완전히 해동하는데 37°C 수욕에서 10 분 또는 실온에서 대략 90 분이 걸린다. (주석: 편의상, 먼저 생성물을 해동하고, 1 mL 투브의 PMS 용액의 전체 내용물을 20 mL 병의 MTS 용액으로 옮길 수 있다. 이 혼합물은 미사용시 -20°C에서 저장되어야 한다. 4°C에서 PMS 및 MTS 용액을 저장하는 경우, 검정 플레이트로 첨가하기 직전까지 상기 용액들을 합하지 않는다.)

[0868] b. 무균 기술을 사용하여 호박색 시약 병으로부터 MTS 용액 2.0 mL를 제거하고, 시험 투브로 옮긴다.

[0869] c. 세포를 함유하는 배양 플레이트로 첨가하기 직전 PMS 용액 100  $\mu\text{L}$ 를 MTS 용액 2.0 mL에 첨가한다.

[0870] d. 투브를 온화하게 빙빙돌려 협처진 MTS/PMS 용액의 완전한 혼합을 확립한다.

[0871] **장비:**

[0872] SpectraMAX Plus 마이크로플레이트 분광측정기 모델 3011, Molecular Devices Corp. (미국 캘리포니아주 소재); CO<sub>2</sub> 물 재킷 달린 인큐베이터, Therma (미국). 역 (reverse) 현미경, Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (중국 충칭 소재).

[0873] **세포독성 및 IC<sub>50</sub> 측정:**

[0874] 1. 대수 성장 기간 동안 각각 세포를 수확하고 혈구계로 카운트하였다. 세포 생존력은 트립판 블루 배제에 의해 98% 이상이었다.

[0875] 2. 세포 농도를 각 배지와 함께 2.22 x 113 또는 1.11 x 113 또는 5.56 x 10<sup>4</sup> 세포/mL로 조정하였다.

[0876] 3. 90  $\mu\text{L}$  세포 혼탁액을 96-웰 플레이트에 첨가하였고(각각의 세포 농도마다 3회씩), 최종 세포 밀도는 2 x 10<sup>4</sup> 또는 1 x 10<sup>4</sup> 또는 5 x 10<sup>3</sup> 세포/웰이었다. 5 x 10<sup>3</sup> 세포/웰의 밀도를 제 1 시험에 사용하였다. 제 1 시험의 결과에 따라 적절한 세포 밀도를 결정하고 조정하였다.

[0877] 4. 다음 날, 시험 물품 또는 양성 약물을 20 mM의 농도에서 모액으로서 DMSO를 사용하여 용해하였다.

[0878] 5. 약물 용액 10  $\mu$ L를 각각의 웰에 분배하였다(각각의 약물 농도마다 3회씩).

[0879] 6. 또 다른 72 시간 동안 플레이트를 배양한 후, MTS 검정에 의해 측정하였다.

[0880] 7. 사용 직전 MTS/PMS 용액을 제조하였다. 혼합물 20  $\mu$ L를 배양 배지 100  $\mu$ L를 함유하는 96-웰 검정 플레이트의 각 웰로 도입하였다. (최종 반응 부피는 120  $\mu$ L이었다.)

[0881] 8. 가습된 5% CO<sub>2</sub> 대기 중 37°C에서 1 내지 4 시간 동안 플레이트를 인큐베이션하였다.

[0882] 9. 490 nm에서의 흡광도를 SpectraMAX Plus 마이크로플레이트 분광측정기를 사용하여 기록하였다.

[0883] **데이터 분석:**

[0884] GraphPad Prism 버전 5의 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub>을 계산하였다. 에스자형 투여량을 갖는 비선형 회귀 모델을 사용하여 그래프 곡선을 피팅하였다.

[0885] **결과**

[0886] 결과를 표 2에 나타내었다.

