

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0067129

(43) 공개일자 2020년06월11일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
 A61P 35/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 C07D 487/04 (2013.01)
 A61K 31/4985 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7004164</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년07월24일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년02월12일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/043378</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/023165
 국제공개일자 2019년01월31일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/536,371 2017년07월24일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 이소큐어 바이오사이언스 인코퍼레이티드
 미국, 매사추세츠 02478, 벨몬트 피오 박스 346,
 콩코드 애비뉴 405</p> <p>(72) 발명자
 장, 텅후
 미국, 매사추세츠 02445, 브루클린 #3, 체스넛 스트리트 91
 체, 지안웨이
 미국, 캘리포니아 92130, 샌디에이고 사지브러시
 벤 웨이 6306</p> <p>(74) 대리인
 정영수</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **돌연변이체 이소시트레이트 탈수소효소 억제제 및 그 조성물 및 그 제조방법****(57) 요약**

본 발명은 암 또는 이의 관련 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한 신규의 화합물, 및 이의 약학 조성물 및 이의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

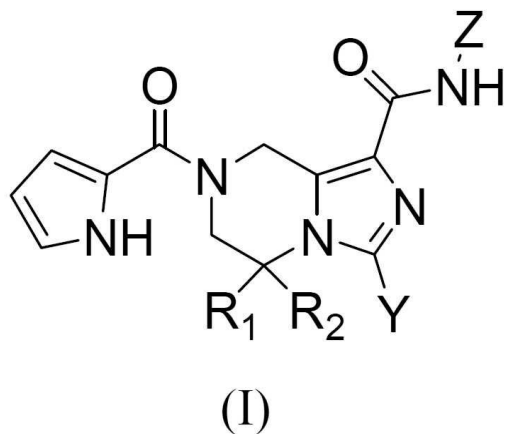
A61P 35/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조식 (I)을 갖는 화합물:



여기서,

각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

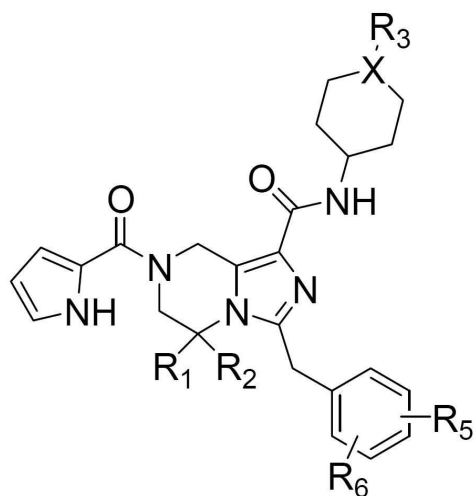
Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1-C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및

Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기 구조식 (I-A)을 갖는 화합물:



(I-A)

여기서,

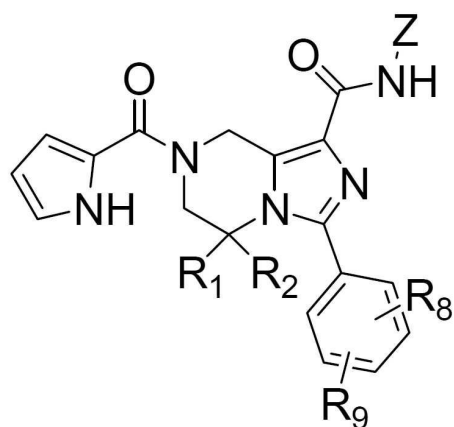
X는 CH, N 또는 O이고, 여기서 X가 O 인 경우, R₃은 부재하고;

R₃은 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHC(=O)CH₃(아세트아미드), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드), NHC(=O)CH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로 선택되고; 및

각각의 R₅ 및 R₆은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHC(=O)CH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 하기 구조식 (I-B)을 갖는 화합물:



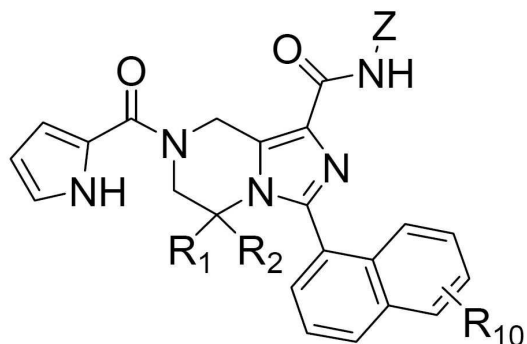
(I-B)

여기서,

각각의 R₈ 및 R₉는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHC(=O)CH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₈ 및 R₉는 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하는 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 하기 구조식 (I-C)을 갖는 화합물:



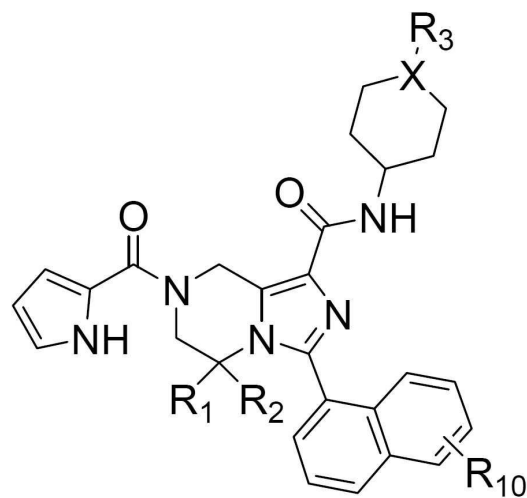
(I-C)

여기서,

R₁₀은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHCOCH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 하기 구조식 (I-D)을 갖는 화합물:



(I-D)

여기서,

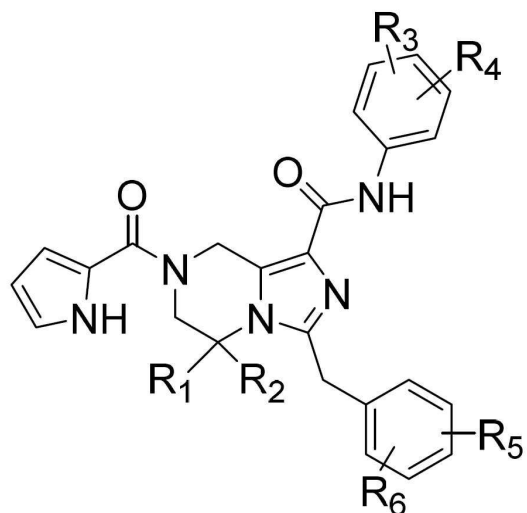
X는 CH, N 또는 O이고, 여기서 X가 O 인 경우, R₃은 부재하고;

R₃은 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHCOCH₃(아세트아미드), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드), NHCOCH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

R₁₀은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHCOCH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

하기 구조식 (II)을 갖는 화합물:



(II)

여기서,

각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아미드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

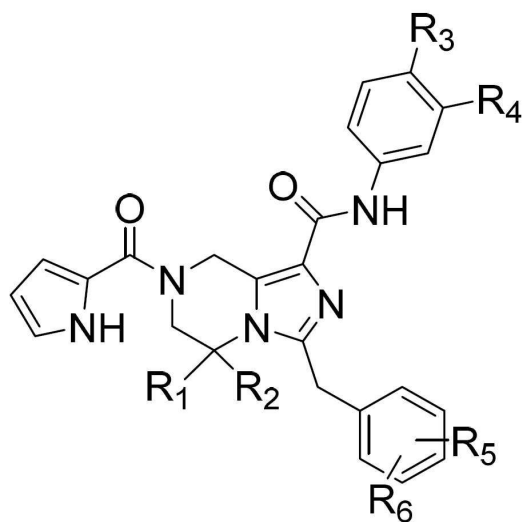
각각의 R₃ 및 R₄는 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHC(=O)CH₃(아세트아미드), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드), NHC(=O)CH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

각각의 R₅ 및 R₆은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHC(=O)CH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태.

청구항 7

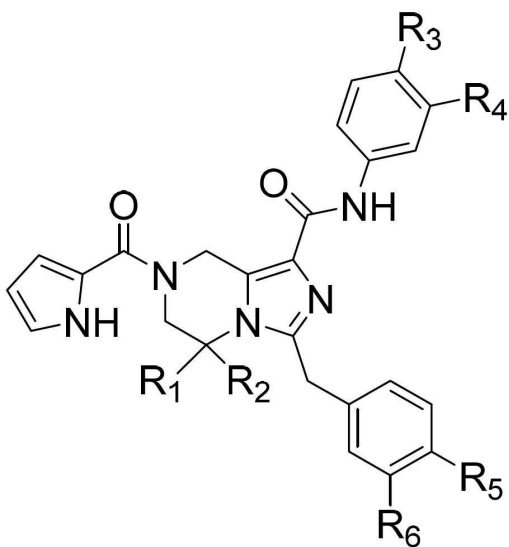
제 6 항에 있어서, 하기 구조식 (II-A)을 갖는 화합물



(II-A)

청구항 8

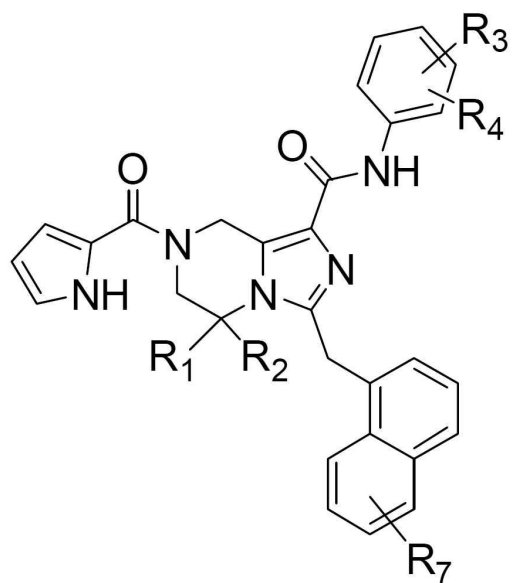
제 6 항에 있어서, 하기 구조식 (II-B)을 갖는 화합물.



(II-B)

청구항 9

제 6 항에 있어서, 하기 구조식 (II-C)을 갖는 화합물:



(II-C)

청구항 10

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 $R_1 = R_2 = H$ 인 화합물.

청구항 11

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 중 하나는 H이고, 다른 하나는 CH_3 인 화합물.

청구항 12

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 $R_1 = R_2 = CH_3$ 인 화합물.

청구항 13

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 중 하나는 OH, Cl 또는 F 인 화합물.

청구항 14

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 중 하나는 아미노, 아마이드 또는 알콕시 기인 화합물.

청구항 15

제 6 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 및 R_4 중 하나는 C_1 - C_3 알킬 기이고, 다른 하나는 H 인 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, R_3 및 R_4 중 하나는 CH_3 인 화합물.

청구항 17

제 6 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 및 R_4 중 하나는 $CH_2(OH)CH_3$ 인 화합물.

청구항 18

제 6 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R₃ 및 R₄ 중 하나는 C₁-C₃ 알콕시 기이고, 다른 하나는 H 인 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, R₃ 및 R₄ 중 하나는 OCH₃ 인 화합물.

청구항 20

제 6 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R₃ 및 R₄ 중 하나는 NH-(C=O)-R₈이며, 여기서 R₈은 포화 또는 불포화 히드록카르빌 기이고, 다른 하나는 H 인 화합물.

청구항 21

제 6 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R₃ 및 R₄ 중 하나는 NH-(C=O)-R₈이며, 여기서 R₈은 포화 또는 불포화 히드록카르빌 기이고, 다른 하나는 CH₃ 인 화합물.

청구항 22

제 20 항 또는 제 21 항에 있어서, R₈은 C₁-C₃ 알킬렌 기인 화합물.

청구항 23

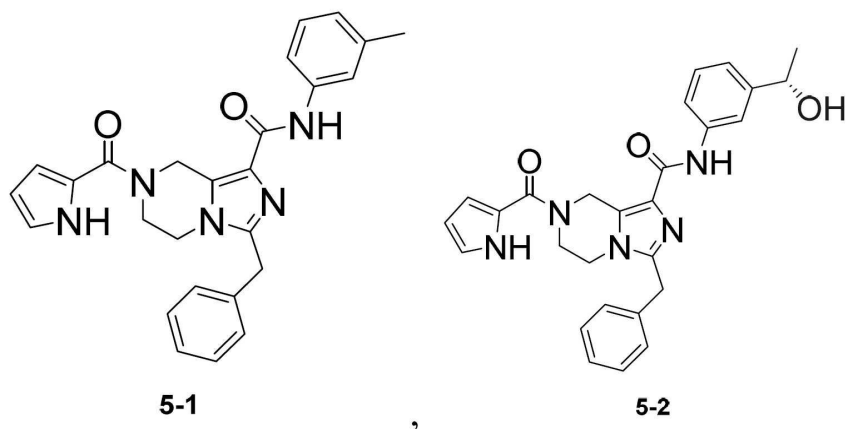
제 20 항 또는 제 21 항에 있어서, R₈은 C₁-C₃ 알킬기 인 화합물.

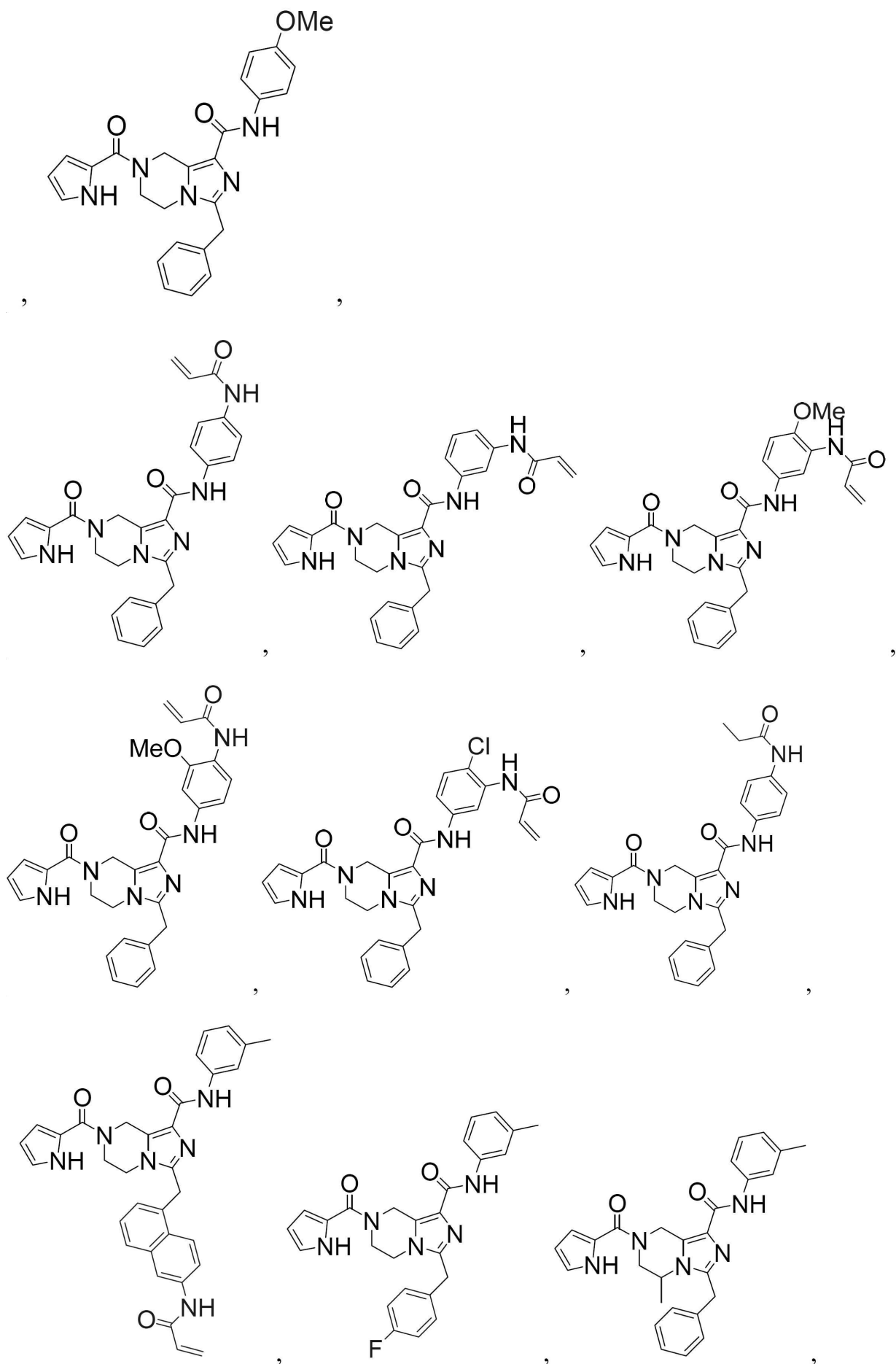
청구항 24

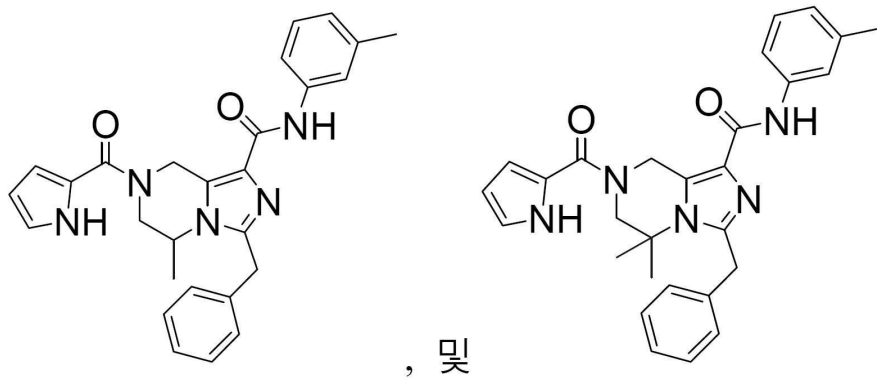
제 9 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, R₇은 CH₃, F, NHCOCH=CH₂ 및 NHCOCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

제 6 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



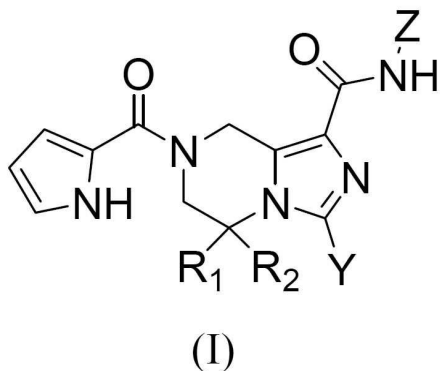




청구항 26

인간을 포함하는 포유동물에서의 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효한 약학 조성물로서,

하기 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



여기서,

각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1 - C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및

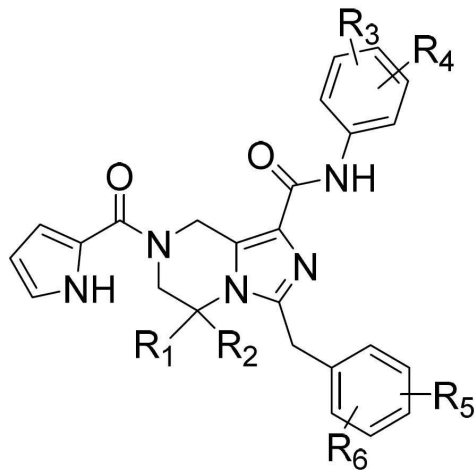
Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

인간을 포함하는 포유동물에서의 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효한 약학 조성물로서,

하기 구조식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(II)

여기서,

각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R_3 및 R_4 는 H, C_1 - C_3 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

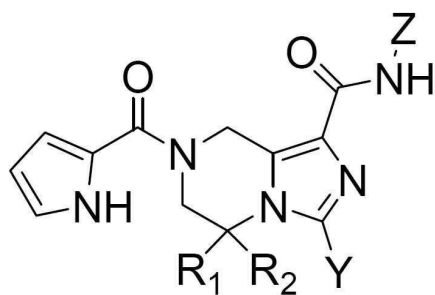
청구항 29

제 27 항 또는 제 28 항에 따른 약학 조성물을 포함하는 단위 제형.

청구항 30

약학 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

상기 약학 조성물은 인간을 포함하는 포유동물에서 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효하며, 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(I)

여기서,

각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1-C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및

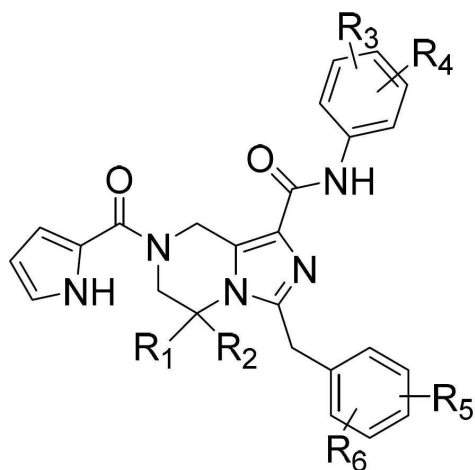
Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 방법.

청구항 31

약학 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

상기 약학 조성물은 인간을 포함하는 포유동물에서 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효하며, 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(II)

여기서,

각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R_3 및 R_4 는 H, C_1-C_3 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 방법.

청구항 32

제 30 항 또는 제 31 항에 있어서, 상기 하나 이상의 암은 B-급성 림프 모구성 백혈병, B-급성 림프 아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군, 척수 증식성 종양, 골수 증식성 종양으로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 우선권 주장 및 관련 특허 출원
- [0002] 본 출원은 2017년 7월 24일에 출원된 미국 가출원 제 62/536,371 호의 우선권의 이익을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 본 발명은 일반적으로 특정 질병 및 상태에 대한 치료제 및 치료 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 암 치료에 유용한 신규 화합물 및 이의 약학 조성물, 및 이의 제조 방법 및 사용 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0004] 이소시트레이트 탈수소 효소(isocitrate dehydrogenase, IDH)는 이소시트레이트의 산화적 탈 탄산반응을 촉진하고 알파-케토글루타레이트(α -ketoglutarate) 및 CO_2 를 생성하는 효소이다. IDH3는 3가지의 아이소폼으로 인간 내에 존재한다: IDH3는 시트르산 회로의 세 번째 단계를 촉진하는 한편, 미토콘드리아에서 NAD^+ 를 $NADH$ 로 변환시킨다. 아이소폼 IDH1과 IDH2는 시트르산 회로의 외부에서 동일한 반응을 촉진하고, NAD^+ 대신 코팩터로서 $NADP^+$ 를 사용한다. IDH는 미토콘드리아 및 페록시솜 뿐만 아니라 시토솔에 국한된다.
- [0005] 정상 야생형 IDH 효소는 영양소를 분해하고 세포에 에너지를 생성시키는데 도움을 준다. 돌연변이가 생기면, IDH는 세포의 유전적 프로그래밍을 변화시키는 분자를 생성하고, 성숙 대신에 세포는 원시적으로 머무르며 빠르게 번식한다. 비-돌연변이 IDH 1/2는 이소시트레이트의 알파-케토글루타레이트(α -KG)로의 탈 탄산반응을 촉진하여, 예컨대 정반응으로 $NAD^+(NADP^+)$ 를 $NADP(NADPH)$ 로 감소시킨다.
- [0006] IDH1 및 IDH2는 광범위한 혈액 종양 및 고형 악성 종양에서 돌연변이된다. 특정 암 세포에 존재하는 IDH 1/2의 돌연변이는-케토글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트(2HG)로의 NAPH-의존적 환원을 촉진하는 효소의 새로운 능력을 가져 왔으며, 이는 야생형 IDH 1/2에 의해 형성되지 않는다. 인간 IDH2 유전자는 452 개의 아미노산으로 이루어진 단백질을 인코딩한다.(GenBank 항목 NM_002168.2 및 NP_002159.2, The MGC Project Team 2004, *Genome Res.* 14:2121-2127). 인간 IDH1 유전자는 414개의 아미노산으로 이루어진 단백질을 인코딩한다(GenBank entries NM_005896.2 및 NP_005887.2; Nekrutenko *et al.*, 1998 *Mol. Biol. Evol.* 15:1674-1684; Geisbrecht *et al.*, 1999 *J. Biol. Chem.* 274:30527-30533; Wiemann *et al.*, 2001 *Genome Res.* 11:422-435; The MGC Project Team 2004 *Genome Res.* 14:2121-2127; Sjoeblo *et al.* 2006 *Science* 314:268-274.). 2HG 생산은 암의 형성과 진행에 기여하는 것으로 믿어진다(Dang, *et al.* 2009 *Nature* 462:739-44.)
- [0007] 돌연변이 IDH 1/2 및 이들의 알파 히드록실의 새로운 활성의 효과적인 억제제를 통해 개선된 암 치료제 및 치료 방법을 제공할 필요가 아주 긴급하고 절실히 요구되어진다.

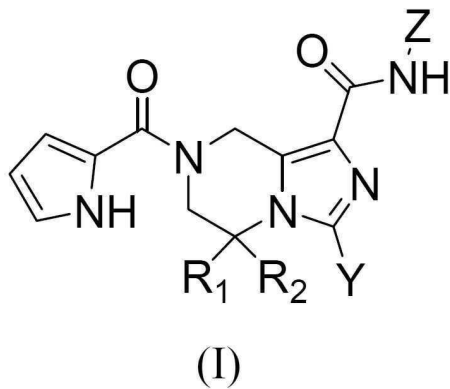
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 돌연변이 IDH1 및/또는 IDH2 단백질의 신규한, 경구로 이용 가능한, 선택적인, 강력한 억제제를 제공한다. 본원에 개시된 화합물은 돌연변이 IDH 1 및/또는 IDH 2 단백질과의 비가역적 공유 결합을 형성하고, 이들 각각의 알파 히드록실의 활성을 효과적으로 억제한다.

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0010]

[0011] 여기서,

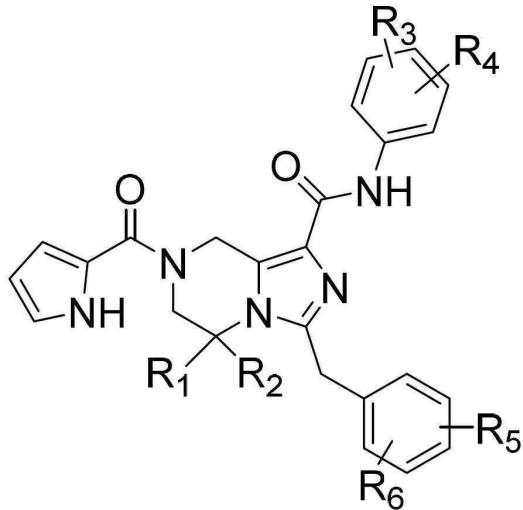
[0012] 각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0013] Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1-C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및

[0014] Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

[0015] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태.

[0016] 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물에 관한 것이다:



(II)

[0017]

[0018] 여기서,

[0019] 각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] 각각의 R₃ 및 R₄는 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHC(=O)CH₃(아세트아미드), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드), NHC(=O)CH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

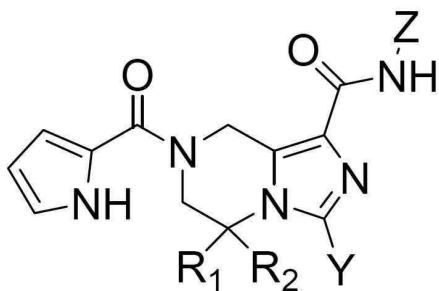
[0021] 각각의 R₅ 및 R₆은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHC(=O)CH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

[0022] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:

[0024] 인간을 포함하는 포유동물에서의 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효한 약학 조성물로서,

[0025] 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(I)

[0026]

[0027] 여기서,

[0028] 각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1 - C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및

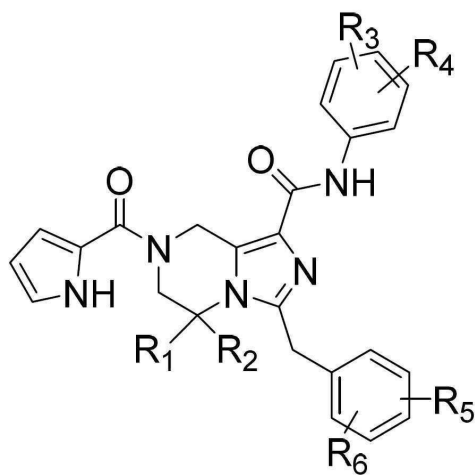
[0030] Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

[0031] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

[0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:

[0033] 인간을 포함하는 포유동물에서의 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효한 약학 조성물로서,

[0034] 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(II)

[0035]

[0036] 여기서,

[0037] 각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0038] 각각의 R_3 및 R_4 는 H, C_1 - C_3 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

[0039] 각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

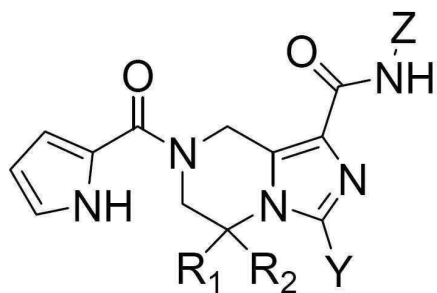
[0040] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 본원에 개시된 약학 조성물을 포함하는 단위 제형에 관한 것이다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약학 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 관련 질병

또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

[0043] 상기 약학 조성물은 인간을 포함하는 포유동물에서 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효하며, 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(I)

[0044]

여기서,

[0045]

[0046] 각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047]

Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHCOCH₃(아세트아미드), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드), NHC(=O)CH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 선택적으로 치환되고; 및

[0048]

Y는 -(CH₂)_n-Q이며, 여기서 Q는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHC(=O)CH=CH₂(아크릴아미드) 및 NHCOCH₃(아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

[0049]

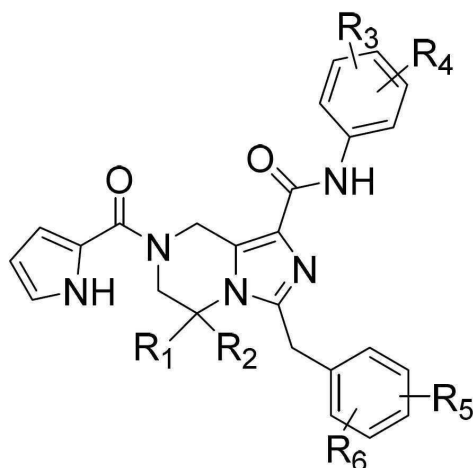
및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 방법이다.

[0050]

또 다른 측면에서, 본 발명은 약학 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

[0051]

상기 약학 조성물은 인간을 포함하는 포유동물에서 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효하며, 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(II)

[0052]

여기서,

[0053]

각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어

[0054]

진 군으로부터 선택되고;

[0055] 각각의 R_3 및 R_4 는 H, C_1-C_3 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

[0056] 각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

[0057] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 정의들

[0059] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특정 기능 부분 및 반응성은 "Organic Chemistry"(Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006)에 설명되어 있다.

[0060] 본 발명의 특정 화합물은 특정 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스-및 트랜스-이성질체, R-및 S-거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이러한 것의 라세미 혼합물, 및 이러한 것의 다른 혼합물을 포함하는 모든 화합물을 본 발명의 범위에 포함하는 것으로 고려한다. 추가적인 비대칭 탄소 원자가 알킬 기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이의 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0061] 다양한 이성질체 비율 중 임의의 것을 함유하는 이성질체 혼합물이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 예컨대, 단지 2개의 이성질체가 결합되는 경우, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 또는 100:0 이성질체 비율을 함유하는 혼합물이 본 발명에 의해 고려된다. 당업자는 보다 복잡한 이성질체 혼합물에 대해 유사한 비율이 고려됨을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

[0062] 예컨대, 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체가 바람직하다면, 이는 비대칭 합성에 의해 또는 키랄 보조제에 의한 유도에 의해 준비될 수 있는데, 이 경우 생성된 부분 입체 이성질체 혼합물이 분리되고 보조기가 절단되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공한다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우, 부분 입체 이성질체 염이 적절한 광학 활성 산 또는 염기로 형성되고, 이어서 당 업계에 널리 공지된 분별 결정화 또는 크로마토그래피 방법에 의해 형성되는 부분 입체 이성질체의 분리, 및 후속적인 순수한 거울상 이성질체의 회수가 뒤따른다.