[0887] 표 2: IC<sub>50</sub> 값 ( $\mu$ M)

화합물	Panc-1	RPMI-8226	KU812	NCI-H929	MV4-11
11219	>50	18	>50	17.1	
11231	32	21.4	>50	10.8	
11233	27	14.1	6.7	35	
11238	11.5	3.2	11.8	2.1	
11239	18.1	2.2	23.5	3.2	
11252	>50	>50	>50	27.4	
11253	>50	41	>50	16.2	
11254	>50	>50	>50	33.4	
11255	5.3	2.6	2.1	0.55	0.42
11256	15.7	8.6	19.4	7.2	
11270	5.6	1.8	2.5	0.64	0.7
11292				>50	>50
11294				27	28
11302				36.9	14.3
11305				2.7	1.2
11353				7.4	10.4
11405				0.91	1
11407				1	1.1
11408				1.5	1.4
11409				0.93	1.2
11410				1.9	2.3
11412				1.1	1.2
11413		0.73	0.55	0.59	0.54
11414				0.58	0.29
11415				1.1	1.4
11416		0.11	0.13	0.23	0.085
11417				3.4	1.8

[0888]

화합물	Panc-1	RPMI-8226	KU812	NCI-H929	MV4-11
11421				4.3	1.9
11422				5.1	3.3
11423				15.3	4.1
11406				2.9	7.4
11411				2.6	18.8
11533				29.1	>50
11534				1.1	10.2
11535				0.67	5.3
11536				1.4	2.7
11432				0.92	3.2
11644		0.062	0.11	0.086	0.037
11645				2.7	1.7
11646				0.091	0.031
11647				1.4	2.3
11648				4.8	3.6
11649				2.1	1.9
11650				0.66	1.5
11651				>50	6.8
11652				0.35	0.34
11653				>50	7.6
11654				1.6	6.3
11655				5.2	4.7
11656					2.3
11657				1.3	5.3
11658				0.3	1
11659				7	4.7
11660		0.77		0.4	0.24
11661				1.5	1.1
11662		0.082	0.14	0.084	0.1
11663				2.4	2.1
11664				3.7	4.5
11665				4	0.98
11669				18.2	18.4
11670				10.3	9.8
11671				0.8	1.4
11672				1.2	1.4
11673				0.2	0.33
11674				3.5	3.3
11675				4.6	1.6
11676				0.93	1.2
11677				1.2	1.7
11678				0.69	0.76
11723				21	14
11712				4.2	4
11717				0.55	1.1

[0889]

화합물	Panc-1	RPMI-8226	KU812	NCI-H929	MV4-11
11739				3.4	3.9
11740				5.5	4.4
11741				4.6	4.2
11801				3.9	3.5
11802		0.49		0.16	0.097
11816		3.4		0.34	0.38
11834		>50		>50	
11835		4.7		1.3	
11836		10.1		0.65	
11837		>50		3	
11838		>50		4.6	
11839		>50		11.8	
11840		1.5		0.37	

[0890]

[0891]

표 3: 300 nM의 화합물로 처리될 때 효소의 활성 퍼센트 (효소의 Km에서 존재하는 ATP)

화합물	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
11219	64	63	10	23	3	5
11231	113	92	10	50	58	42
11233	97	64	80	100	99	91
11238	48	61	14	52	42	32
11239	52	91	21	56	37	33
11252	96	96	20	86	110	83
11253	101	93	68	99	55	96
11254	96	107	86	113	97	113
11255	14	46	16	15	1	7
11256	44	58	30	26	2	4
11270	25	59	32	19	1	5
11292	45	77	11	14	-1	3
11294	87	72	32	35	4	5
11302	98	82	12	12	3	3
11305	71	86	11	22	6	8
11353	43	50	12	18	-1	4
11405	-6	18	-1	8	-2	0
11407	53	48	-7	10	-1	0
11408	7	43	5	12	1	3
11409	54	41	-11	11	0	2

[0892]

화합물	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
11410	77	74	-12	21	-1	0
11412	22	49	14	11	-1	0
11413	38	62	-16	7	0	2
11414	25	42	20	18	0	1
11415	6	35	-5	11	-1	1
11416	19	48	-9	7	-1	0
11417	57	55	6	14	0	0
11421	98	97	8	32	3	2
11422	79	97	49	78	15	25
11423	98	99	46	49	8	8
11406	-10	44	25	14	5	3
11411	43	52	76	28	0	12
11533	109	80	63	46	7	6
11534	72	59	21	14	-1	2
11535	35	51	14	14	-1	1
11536	31	84	64	44	2	9
11432	12	47	16	16	1	6
11644	13	57	-3	10	1	5
11645	29	45	-19	3	0	2
11646	22	56	-15	7	1	2
11647	9	35	-18	7	1	6
11648	-2	41	15	28	2	21
11649	5	37	-15	5	0	1
11650	9	51	-3	14	0	4
11651	55	71	1	22	-1	3
11652	17	50	-6	16	0	5
11653	33	52	26	21	1	5
11654	63	67	-10	19	3	2
11655	14	67	54	34	1	16
11656	65	75	-6	20	-1	1
11657	23	39	29	35	2	2
11658	6	30	19	13	1	1
11659	9	37	-6	9	-2	1
11660	40	58	-14	11	-2	2
11661	-3	32	-17	9	-3	-1
11662	16	52	-14	9	-2	-2
11663	25	54	1	12	-2	-1
11664	5	39	1	19	-2	-1
11665	14	52	9	20	-2	3
11669	77	80	-6	16	1	3
11670	74	86	46	48	7	10
11671	28	50	23	16	2	4