[0063] 본원에서 사용된 바와 같이, 개시된 화합물의 "투여"는 본원에 개시된 바와 같은 임의의 적합한 제제 또는 투여 경로를 사용하여, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 프로드러그 또는 기타 약학적으로 허용가능한 유도체를 대상체로 전달하는 것을 포함한다.

[0064] 본원에서 사용된 용어 "친전자성 기" 또는 "친전자성"은 새로운 공유 결합을 형성하기 위해 한 쌍의 전자를 끌어당겨 수용할 수 있는 기 또는 부분을 지칭한다. 예시적인 친전자성 기는 아크릴아미드기를 포함한다.

[0065] 본원에서 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 질병 치료에 제한되지 않으며, 의도된 적응을 달성하기에 충분한, 본원에 기술된 화합물 또는 약학 조성물의 양을 지칭한다. 일부 실시 예에서, 그 양은 암세포의 성장 또는 전이의 검출 가능한 살상 또는 저해에 효과적이다; 종양의 크기 또는 수; 또는 암의 수준, 단계, 진행 또는 중증도에 대한 다른 척도에 따른 양이다. 치료학적 유효량은 의도된 용도, 또는 치료하고자 하는 대상 및 질병 상태, 예컨대 원하는 생물학적 종말점, 화합물의 약물 동력학, 치료되는 질병, 투여 방식, 및 환자의 체중 및 연령에 따라 달라질 수 있는데, 이는 당해 기술 분야의 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예컨대, 세포 이동의 감소를 유도할 투여량에 적용된다. 특정 투여량은 예컨대, 선택된 특정 화합물, 대상의 종 및 이들의 연령/현재 건강 상태 또는 건강 상태에 대한 위험성, 투여될 복용법, 질병의 중증도, 다른 약제와 함께 투여할 것인지 여부, 투여시기, 투여되는 조직, 및 그것이 전달되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 수 있다.

- [0066] 본원에 사용된 바와 같이, 질병 또는 장애를 "치료" 또는 "치료하는"이란 용어는 질병이 발생하기 전후에 그러한 상태를 감소, 지연 또는 완화시키는 방법을 의미한다. 치료는 질병 및/또는 근본적인 병리의 하나 이상의 효과 또는 증상을 지향할 수 있다. 치료는 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 유익한 또는 바람직한 결과를 얻는 것을 목적으로 한다. 치료 효과는 치료중인 근본적인 질병의 박멸 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료 효과는 근본적인 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 박멸 또는 개선으로 달성되며, 환자가 여전히 근본적인 질병에 시달릴 수 있음에도 불구하고, 환자에게서 개선이 관찰되게 한다. 예방을 위하여, 약학 화합물 및/또는 조성물은 질병 진단이 이루어지지 않을지라도, 특정 질병이 발병할 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있거나, 또는 질병의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보이는 환자에게 투여될 수 있다. 치료는 임의의 감소일 수 있으며, 질병 또는 질병 증상의 완전한 제거일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 동등한 미처치된 대조군과 비교할 때, 그러한 감소 또는 예방 정도는 임의의 표준 기술에 의해 측정된 바와 같이, 적어도 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 이다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "치료 효과"는 본원에 기재된 치료 효과 및/또는 예방 효과를 나타낸다. 예방 효과는 질병 또는 상태의 발현을 지연 또는 제거하고, 질병 또는 증상 발병을 지연 또는 제거하고, 질병 또는 증상의 진행을 늦추거나, 중단 또는 역전시키거나, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 에스테르"는 생체 내에서 가수 분해하고 인체에서 쉽게 분해되어도 화합물 또는 그 염을 남기는 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 본원에서 정의된 프로드러그로 작용할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 에스테르는 카르복실산, 인산, 포스핀산, 술폰산, 술폰산 및 보론산을 포함(이에 한정되지 않음)하여, 산성 기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 및 시클로알킬 에스테르를 포함(이에 한정되지 않음)한다. 에스테르의 예는 포메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸석시 네이트를 포함한다. 에스테르는 모 화합물의 히드록시 또는 카르복실 산 기로 형성 될 수 있다.
- [0069] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 에놀 에테르"는 화학식 $C=C(OR)$ (여기서, R이 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 및 시클로알킬로부터 선택될 수 있다)의 유도체를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용되는 에놀 에스테르는 화학식 $C=C(OC(O)R)$ (여기서, R은 수소, 알킬, 알 케닐, 알키 닐, 아릴, 아르알킬 및 시클로알킬로부터 선택될 수 있다)의 유도체를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.
- [0070] 본원에서 사용된 바와 같이, 개시된 화합물의 "약학적으로 허용가능한 형태"는 제약상 허용가능한 염, 수화물, 에스테르, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위 원소로 표지된 유도체 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일 실시 예에서, "약학적으로 허용가능한 형태"는 개시된 화합물의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 이성질체, 프로드러그 및 동위 원소로 표지된 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 예에서, "약학적으로 허용가능한 형태"는 개시된 화합물의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 입체 이성질체, 프로드러그 및 동위 원소로 표지된 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 특정 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 약학적으로 허용가능한 염이다. 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않으며, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하면서, 피험자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당 업계에 널리 공지되어 있다. 예컨대, Berge et al.은 문헌[J. *Pharmaceutical Sciences*(1977)66:1-19]에서 약학적으로 허용가능한 염을 상세하게 기재하고 있다. 본원에서 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 비독성 산 부가 염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 퍼치오릭산과 같은 무기 산; 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타릭산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되는 아미노 기의 염들이거나 또는 이온 교환과 같은 당 업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0072] 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 비셀레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로이오디드, 2-히드록시-에탄설폰네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 로레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설폰네이트, 2-나프탈렌 설폰네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙테네이트, 퍼셀레이트, 3-페닐프로피오네이트, 파스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설폰네이트, 운데카노에이트 및 발레레이트 염 등을 포함한다. 일부 실시 예에서, 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예컨대 아세트산, 프로

피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 락트산, 트리플루오로아세트산, 말레 산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타릭산, 시트르산, 벤조산, 신나믹산, 만델린 산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 들 수 있다.

[0073]

염은 개시된 화합물의 격리 및 정제 동안 본래 위치에서 제조될 수 있거나, 또는 모 화합물의 유리 염기 또는 유리 산을 적합한 염기 또는 산과 각각 반응시킴으로써 개별적으로 제조될 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})^4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용가능한 염은 경우에 따라 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 염이 유도 될 수 있는 유기 염기는 예컨대 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민, 시클릭 아민, 기본적 이온 교환 수지, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택될 수 있다.

[0074]

특정 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 "용매화물"(예컨대, 수화물)이다. 본원에서 사용된 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염일 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약학적으로 허용가능한 용매화물 및 수화물은 예컨대 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 2, 약 3 또는 약 4의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 복합체이다. 본원에 사용된 용어 "화합물"은 화합물 및 그 화합물의 용매화물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0075]

특정 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 프로드러그이다. 본원에 사용된 용어 "프로드러그"(또는 "프로-드러그")은 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태를 생성하기 위해 생체 내에서 변형된 화합물을 지칭한다. 프로드러그는 대상에게 투여될 때 불활성 일 수 있지만, 예컨대 가수 분해(예컨대, 혈액 내 가수 분해)에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 변환된다. 특정 경우에, 프로드러그는 모 화합물보다 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 가진다. 프로드러그는 대상에게 투여될 때(예컨대, 경구 투여 후 혈액 내로의 향상된 흡수를 허용함으로써), 화합물의 생체 이용률을 증가시킬 수 있거나, 또는 모 화합물에 비해 관심있는 생물학적 부분(예컨대, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 향상시킨다. 예시적인 프로드러그는 모 화합물에 비해, 장막을 통한 향상된 수용성 또는 활성 이송을 갖는 개시된 화합물의 유도체를 포함한다.

[0076]

프로드러그 화합물은 종종 포유동물 유기체에서, 용해도, 조직 호환성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(Bundgard, H., *Design of Prodrugs*(1985), pp.7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)참조). Prodrugs에 대한 논의는 Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol.14, 및 in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 및 Pergamon Press, 1987)에 기재되어 있으며, 이들 모두는 전체로서 본원에 참고 문헌으로 포함된다. 프로드러그의 예시적인 이점은 여기에 제한되지 않지만, 그 물리적 특성들, 예컨대 모 화합물에 비해 생리학적 pH에서 비경구 투여에 대한 향상된 수용성을 포함하거나, 또는 소화관에서 흡수를 증진시키거나 장기간 저장을 위한 약물 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0077]

본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한" 첨가제, 캐리어 또는 희석제는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 하나의 기관 또는 신체 일부로부터 다른 기관 또는 신체 일부로 대상 약제를 운반 또는 이송하는 것과 관련된 액체 또는 고체 필러, 희석제, 첨가제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 각 캐리어는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 캐리어로 작용할 수 있는 물질의 일부 예로는 락토오스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체; 분말형 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 첨가제; 땅콩 유, 면실 유, 잇꽃 유, 참기름, 올리브유, 옥수수 유 및 대두 유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 파이로겐-프리 물; 등장성 염수; 링거용액; 에틸 알코올; 인산 완충액; 및 제약 제제에 사용되는 기타 비-독성 호환 물질을 포함한다. 라우릴 설페이트, 스테아르산 마그네슘 및 폴리에틸렌 옥사이드-폴리 프로필렌 옥사이드 공중합체

와 같은 습윤제, 유화제 및 윤활제뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 산화 방지제가 또한 조성물내에 포함될 수 있다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간, 비인간 영장류, 설치류 등을 포함지만, 이에 한정되지 않는 임의의 동물(예컨대, 포유동물)을 지칭하며, 특정 치료를 받는 것을 의미한다. 전형적으로, "대상체" 및 "환자"라는 용어는 인간 대상체와 관련하여 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0079] 본 발명의 화합물은 제조 후, 바람직하게는 95 중량% 이상의 양("실질적으로 불순물이 없는 순수한")을 함유하는 조성물을 수득하기 위해 격리되고 정제되며, 이후 기술된 바와 같이 사용되거나 제형화된다. 특정 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 99% 이상 순수하다.

[0080] 본 발명의 화합물의 용매화물 및 다형체도 본 명세서에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 예컨대 수화물을 포함한다.

[0081] 특정 작용 기 및 화학적 용어의 정의는 하기에서 보다 상세히 설명된다. 범위의 값이 나열되면, 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함한다. 예컨대, "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ 및 C₅₋₆ 알킬을 포함하는 것으로 의도된다.

[0082] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 불포화를 함유하지 않는 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼(예컨대, C₁₋₁₀ 알킬)을 지칭한다. 본 명세서에서 "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타낸다. 예컨대, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 10개의 탄소 원자를 포함하여 10개의 탄소 원자까지로 구성될 수 있음을 의미하며, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 존재를 포함한다. 일부 실시 예에서, "알킬"은 C₁₋₆ 알킬 기일 수 있다. 일부 실시 예에서, 알킬 기는 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은-메틸,-에틸,-n-프로필,-n-부틸,-n-펜틸 및-n-헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다; 포화 분지쇄 알킬은-이소프로필,-sec-부틸,-이소부틸,-tert-부틸,-이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 알킬은 단일 결합으로 모 분자에 결합된다. 명세서에서 달리 언급되지 않으면, 알킬 기는 아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실피닐, 술포닐, 설포나미드, 설폭실, 설포네이트, 우레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2), P(=O)(R^a)(R^a), 또는-O-P(=O)(OR^a)₂를 독립적으로 포함하는 하나 이상

의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 상기에서, 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 부분들 각각은 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 비 제한적인 실시 예에서, 치환된 알킬은 플루오로 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 벤질 및 펜에틸로부터 선택 될 수 있다.

[0083] 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 1 내지 10개의 탄소 원자(C₁₋₁₀)의 직쇄, 분지쇄, 포화된 고리형 구조 및 이들의 조합을 포함하는-O-알킬 기를 지칭하고, 산소를 통한 모 분자 구조에 결합된다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 시클로프로필옥시, 시클로헥실옥시 등이 포함된다. "저급 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알콕시 기를 의미한다. 일부 실시 예에서, C₁₋₃ 알콕시는 1 내지 3개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬을 모두 포함하는 알콕시 기이다. 본원에서 달리 언급되지 않으면, 알콕시 기는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실피닐, 술포

포닐, 설포나미딜, 설포실, 설포네이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, or $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 상기에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 부분들 각각은 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0084]

본원에서 사용된 용어 "방향족" 또는 "아릴"은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 라디칼(예컨대, C_{6-14} 방향족 또는 C_{6-14} 아릴)을 지칭하며, 이는 결합된 pi 전자계를 갖는 하나 이상의 고리를 가지며, 이는 탄소 고리(예컨대, 페닐, 플루오레닐 및 나프틸)이다. 일부 실시 예에서, 아릴은 C_{6-10} 아릴 기이다. 예컨대, 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되며 고리 원자에 자유 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로 지칭된다. 다른 실시 예에서, 자유 원자가를 갖는 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써, 이름이 "-일"로 끝나는 1가 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 이름에 "-이텐"을 부가함으로써 명명된다. 예컨대, 2개의 부착 점을 갖는 나프틸 기는 나프틸리텐으로 지칭된다. 본원에서 볼 때마다, "6 내지 14 아릴"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 의미한다; 예컨대, "6 내지 14개의 고리 원자"는 아릴 기가 6개의 고리 원자, 7개의 고리 원자, 14개를 포함하여 그 이하의 고리 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 이 용어는 단일 고리 또는 융합-고리 다중 고리(즉, 인접한 쌍의 고리 원자를 공유하는 고리)기를 포함한다. 다중 고리 아릴 기는 바이시클, 트리시클, 테트라시클 등을 포함한다. 다중 고리 기에서, 단지 하나의 고리만이 방향족이어서, 인다닐과 같은 기는 아릴 정의에 포함된다. 아릴 기의 비 제한적인 예는 페닐, 페날레닐, 나프탈레닐, 테트라히드로나프틸, 페난트레닐, 안트라세닐, 플루오레닐, 인돌릴, 인다닐 등을 포함한다. 본원에서 달리 언급되지 않으면, 알릴 부분은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 설피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설포실, 설포네이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 상기에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 부분들 각각은 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0085]

본원에서 사용된 용어 "시클로알킬" 및 "카르보사이클릴"은 각각 탄소 및 수소만을 함유하고, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 단일 고리 또는 다중 고리 라디칼을 지칭한다. 부분적으로 불포화된 시클로알킬 기는 탄소 고리가 적어도 하나의 이중 결합을 함유하면, "시클로알케닐"로 명명될 수 있고, 또는 탄소 고리가 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하면, "시클로알키닐"로 명명될 수 있다. 시클로알킬 기는 3 내지 13개의 고리 원자를 갖는 그룹(즉, C_{3-13} 시클로알킬)을 포함한다. 여기에 표시될 때마다, "3 내지 10"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 나타낸다. 예컨대, "3 내지 13개의 탄소 원자"는 시클로알킬 기가 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 또는 13개를 포함하여 13개까지의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 헤테로 원자를 함유하지 않는 가교 고리 및 스피로-융합 고리 구조를 포함한다. 이 용어는 또한 단일 고리 또는 융합-고리 단일 고리(즉, 인접한 쌍의 고리 원자를 공유하는 고리)기를 포함한다. 다중 고리 아릴 기는 바이시클, 트리시클, 테트라시클 등을 포함한다. 일부 실시 예에서, "시클로알킬"은 C_{3-8} 시클로알킬 라디칼 일 수 있다. 일부 실시 예에서, "시클로알킬"은 C_{3-5} 시클로알킬 라디칼 일 수 있다. 시클로알킬 기의 예시적인 예는 여기에 제한되지 않지만, 다음의 부분들을 포함한다: C_{3-6} 카르보시클릴 기로는 시클로프로필(C3), 시클로부틸(C4), 시클로펜틸(C5), 시클로펜테닐(C5), 시클로헥실(C6), 시클로헥세닐(C6), 시클로헥사디에

닐(C6 등을 포함한다. C₃₋₇ 카르보시클릴 기의 예로는 노르보닐(C7)이 포함된다. C₃₋₈ 카르보시클릴 기의 예로는 시클로헥틸(C7), 시클로헥타디에닐(C7), 시클로헥타트리에닐(C7), 시클로옥틸(C8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐, 바이시클로[2.2.2]옥타닐 등을 들 수 있다. C₃₋₁₃ 카르보시클릴 기의 예로는 전술한 C₃₋₈ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 옥타하이드로-1H-인덴일, 데카하이드로나프탈렌일, 스피로[4.5]데카닐 등이 포함된다. 본원에서 달리 언급되지 않으면, 알릴 부분은 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헥테로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 헥테로시클로알킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실피닐, 술포닐, 설포나미딜, 설포실, 설포네이트, 우레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -

$N(R^a)S(O)_tN(R^a)_{2t}$ (여기서, t 는 1 또는 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 상기에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 부분들 각각은 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "시클로알케닐" 및 "시클로알킬닐"은 접두사 "alk"이 각각 "alken" 또는 "alkyn"으로 치환된 "시클로알킬"의 상기 기술을 반영하고, 모 "알케닐" 또는 "알킬닐" 용어는 본원에 기재된 바와 같다. 예컨대, 시클로알케닐 기는 3 내지 13개의 고리 원자, 예컨대 5 내지 8개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시 예에서, 시클로알킬닐 기는 5 내지 13개의 고리 원자를 가질 수 있다.

[0086] 본원에서 사용된 용어 "할라이드", "할로" 또는 다르게는 "할로겐"은 플루오로, 키오로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 기 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 예컨대, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 할로가 불소인 할로알킬 및 할로알콕시 기, 예컨대 트리플루오로메틸, 디플루오로 메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸기 등을 들 수 있다. 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 기는 본원에서 정의된 바와 같고, 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 더 치환될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알킬"은 탄소 이외의 원자, 예컨대 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 골격 사슬 원자를 갖는 알킬 라디칼을 지칭한다. 예컨대, C₁₋₄ 헤테로알킬과 같이 수치 범위가 제공될 수 있는데, 이는 총 사슬 길이를 지칭하며, 이 예에서 4 원자 길이이다. 예컨대, -CH₂OCH₂CH₃ 라디칼은 "C₄" 헤테로알킬로 지칭되며, 이는 원자 사슬 길이 기재에서 헤테로 원자 중심을 포함한다. 모 분자 구조와의 연결은 헤테로알킬 사슬의 헤테로 원자 또는 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 예컨대, N-함유 헤테로알킬 부분은 하나 이상의 골격 원자가 질소 원자인 기를 의미한다. 헤테로알킬 라디칼에서의 하나 이상의 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자가 존재한다면, 선택적으로 4 급화(quaternized)될 수 있다. 예컨대, 헤테로알킬은 또한 하나 이상의 질소 산화물(-O-)치환체로 치환된 골격 사슬을 포함한다. 예시적인 헤테로알킬 기로는 제한 없이, 메톡시에타닐(-CH₂CH₂OCH₃), 에톡시메타닐((-CH₂OCH₂CH₃), (메톡시메톡시)에타닐(-CH₂CH₂OCH₂OCH₃), (메톡시메톡시)메타닐(-CH₂OCH₂OCH₃), 및 (메톡시에톡시)메타닐(-CH₂OCH₂CH₂OCH₃)과 같은 에테르류; (-CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHCH₂CH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃))등과 같은 아민류를 들 수 있다.

[0088] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 5 내지 18 원 단일 고리 또는 다중 고리(예컨대, 바이시클릭, 트리시클릭, 테트라시클릭 등)방향족 고리 시스템(예컨대, 6, 10 또는 14 π 전자를 고리 형 배열로 공유함)의 라디칼을 지칭하고, 상기 방향족 고리 시스템에는 고리 탄소 원자 및 1-6 고리 헤테로원자가 제공되고, 각각의 헤테로 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로아릴 다중 고리 시스템은 하나 또는 두 개의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 여기에 나타날 때마다 "5 내지 18"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭한다. 예컨대, "5 내지 18개의 고리 원자"는 헤테로아릴기가 5개의 고리 원자, 6개의 고리 원자, 18개를 포함하여 18개 이하의 고리 원자로 이루어질 수 있음을 의미한다. 일부의 경우, 헤테로아릴은 5 내지 14개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 헤테로아릴은 예컨대 자유 원자가를 갖는 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 이름이 "-일"로 끝나는 1가 헤테로아릴 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼을 가지며, 상응하는 1가 라디칼의 이름에 "-엔"을 추가하여 명명되는데, 예컨대 2개의 부

착 지점을 갖는 피리딜 기는 피리딜렌이다.

[0089] 예컨대, N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 고리의 골격 원자 중 하나 이상이 질소 원자인 방향족 기를 나타낸다. 헤테로아릴 라디칼에서 하나 이상의 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자가 존재한다면, 선택적으로 4 급화 될 수 있다. 또한, 헤테로아릴은 하나 이상의 질소 산화물(-O-)치환기로 치환된 고리 시스템, 예컨대 피리디닐 N-옥사이드를 포함한다. 헤테로아릴은 고리의 임의의 원자를 통해 모 분자 구조에 부착된다.

[0090] "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같이, 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기서 모 분자 구조에의 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하거나, 또는 상기 정의된 바와 같이, 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 시클로알킬 또는 헤테로시킬 기와 융합되며, 여기서 모 분자 구조에의 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있다. 하나의 고리가 헤테로원자(예컨대, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸일 등)를 함유하지 않는 다중고리 헤테로아릴 기의 경우, 모 분자 구조에의 부착 지점은 헤테로원자를 갖는 고리(예컨대, 2-인돌일), 또는 헤테로 원자를 함유하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌일)일 수 있다. 일부 실시 예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 방향족 고리 계이고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5-10 원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시 예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8 원 방향족 고리 계이고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5-8 원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시 예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 방향족 고리 계이고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5-6 원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시 예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 일부 실시 예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 일부 실시 예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

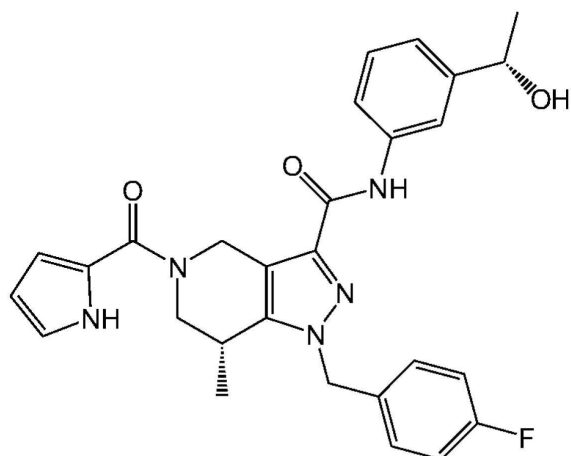
[0091] 헤테로 아릴의 예로는 아제피닐, 아크리딘일, 벤지미다졸릴, 벤진돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토플라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조옥사졸릴, 벤조피라닐, 벤조 피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸일, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸일, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 시클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리 닐, 5,6-디하이드로 벤조[h]신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H 벤조[6,7]사이클로헥타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라자닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로 시클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸일, 인돌릴, 인다졸일, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리 지닐, 이속사졸릴, 5,8-메탄-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸 일, 2-옥사제피닐, 옥사졸일, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라 지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피롤릴, 피라졸일, 피라졸로 [3,4-d]피리미디 닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피 리다지닐, 피롤일, 퀴나졸리닐, 퀴녹사리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히 드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라히드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헥타 [4,5]티에 노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아 피라닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아진일, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노 [2,3-c]피리디닐 및 티오페닐(즉, 티에 닐)이다. 본원에서 달리 언급되지 않으면, 헤테로아릴 부분은 아실, 알 킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 알킬아릴, 시클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미 노, 아지드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알 킬, 히드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실일, 설퍼닐, 술포닐, 설폰나미딜, 설펍실, 설폰네이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)}-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)}_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2), $-\text{P(=O)}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, 또는 $-\text{O-P(=O)}(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 상

기에서, 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 부분들 각각은 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0092] **발명의 상세한 설명**

[0093] 본 발명은 돌연변이 된 IDH1 및/또는 IDH2 단백질의 신규한, 경구 투여 가능한, 선택적인, 강력한 억제제의 예상치 못한 발견에 기초한다. 본원에 개시된 화합물은 돌연변이 IDH 1 및/또는 IDH 2 단백질과의 비가역적인 공유 결합 또는 가역적 결합을 형성하고, 이들 각각의 알파 히드록실 신생 활성(neoactivity)을 효과적으로 억제한다.

[0094] GSK321 및 AG-221을 포함하여 몇몇 IDH 억제제가 현재 연구되고 있다. 이들 화합물은 가역적인 방식으로 IDH1, IDH2, 또는 IDH1와 IDH2 모두에 결합하는 것으로 보고되어 왔다.



GSK321

[0095]

[0096] 보고된 가역성 억제제는 최적 이하의 효능, 선택성 및 노출 시간을 나타내었다.

[0096]

[0097] 대조적으로, 본 발명은 아마도 공유 결합 및 약물 동태의 연장으로 인해 현저하게 개선된 효능, 선택성 및 노출 시간을 제공하는 가역성 또는 비가역성 억제 전략을 제공한다.

[0097]

[0098] 본원에 개시된 신규한 화합물 중 일부는 비가역적 공유 결합을 형성하기 위한 IDH1, IDH2 또는 IDH1 및 IDH2와의 반응에 적합한 친전자성 기를 갖는다. 본 발명의 가역성 억제제에 대해, 화합물은 비-공유 방식으로 IDH1, IDH2 또는 IDH1 및 IDH2 모두에 결합한다.

[0098]

[0099] 본원에 개시된 접근법의 장점은 지속되는 표적 억제를 포함하며, 이는 표적을 억제제에 일시적으로 노출시키는 것만으로 달성될 수 있다. 이 접근법은 생체 내에서 지속되는 약물 수준을 허용하는 약리학적 특성들을 달성할 필요성을 감소시킨다.

[0099]



[0103] 각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아미드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0104] Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHCOCH₃(아세트아미드), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드), NHCOCH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 선택적으로 치환되고; 및

[0105] Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

[0106] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태.

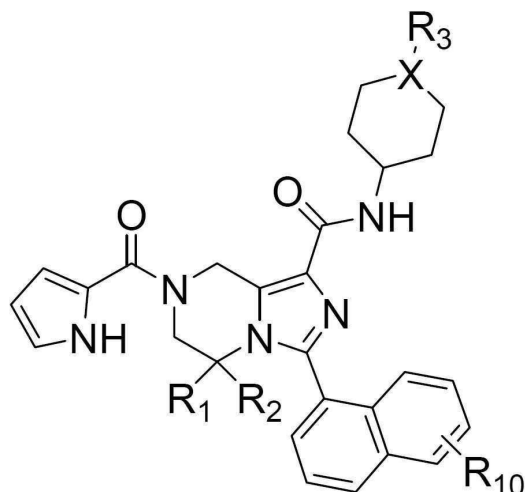
[0107] 특정 실시 예에서, 화합물은 하기 구조식 (I-A)을 갖는다:



[0110] X는 CH, N 또는 O이고, 여기서 X가 O 인 경우, R₃은 부재하고;

[0111] R₃은 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHCOCH₃(아세트아미드), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드), NHCOCH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로 선택되고; 및

[0121] 특정 실시 예에서, 화합물은 하기 구조식 (I-D)을 갖는다:



(I-D)

[0122]

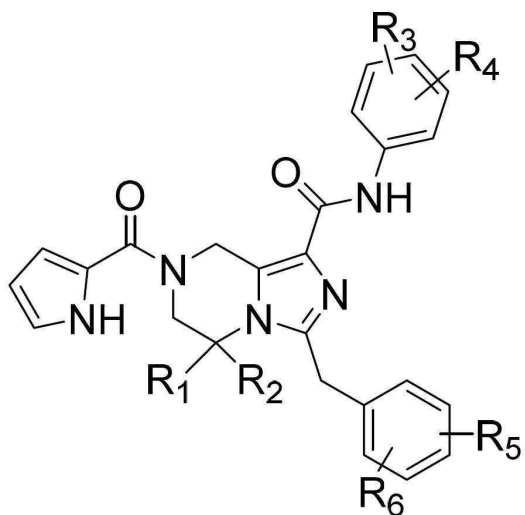
[0123] 여기서,

[0124] X는 CH, N 또는 O이고, 여기서 X가 O 인 경우, R₃은 부재하고;

[0125] R₃은 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHCOCH₃(아세트아미드), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드), NHCOCH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

[0126] R₁₀은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, F, Cl, CN(시아노), NHC(=CH)₂(아크릴아미드) 및 NHC(=O)CH₃(아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0127] 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물에 관한 것이다:



(II)

[0128]

[0129] 여기서,

[0130] 각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아미드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

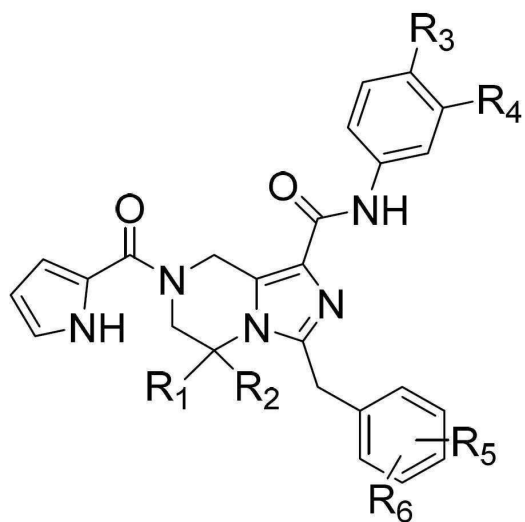
[0131] 각각의 R₃ 및 R₄는 H, C₁-C₃ 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF₃, CH(OH)CH₃, OCH₃, NH(Me)₂, NHCOCH₃(아세트아미드), NHCOCH=CH₂(아크릴아미드), NHCOCH₂CH₃(프로피온아미드), NHCH₂CH₂N(Me)₂ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

[0132] 각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

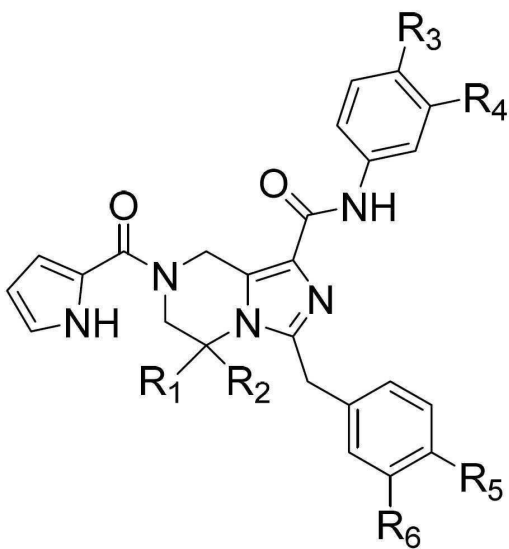
[0133] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태.

[0134] 특정 실시 예에서, 화합물은 하기 구조식 (II-A)을 갖는다:



(II-A)

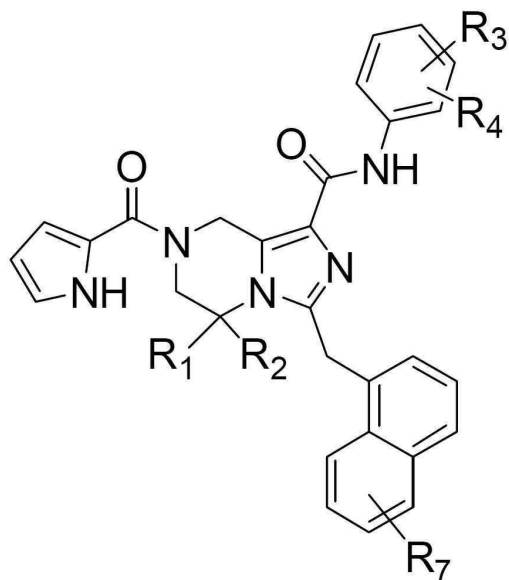
[0135] 특정 실시 예에서, 화합물은 하기 구조식 (II-B)을 갖는다.



(II-B)

[0137]

[0138] 특정 실시 예에서, 화합물은 하기 구조식 (II-C)을 갖는다:



(II-C)

[0139]

[0140] 특정 실시 예에서, 각각 $R_1 = R_2 = H$ 이다.

[0141] 특정 실시 예에서, R_1 및 R_2 중 하나는 H이고 다른 하나는 CH_3 이다.