[0893]

화합물	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
11672	31	40	-6	14	0	3
11673	5	19	-2	11	1	2
11674	72	65	-12	10	0	2
11675	82	77	-11	18	18	11
11676	32	49	-10	11	2	3
11677	21	47	0	20	4	6
11678	-4	41	-18	6	-1	2
11679	27	43	-6	9	0	3
11680	24	35	-11	7	0	2
11681	23	44	-13	10	-1	4
11682	29	54	-18	10	-1	1
11683	50	62	-6	12	-1	2
11684	41	58	-12	5	-1	2
11685	98	95	95	119	103	89
11686	46	68	38	17	12	22
11536	31	84	64	44	2	9
11723	63	78	-15	23	0	4
11712	-1	25	-6	11	2	4
11717	43	50	-16	15	0	2
11739	63	78	-15	23	0	4
11740	62	67	-17	18	-2	6
11741	48	68	-14	17	0	6
11801	72	66	1	19	-2	3
11802	27	56	-3	7	-2	3
11816	38	46	-4	8	-2	1
11834	76	70	11	20	-3	2
11835	49	73	2	13	-6	2
11836	41	56	7	14	-5	2
11837	71	57	16	19	-6	2
11838	32	55	5	20	-6	1
11839	69	55	-1	16	-6	-1
11840	37	48	-5	11	-8	-1
12040				-3	-1	0
12054				-2	-3	0
12078				19	-1	2

[0894]

표 4: IC<sub>50</sub> (nM) (효소의 Km에서 존재하는 ATP)

화합물	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
11219				204	7	27
11231			72			

[0896]

화합물	CK1γ2(h)	CK1(y)	CK2(h)	Pim-1(h)	Pim-2(h)	Pim-3(h)
11233						
11238			69			
11239			87			
11252			61			
11255				12	0.5	4
11256				123	1	15
11270				187	3	32
11292		69	78	1	9	
11294				247	18	113
11407				33	0.6	3
11409				103	1	4
11410				108	1	9
11413		9	38	0.6	9	
11414				85	2	5
11416		29	36	1	6	
11417				42	2	4
11644			45	32	0.7	6
11646			6	24	0.5	1
11650			29	68	2	12
11652			24	67	0.7	16
11660			11	42	2	4
11662			6	50	9	4
11673			28	96	4	18
11674			11	79	0.7	5
11923				377	160	205
11932				1231	6	260
11933				330	11	26
11934				118	10	14
12054			82	29	1	7

[0897]

#### 참조 문헌 인용

본원에서 인용되는 모든 미국 특허 및 미국 공개 특허 출원은 본원에서 참조로 인용된다.

#### 등가물

본 발명의 몇몇 구현예가 본원에서 기술되었고 실증되었지만, 당해분야의 숙련가는 본원에 기재된 하나 이상의 이점 및/또는 결과를 획득하고/하거나 기능을 수행하기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 착안할 것이고, 그러한 변화 및/또는 변형 각각은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주된다. 보다 일반적으로, 당해분야의 숙련가는 본원에 기재된 모든 파라미터, 치수, 물질 및 구성이 예시적인 의미이며, 본 발명의 교시가 사용되는 용도 또는 특정 용도에 따라 실제 파라미터, 치수, 물질 및/또는 구성이 좌우될 것임을 쉽게 이해할 것이다. 당해분야의 숙련가는 일상적인 실험만을 사용하여 본원에 기재된 본 발명의 특정 구현예에 대한 많은 등가물을 확인할 수 있거나 인식할 것이다. 따라서, 상기 구현예가 단지 예로써만 제시된 것이고, 첨부된 청구범위 및 그의 등가물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기재되고 청구되는 것과 다르게 실시될 수 있음이 이해된다. 본 발명은 본원에 기재된 각각의 개별 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 상기 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트 및/또는 방법이 서로 모순되지 않는다면, 둘 이상의 상기 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트 및/또는 방법의 임의의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.