[0142] 특정 실시 예에서, 각각 $R_1 = R_2 = CH_3$ 이다.

[0143] 특정 실시 예에서, R_1 및 R_2 중 하나는 OH, Cl 또는 F이다.

[0144] 특정 실시 예에서, R_1 및 R_2 중 하나는 아미노, 아미드 또는 알콕시 기이다.

[0145] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 C_1-C_3 알킬기이고 다른 하나는 H이다.

[0146] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 CH_3 이다.

[0147] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 $CH_2(OH)CH_3$ 이다.

[0148] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 C_1-C_3 알콕시 기이고 다른 하나는 H이다.

[0149] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 OCH_3 이다.

[0150] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 $NH-(C=O)-R_8$ 이고, 여기서 R_8 은 포화 또는 불포화 히드로카르빌 기이고 다른 하나는 H이다.

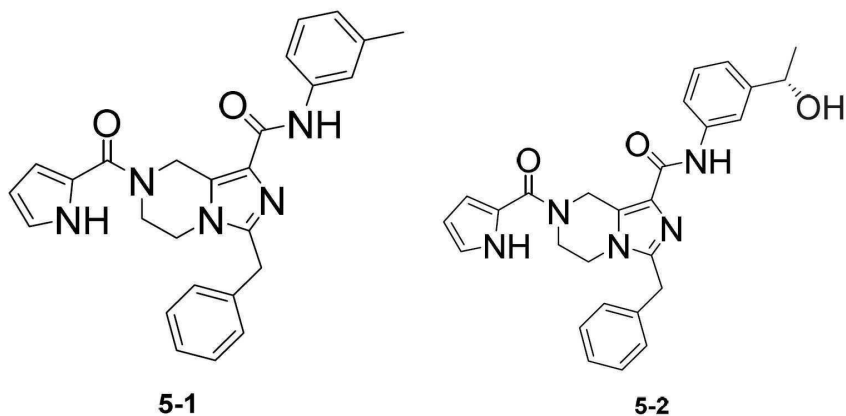
[0151] 특정 실시 예에서, R_3 및 R_4 중 하나는 $NH-(C=O)-R_8$ 이고, 여기서 R_8 은 포화 또는 불포화 히드로카르빌 기이고, 다른 하나는 CH_3 이다.

[0152] 특정 실시 예에서, R_8 은 C_1-C_3 알킬렌기이다.

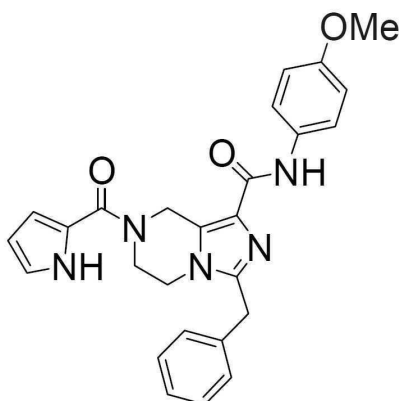
[0153] 특정 실시 예에서, R_8 은 C_1-C_3 알킬기이다.

[0154] 특정 실시 예에서, R_7 은 CH_3 , F, $NHCOCH=CH_2$ 및 $NHCOCH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

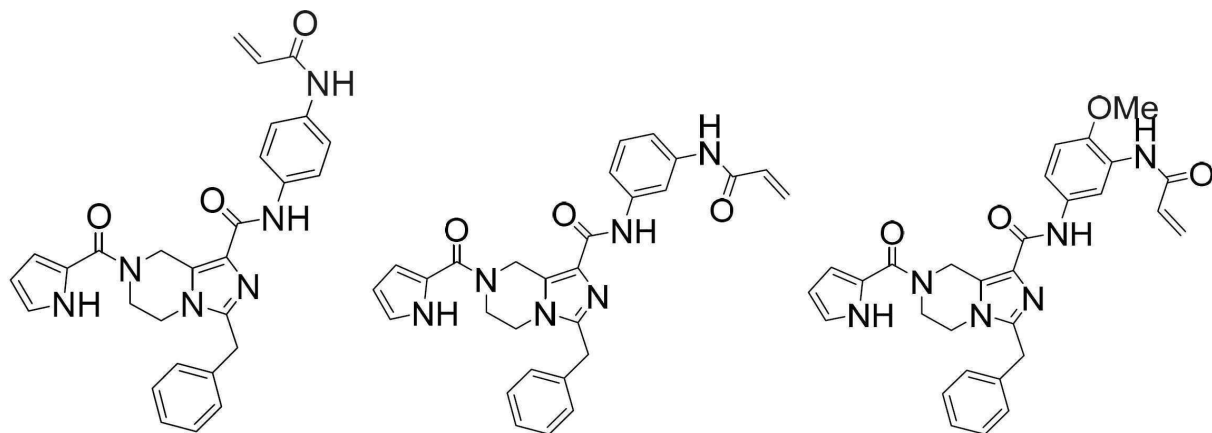
[0155] 특정 실시 예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



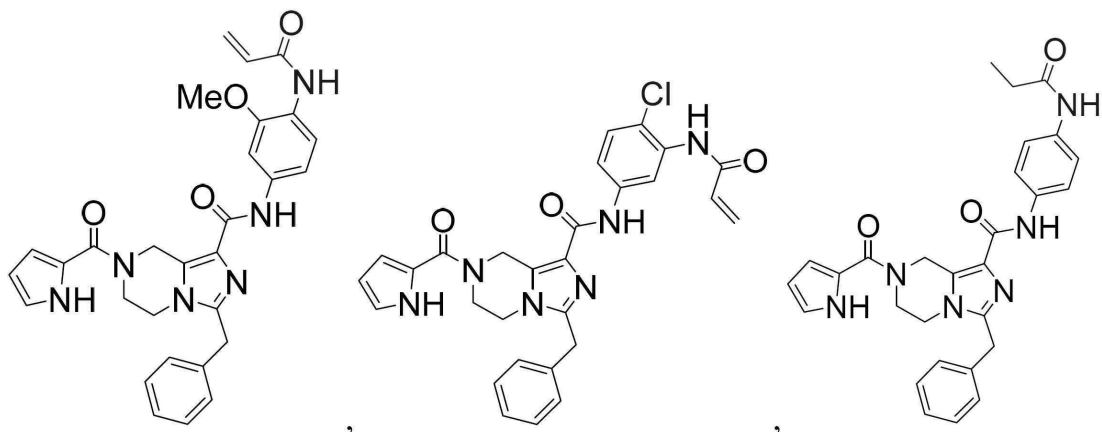
[0156]



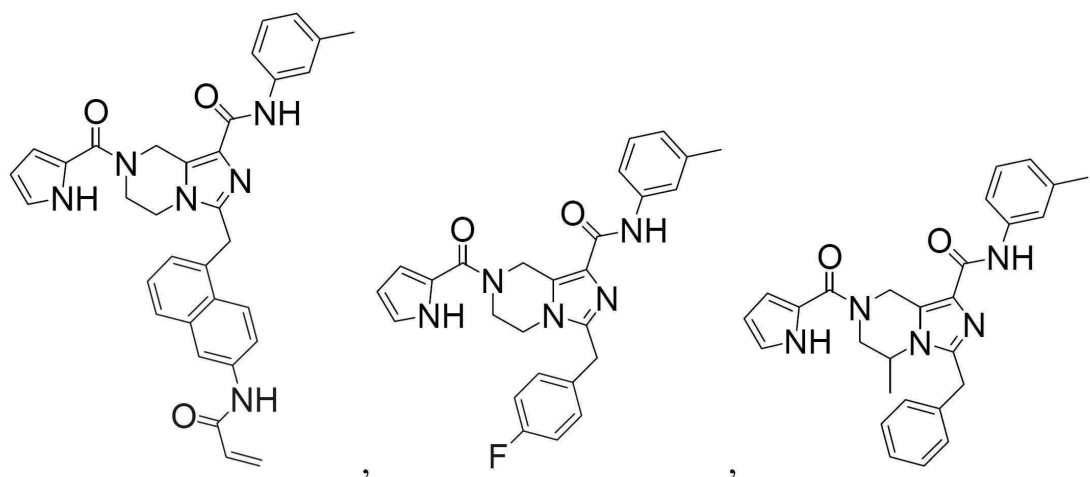
[0157]



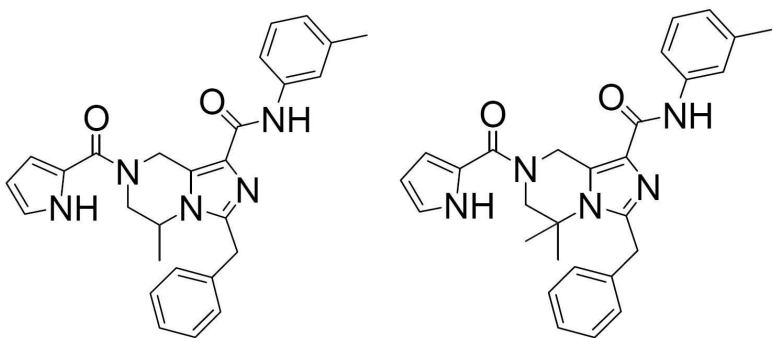
[0158]



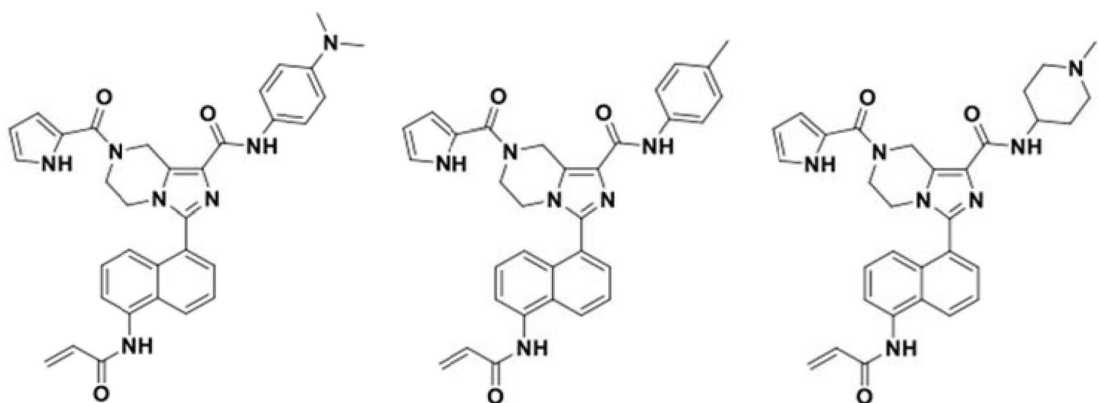
[0159]



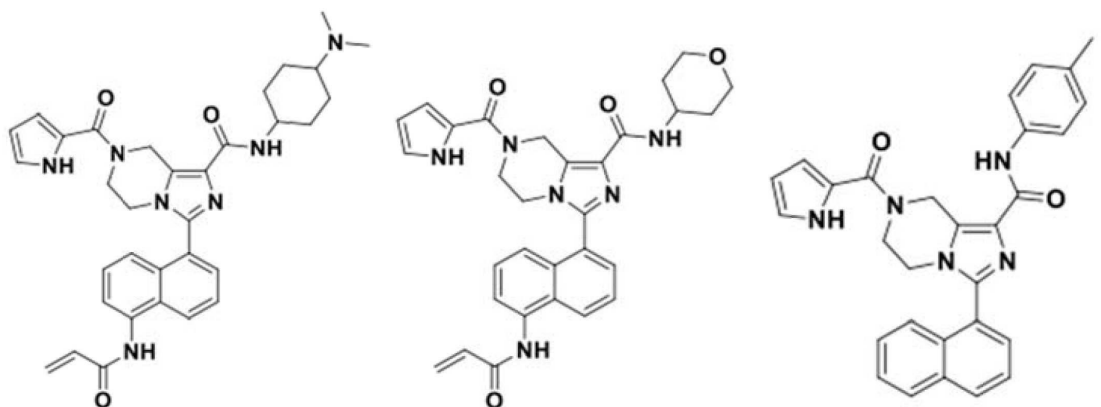
[0160]



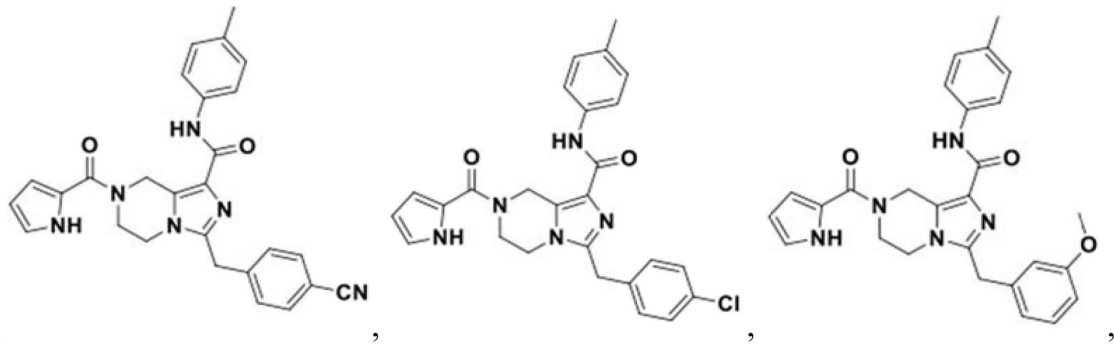
[0161]



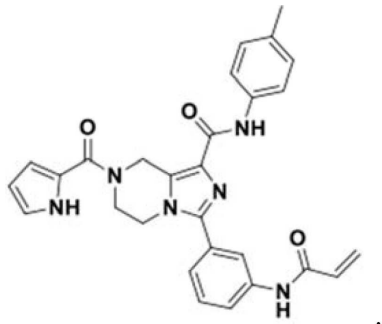
[0162]



[0163]



[0164]

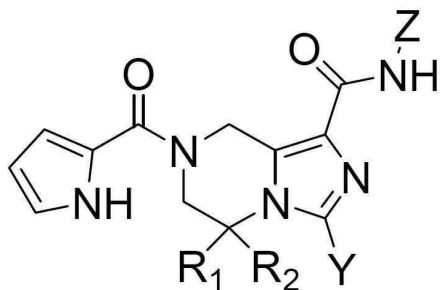


[0165]

[0166] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:

[0167] 인간을 포함하는 포유동물에서의 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효한 약학 조성물로서,

[0168] 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(I)

[0169]

[0170] 여기서,

[0171] 각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0172] Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1-C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및

[0173] Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,

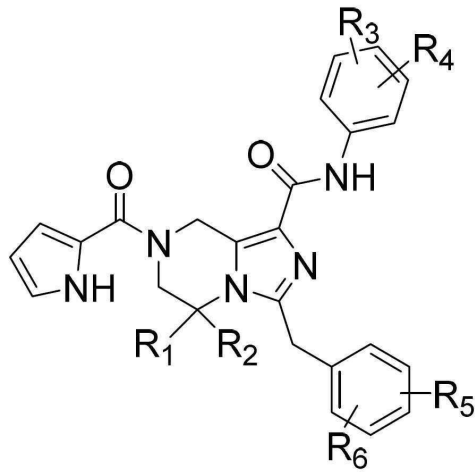
[0174] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

[0175] 또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다

다:

인간을 포함하는 포유동물에서의 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효한 약학 조성물로서,

하기 구조식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(II)

여기서,

각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아마이드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R_3 및 R_4 는 H, C_1-C_3 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및

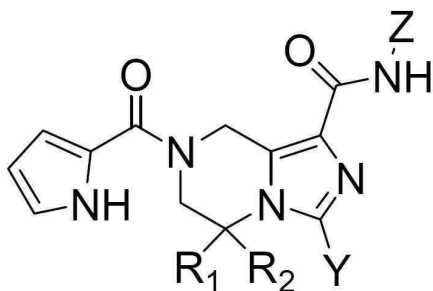
각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

또 다른 측면에서, 본 발명은 일반적으로 본원에 개시된 약학 조성물을 포함하는 단위 제형에 관한 것이다.

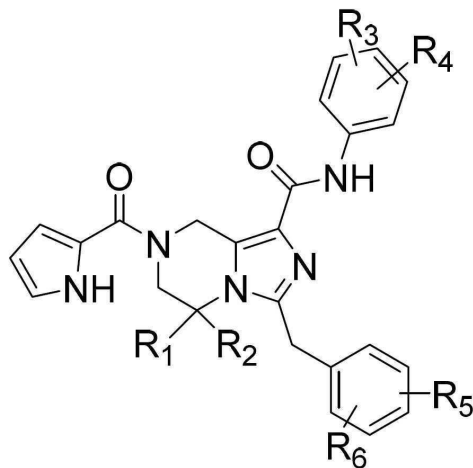
또 다른 측면에서, 본 발명은 약학 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,

상기 약학 조성물은 인간을 포함하는 포유동물에서 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효하며, 하기 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



(I)

- [0188] 여기서,
- [0189] 각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아미드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0190] Z는 N 또는 O로 치환된 1 내지 2 개의 고리 탄소 원자를 선택적으로 갖는, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 아릴 고리이고, 5-원 내지 7-원 지방족 또는 방향족 고리는 C_1-C_3 알킬, Cl, F, CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 선택적으로 치환되고; 및
- [0191] Y는 $-(CH_2)_n-Q$ 이며, 여기서 Q는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 선택적으로 치환된 아릴 기이며, n은 0, 1 또는 2이고,
- [0192] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함한다.
- [0193] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약학 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서,
- [0194] 상기 약학 조성물은 인간을 포함하는 포유동물에서 하나 이상의 암 또는 관련 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 감소시키는데 유효하며, 하기 구조식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태:



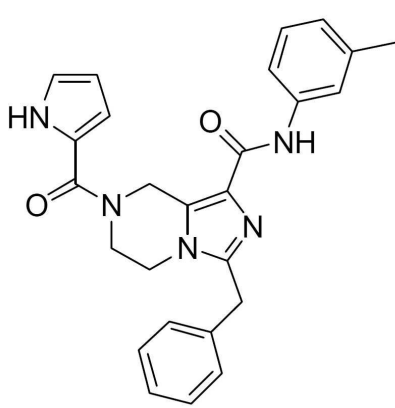
(II)

- [0195] 여기서,
- [0196] 각각의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, Cl, F, OH, 아미노, 아미드 및 우레아 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0197] 각각의 R_3 및 R_4 는 H, C_1-C_3 알킬, Cl, F, CN(시아노), CF_3 , $CH(OH)CH_3$, OCH_3 , $NH(Me)_2$, $NHCOCH_3$ (아세트아미드), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드), $NHCOCH_2CH_3$ (프로피온아미드), $NHCH_2CH_2N(Me)_2$ 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 및
- [0198] 각각의 R_5 및 R_6 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, F, Cl, CN(시아노), $NHCOCH=CH_2$ (아크릴아미드) 및 $NHCOCH_3$ (아세트아미드)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,
- [0199] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 캐리어 또는 희석제를 포함한다.
- [0200] 특정 실시 예에서, 하나 이상의 암은 B-급성 림프 모구성 백혈병, B-급성 림프 아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군, 척수 증식성 종양, 골수 증식성 종양으로부터 선택된다.

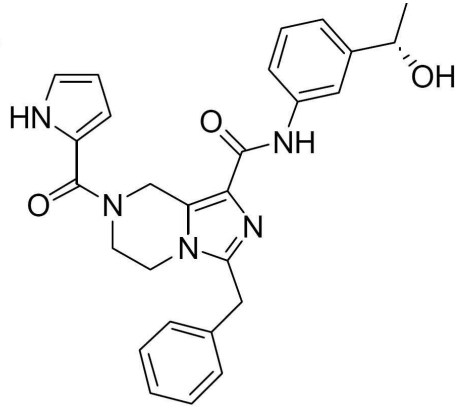
- [0202] 상기 방법의 특정 실시 예에서, 상기 하나 이상의 암은 혈액 암 또는 혈액학적 악성종양을 포함한다. 상기 방법의 특정 실시 예에서, 상기 하나 이상의 암은 B 급성 림프구성 백혈병, B 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군, 골수 증식성 종양 및 골수 증식성 종양으로부터 선택된다.
- [0203] 임의의 적절한 투여 경로, 예컨대 비 경구, 정맥 내, 피하, 근육 내, 심실 내, 체내, 복강 내, 직장 또는 경구 투여가 사용될 수 있다. 특정 환자에 대한 가장 적절한 투여 방법은 치료되는 질병 또는 상태의 성질 및 중증도, 또는 사용되는 치료의 성질 및 활성 화합물의 성질에 따라 좌우될 것이다.
- [0204] 경구 투여용 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 유도체는 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘과 같은 적어도 하나의 통상적인 불활성 첨가제 (또는 캐리어), 또는(i)예컨대, 전분, 락토스, 수크로오스, 글리세롤, 글루코오스, 만니톨 및 규산와 같은 충전제 또는 증량제, (ii)예컨대, 카르복시메틸셀룰로오스, 정렬 제(alignate), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, (iii)예컨대 글리세롤과 같은 습윤제, (iv)예컨대, 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 실리케이트 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, (v)예컨대, 파라핀과 같은 용해 지연제, (vi)예컨대, 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (vii)예컨대, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (viii)예컨대, 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡착제, 및 (ix)활석, 칼슘 스테아 레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 이들의 혼합물과 같은 윤활제를 포함한다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 첨가제를 사용하여 연질 및 경질-젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립과 같은 고체 제형은 장용성 코팅 및 당업계에 공지된 다른 것과 같은 코팅 및 셸(shell)을 가지도록 제조될 수 있다.
- [0205] 경구 투여를 위한 액체 제형은 약학적으로 허용가능한 유제, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 제형은 물 또는 다른 용매와 같은 종래 널리 사용된 불활성 희석제, 용해제, 및 예컨대, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 면실유, 땅콩 유, 옥수수 배아 유, 올리브 유, 피마자 유, 참기름, 글리세롤, 테트라히드로프루피릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 방향제 또는 향료제와 같은 추가 제제를 포함할 수 있다.
- [0206] 본원에 개시된 재료, 조성물 및 성분은 개시된 방법 및 조성물의 제조에 사용될 수 있거나, 함께 사용될 수 있거나, 개시된 방법 및 조성물의 생성물일 수 있다. 이들 재료의 조합, 부분 집합, 상호 작용, 그룹 등이 개시되어 있는 경우, 이들 화합물의 다양한 개별 및 집단 조합 및 치환에 대한 특정 언급이 명시적으로 개시되지 않지만, 각각 구체적으로 고려되고 기재된 것으로 이해된다. 예컨대, 방법이 개시 및 논의되고, 상기 방법에 포함하는 다수의 분자에 대해 행해질 수 있는 다수의 변형이 논의된다면, 상기 방법 각각의 모든 조합과 치환, 및 가능할 수 있는 모든 변형들이 특별히 달리 표현되지 않는 한, 구체적으로 고려된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 부분 집합 또는 조합 또한 구체적으로 고려되고 개시된다. 이 개념은 개시된 조성물을 사용하는 방법에서의 단계들을 포함하는 개시사항들 모든 양태에 적용되지만, 이에 한정되지 않는다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 있는 경우, 이들 추가 단계 각각은 개시된 방법의 임의의 특정 방법 단계 또는 방법 단계의 조합으로 수행될 수 있으며, 이러한 각각의 조합 또는 조합들의 부분 집합은 구체적으로 고려되며, 공개된 것으로 간주되어야 한다.
- [0207] 본 발명의 특정 화합물은 특정 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스-및 트랜스-이성질체, R-및 S-거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이것들의 라세믹 혼합물 및 그의 다른 혼합물을 포함하는 모든 그러한 화합물을 본 발명의 범위내 속하는 것으로 고려한다. 추가적인 비대칭 탄소 원자가 알킬 기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 그 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0208] 다양한 이성질체 비율 중 임의의 것을 함유하는 이성질체 혼합물이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 예컨대, 단지 2개의 이성질체가 결합되는 경우, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 또는 100:0 이성질체 비율을 함유하는 혼합물이 본 발명에 의해 고려된다. 당업자는 보다 복잡한 이성질체 혼합물에 대해 유사한 비율이 고려되는 것을 쉽게 알 수 있을 것이다.
- [0209] 예컨대, 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체가 필요하면, 이는 비대칭 합성 또는 키랄 보체에 의한 유도

에 의해 제조될 수 있고, 이 경우 생성된 부분 입체 이성질체 혼합물은 분리되고, 보조기는 절단되어, 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공한다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기, 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우, 부분 입체 이성질체 염이 적절한 광학 활성 산 또는 염기와 함께 형성되고, 이어서 당 업계에 널리 공지된 크로마토그래피법 또는 분별 결정화, 및 후속적인 순수한 거울상 이성질체의 회수에 의해 부분 입체 이성질체가 분리된다.

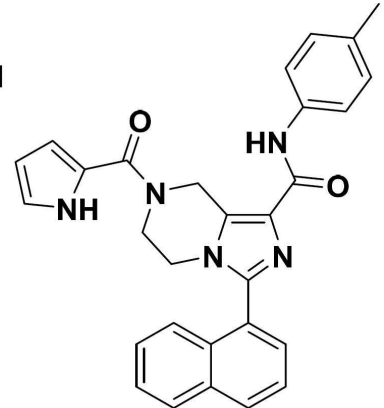
[0210] 실시 예들



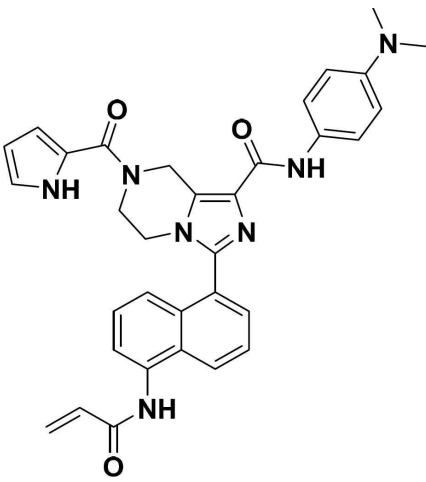
5-1



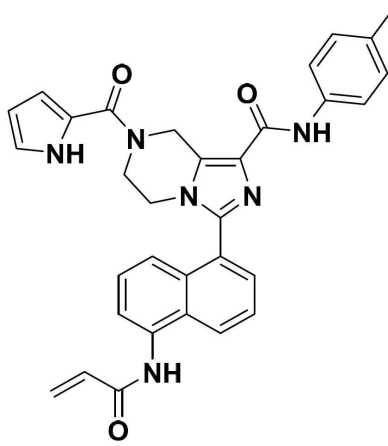
5-2



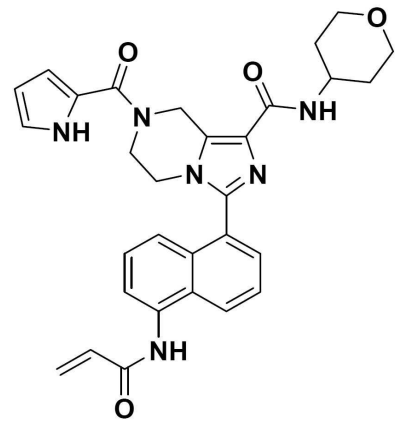
5-3



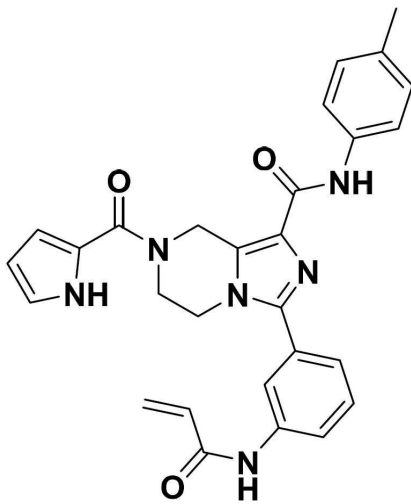
5-4



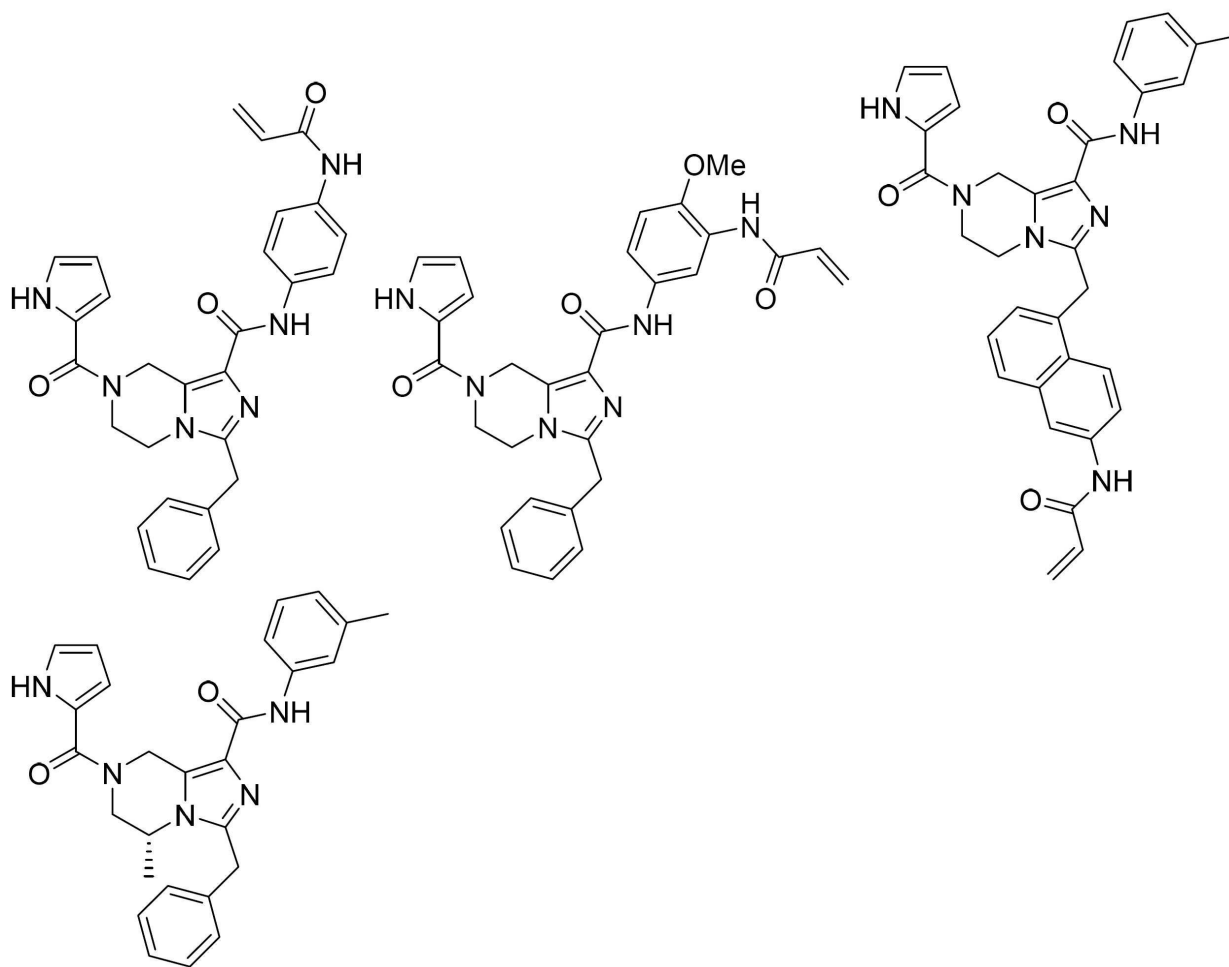
5-5



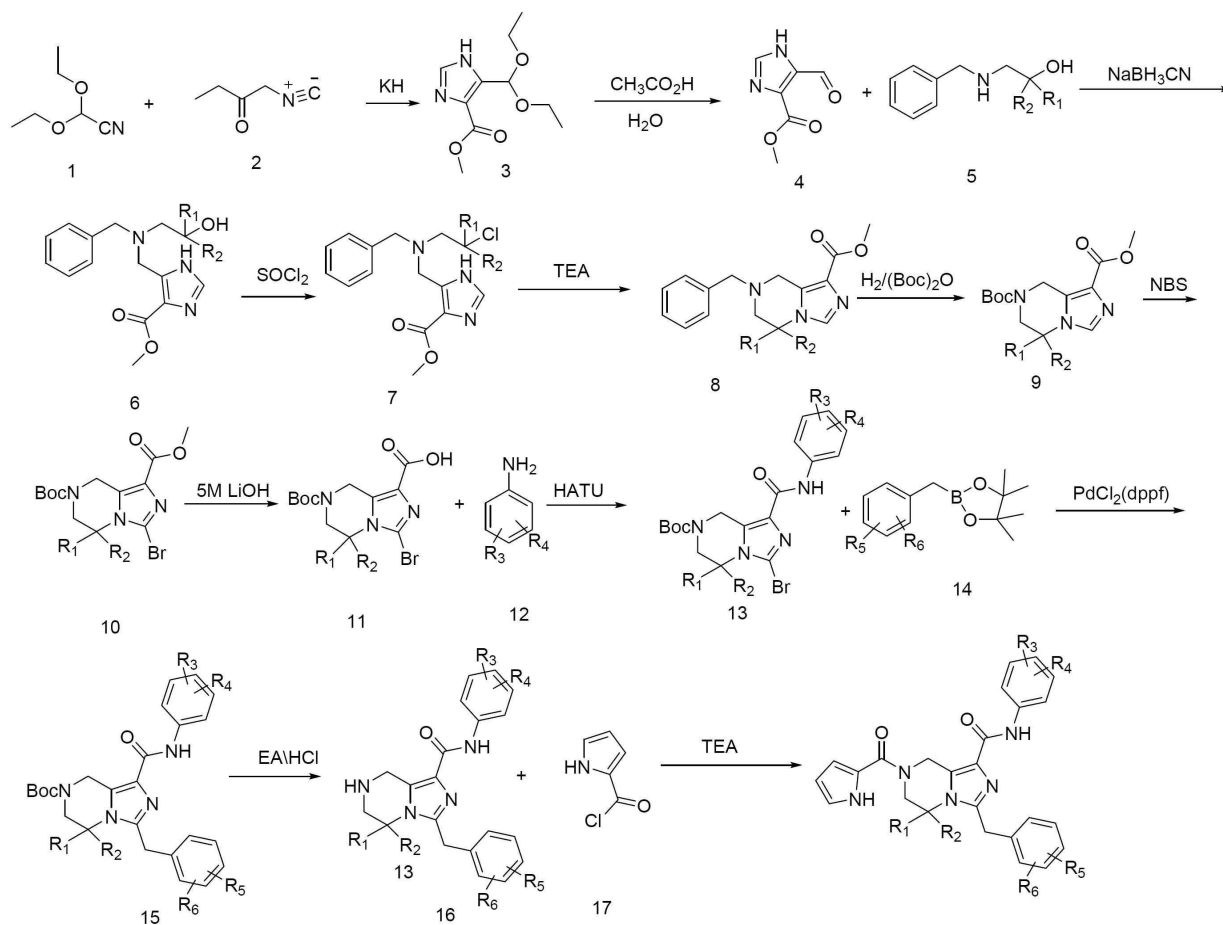
5-6



5-7

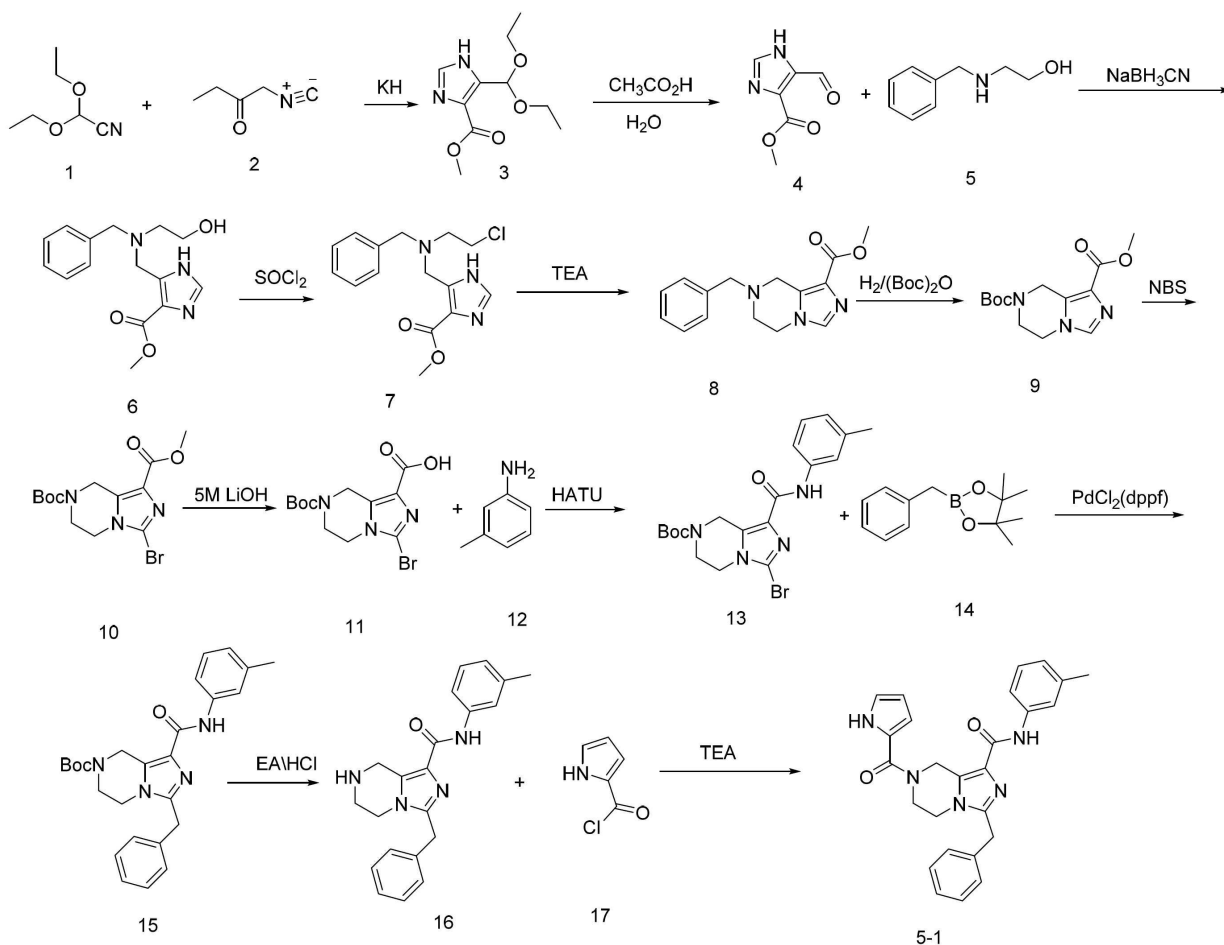


[0214]



[0215]

[0216] 5-1의 합성을 위한 반응 도식:



[0217]

[0218]

메틸 5-(디에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(3). -20 °C에서 무수 디글림(diglyme) 40mL 중의 30-35 % KH(20g)의 교반된 현탁액에, 무수 디글림 25mL 중의 디에톡시아세트니트릴(15.5g, 0.12mol) 및 메틸 이소시아노아세트레이트(17g, 0.17mol) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하였다. 용액을 디클로로메탄(1 L)으로 추출하였다. 합한(combined) 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 차가운 에테르를 잔류물에 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과 및 건조시켜, 원하는 생성물을 백색 고체(13g, 50 %)로서 수득하였다. MS m/z 229[M+H]⁺.

[0219]

메틸 5-포르밀-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(4). 물(30 mL) 중의 메틸 5-(디에톡시메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(11 g, 49.5 mmol)의 교반된 현탁액에, 아세트산(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 6 시간 동안 교반하였다. 용액을 건조시켜 메틸 5-포르밀-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(7.2 g, 85 %)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0220]

메틸 5-((벤질(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(6). 무수 THF(300 mL) 중의 메틸 5-포르밀-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(6.5 g, 41 mmol)의 교반된 현탁액에, 무수 Na₂SO₄(35 g, 420 mmol) 및 2-(벤질아미노)에탄-1-올(8 g, 52 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 질소하에 2 시간 동안 교반하였다. 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(30g, 140mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소하에 2 일 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄(500 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 백색 고체(6 g, 35 %)로서 수득하였다. MS m/z290[M+H]⁺.

[0221]

메틸 5-((벤질(2-클로로에틸)아미노)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(7). 무수 디클로로메탄(300 mL) 중의 메틸 5-((벤질(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(6 g, 20 mmol)의 교반된 현탁액에,

티오닐 클로라이드(10 g, 85 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다(6.5g, 100 %).

[0222] **메틸 7-벤질-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실레이트(8).** 메틸 5-((벤질(2-클로로에틸)아미노)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(6.5 g)를 아세트니트릴(200 mL)에 용해시키고 TEA(15 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 80 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄(200mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 갈색 고체(4 g, 65 %)로서 수득하였다. MS m/z272[M+H]⁺.

[0223] **7-(tert-부틸)1-메틸 5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(9).** 메틸 7-벤질-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실레이트(4 g, 0.15 mol)를 에탄올(120 mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸디카보네이트(5 g, 0.17 mol)과 이어서 탄소(2 g)상의 20 % 팔라듐 하이드록사이드 및 DIEA(8 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 대기(90 psi)하에 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 백색 고체(3.2 g, 80 %)로서 수득하였다. MS m/z282[M+H]⁺.

[0224] **7-(tert-부틸)1-메틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(10)** 7-(tert-부틸)1-메틸 5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(3.2 g, 11 mmol)를 아세트니트릴(120 mL)에 용해시키고, NBS(2.4 g, 13 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 백색 고체(3 g, 80 %)로서 수득하였다. MS m/z360[M+H]⁺.

[0225] **3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(11).** 7-(tert-부틸)1-메틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(1 g, 2.6 mmol)를 메탄올(200 mL)에 용해시키고, LiOH(5 M, 5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 얼음에서 냉각시키고, 1N HCl로 pH=3으로 처리했다. 혼합물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜, 원하는 생성물을 백색 고체(0.8 g, 75 %)로서 수득하였다. MS m/z346[M+H]⁺.

[0226] **tert-부틸 3-브로모-1-(m-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(13).** DMF(2mL) 중의 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카복실산(0.3 g, 0.87 mmol)의 용액에, 화합물(12)(0.12 g, 0.9 mmol), HATU(0.5 g, 1.125 mmol) 및 DIEA(0.23 g, 1.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 10 분 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜, 화합물(13)(0.25 g, 70 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z435[M+H]⁺.

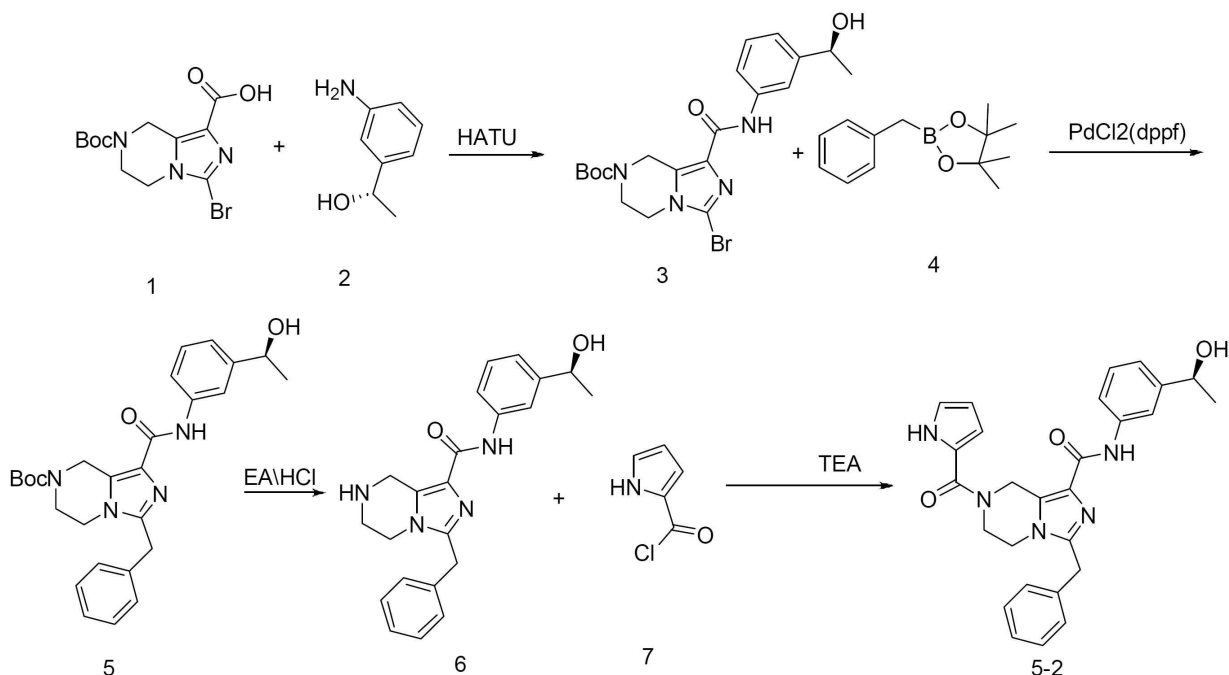
[0227] **tert-부틸 3-벤질-1-(m-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(15).** 화합물(13)(0.2 g, 0.46 mmol)을 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(2 mL)에 용해시켰다. 화합물(14)(0.2 g, 0.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 PdCl₂(dppf)(0.01 g, 0.012 mmol) 및 탄산 세슘(0.3 g, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 백색 고체(0.15 g, 76 %)로서 수득하였다. MS m/z447[M+H]⁺.

[0228] **3-벤질-N-(m-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(16).** 화합물(15)(0.15 g, 0.34 mmol)를 에틸 아세테이트(5 mL)에 용해시킨 다음, HCl(EA 중 4N, 5 mL)에 용해시켰다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 고진공하에서 일정한 중량으로 건조시켜, 화합물(16)(0.11 g, 100 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0229] **3-벤질-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(m-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-1).** 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물(16)(0.11 g, 0.32 mmol)의 용액에, DIEA(0.06 g, 0.47 mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(0.04 g, 0.3 mmol)를 0 °C에서 2 분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디

클로로메탄(30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 황색 고체(30 mg, 29 %)로서 수득하였다. MS m/z 440[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (m, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (m, *J* = 7.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (m, *J* = 3.8, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (m, *J* = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.08 - 3.90 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).

[0230] 5-2의 합성을 위한 반응 도식:



[0231]

[0232] tert-부틸(R)-3-브로모-1-((3-(1-히드록시에틸)페닐)카르바모일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(3). DMF(2 mL) 중의 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(0.3 g, 0.87 mmol)의 용액에, 화합물(12)(0.15 g, 0.9 mmol), HATU(0.5 g, 1.125 mmol) 및 DIEA(0.23 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 10 분 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜, 화합물(13)(0.20 g, 54 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 465[M+H]⁺.

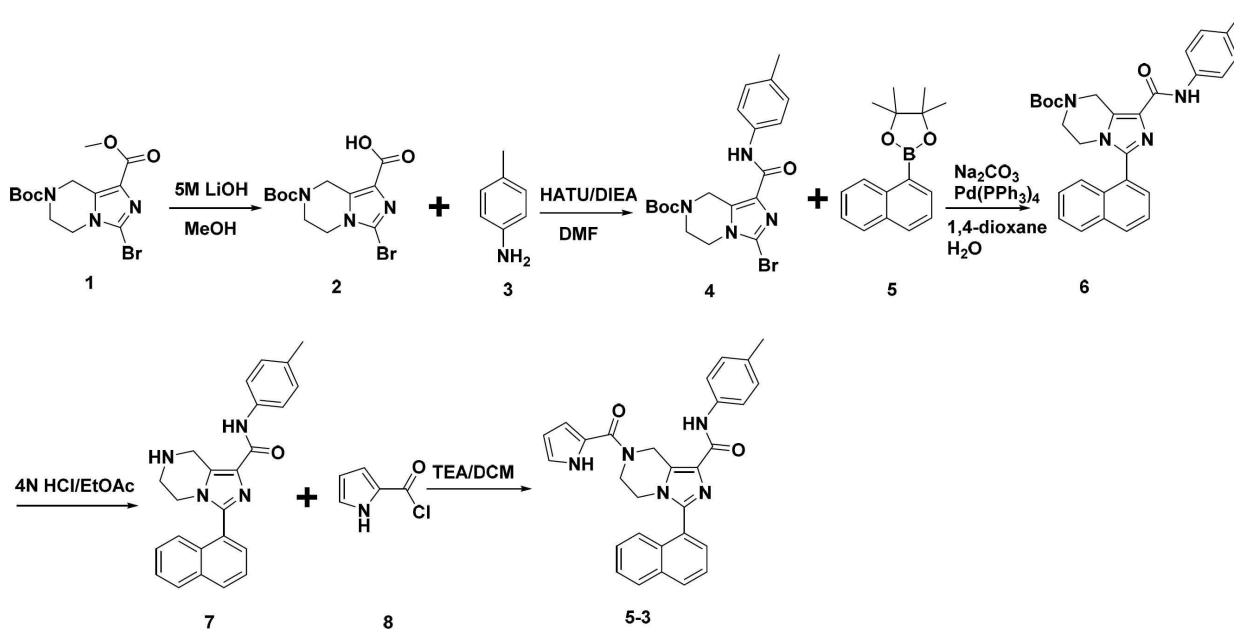
[0233] tert-부틸(S)-3-벤질-1-((3-(1-히드록시에틸)페닐)카르바모일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(5). 화합물(13)(0.2 g, 0.43 mmol)을 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(2 mL)에 용해시켰다. 화합물(14)(0.2 g, 0.6 mmol)을 첨가하였고, 이어서 PdCl₂(dppf)(0.01 g, 0.012 mmol), 및 탄산 세슘(0.3 g, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 백색 고체(0.15 g, 70 %)로서 수득하였다. MS m/z 477[M+H]⁺.

[0234] (S)-3-벤질-N-(3-(1-히드록시에틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(6). 화합물(15)(0.15 g, 0.34 mmol)를 에틸 아세테이트(5 mL)에 용해시킨 다음 HCl(EA 중 4N, 5 mL)에 용해시켰다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 고진공하에서 일정한 중량으로 건조시켜, 화합물(16)(0.10 g, 93 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0235] (S)-3-벤질-N-(3-(1-히드록시에틸)페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-2) 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물(16)(0.10 g, 0.31 mmol)의 용액에, DIEA(0.06 g, 0.46 mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(0.04g, 0.3mmol)을 0 °C에서 2 분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄(30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압

하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물을 황색 고체(28 mg, 26 %)로서 수득하였다. MS m/z 470[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0236] 5-3의 합성을 위한 반응 도식:



[0237]

[0238]

3-브로모-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-1-카르복실산(2) MeOH(370 mL) 중의 7-(*tert*-부틸)1-메틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(1)(6.55 g, 18.2 mmol)의 용액에, 5N LiOH(29 mL)를 첨가하였다. 투명한 용액을 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 1N HCl로 pH를 ~6으로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜, 3-브로모-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-1-카르복실산(2)(5.7 g, 90 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 347[M+H]⁺.

[0239]

tert-부틸 3-브로모-1-(*p*-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-7(8H)-카르복실레이트(4) DMF(10 mL) 중의 3-브로모-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-1-카르복실산(2)(0.69g, 2mmol)의 용액에, *p*-톨루이딘(3)(0.32 g, 3 mmol), HATU(1.14 g, 3 mmol) 및 DIEA(0.39 g, 3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 동결 건조기에서 밤새 건조시켜, 화합물(4)(0.84 g, 96 %)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 436[M+H]⁺.

[0240]

tert-부틸 3-(나프탈렌-1-일)-1-(*p*-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-*a*]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6) 화합물(4)(0.2 g, 4.6 mmol)을 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)에 용해시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(나프탈렌-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(5)(0.16 g, 0.92 mmol)을 첨가하고, 이어서 Pd(PPh₃)₄(0.1 g) 및 Na₂CO₃(0.16 g, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(6)을 고체(0.2 g, 90 %)로서 수득하였다. MS m/z 483[M+H]⁺.

[0241]

3-(나프탈렌-1-일)-N-(*p*-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-1-카르복사미드(7) EtOAc (2 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(나프탈렌-1-일)-1-(*p*-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-*a*]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6)(0.2 g)의 용액에, 얼음 용기내의 4N HCl/EtOAc(10 mL)를 적가하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 적가하고, pH를 8-9로 조정하는 다음, EtOAc로

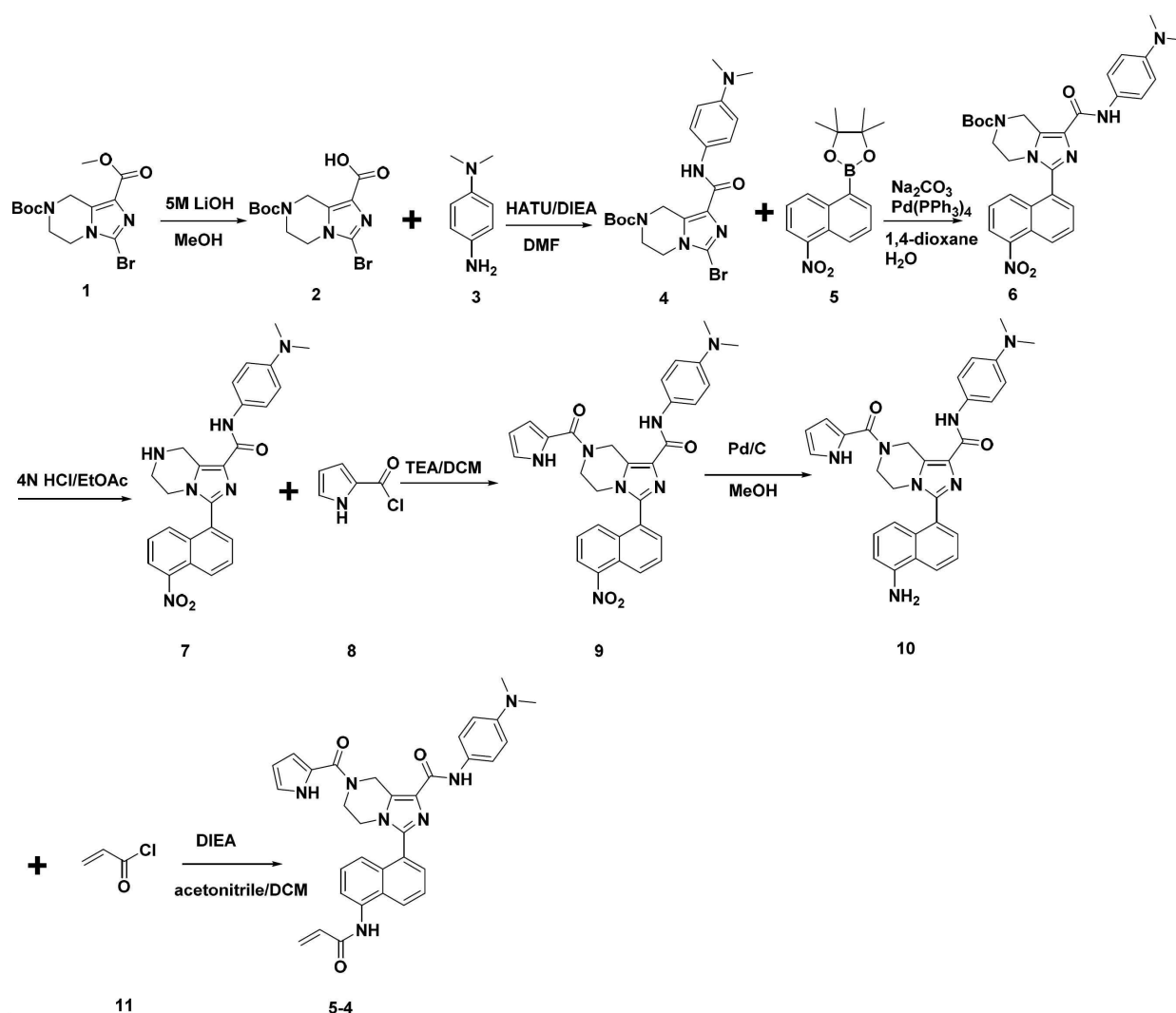
회석하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(나프탈렌-1-일)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)를 고체(0.16 g, 98 %)로서 수득하였다.

[0242]

3-(나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-3) DCM(10 mL) 중의 3-(나프탈렌-1-일)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)(0.2 g, 0.48 mmol)의 용액에, 0 °C에서 10 분 동안 TEA(0.15 g, 1.44mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(8)(75 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 및 포화 수성 NaHCO₃로 회석하고, DCM의 두 부분으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류 물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(5-3)을 고체(0.14g, 60 %)로서 수득하였다. MS m/z476[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.82 - 7.53 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

[0243]

5-4의 합성을 위한 반응 도식:



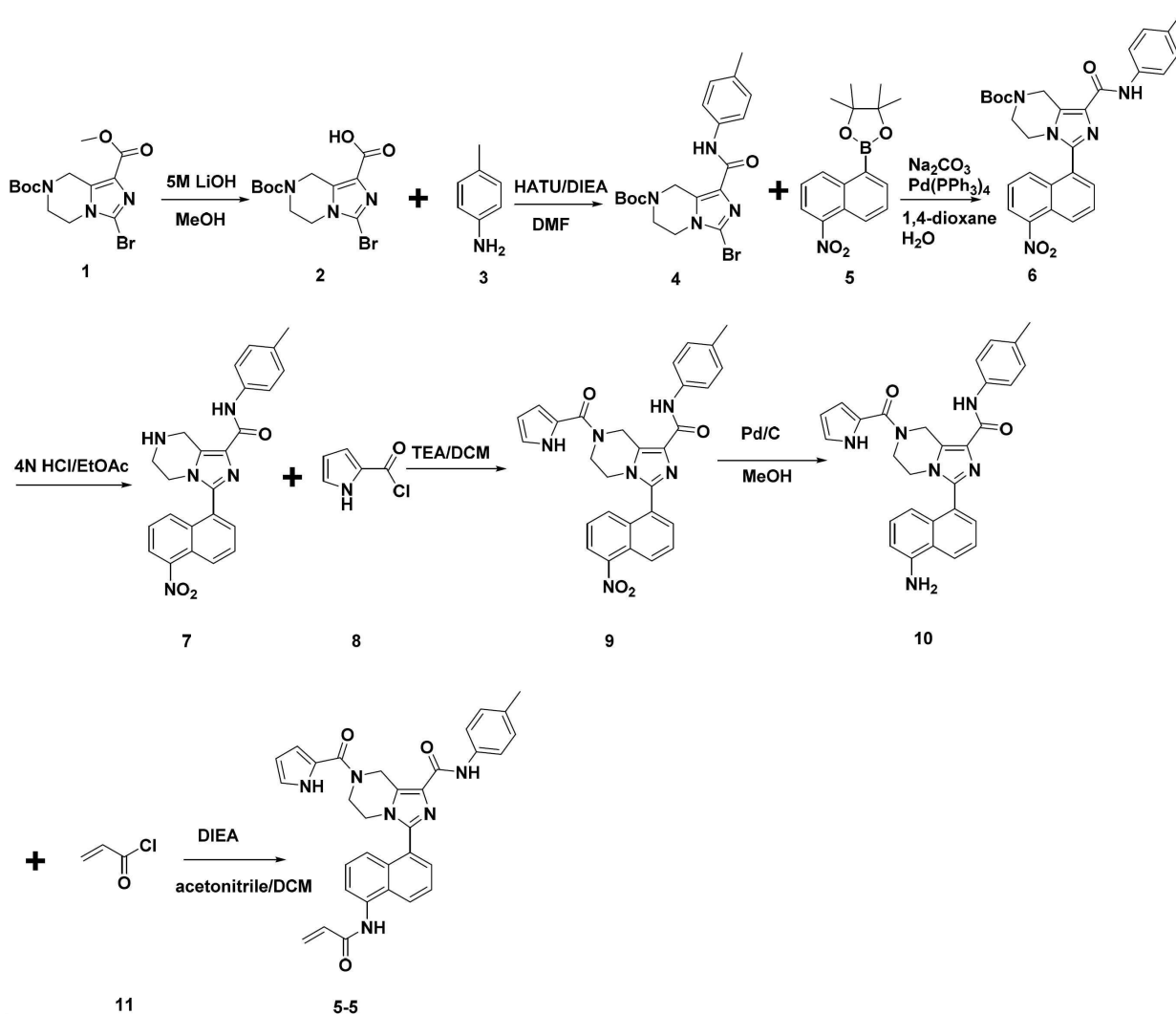
[0244]

[0245]

3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2) MeOH(370 mL) 중의 7-(tert-부틸)1-메틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(1)(6.55 g, 18.2 mmol)의 용액에, 5N LiOH(29 mL)를 첨가하였다. 투명한 용액을 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 1N HCl로 pH를 ~6으로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(5.7g, 90 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z347[M+H]⁺.

- [0246] **tert-부틸 3-브로모-1-((4-(디메틸아미노)페닐)카르바모일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(4)** DMF(10 mL) 중의 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(0.69 g, 2 mmol)의 용액에, N¹,N¹-디메틸벤젠-1,4-디아민(3)(0.41 g, 3 mmol), HATU(1.14 g, 3 mmol) 및 DIEA(0.39 g, 3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 동결 건조기에서 밤새 건조시켜, 화합물(4)(0.82 g, 88 %)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z465[M+H]⁺.
- [0247] **tert-부틸 1-((4-(디메틸아미노)페닐)카바모일)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6)** 화합물(4)(0.4g, 0.86mmol)을 1,4-디옥산(5mL) 및 물(1mL)에 용해시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(5)(0.31 g, 1.03 mmol)을 첨가하고, 이어서 Pd(PPh₃)₄(0.05 g) 및 Na₂CO₃(0.18 g, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(6)을 고체(0.32 g, 66 %)로서 수득하였다. MS m/z557[M+H]⁺.
- [0248] **N-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)** EtOAc (2 mL) 중의 tert-부틸 1-((4-(디메틸아미노)페닐)카르바모일)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6)(0.25 g)의 용액에, 얼음 용기내의 4N HCl/EtOAc(5 mL)를 적가하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 적가하고, pH를 8-9로 조정 한 다음, EtOAc로 희석하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 N-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)을 고체(0.19 g, 95 %)로서 수득하였다.
- [0249] **N-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9)** DCM(10 mL) 중의 N-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)(0.4 g, 0.87 mmol)의 용액에, 0 ℃에서 10 분 동안 TEA(0.26g, 2.61 mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(8)(0.14)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 및 포화 수성 NaHCO₃로 희석하고, DCM의 두 부분으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(9)를 고체(0.25 g, 52 %)로서 수득하였다. MS m/z550[M+H]⁺.
- [0250] **3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-N-(4-(디메틸아미노)페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)** MeOH(5 mL) 중의 N-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9)(0.25 g, 0.455 mmol) 및 10 % Pd-C(0.1 g)의 혼합물을, 수소 1 기압하에 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축했다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-N-(4-(디메틸아미노)페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.2 g, 85 %)를 수득하였다. MS m/z520[M+H]⁺.
- [0251] **3-(5-아크릴아미도나프탈렌-1-일)-N-(4-(디메틸아미노)페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-4)** 드라이 아세트ونی트릴(4 mL) 중의 3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-N-(4-(디메틸아미노)페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.2g, 0.38mmol)의 용액에, DIEA(98mg, 0.76mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -20 ℃로 떨어뜨린 다음, 아크릴로일 클로라이드(34 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-아크릴아미도나프탈렌-1-일)-N-(4-(디메틸아미노)페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-4)를 고체로서(63 mg, 29 %) 수득하였다. MS m/z574[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.33 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.86 (s, 6H).

[0252] 5-5의 합성을 위한 반응 도식:



[0253]

[0254] 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2) MeOH(370 mL) 중의 7-(tert-부틸)-1-메틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(1)(6.55 g, 18.2 mmol)의 용액에, 5N LiOH(29 mL)를 첨가하였다. 투명한 용액을 40 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 1N HCl로 pH를 ~6으로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(5.7 g, 90 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z347[M+H]⁺.

[0255]

tert-부틸 3-브로모-1-(p-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(4) DMF(10 mL) 중의 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(0.69 g, 2 mmol)의 용액에, p-톨루이딘(3)(0.32 g, 3 mmol), HATU(1.14 g, 3 mmol) 및 DIEA(0.39 g, 3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 동결 건조기에서 밤새 건조시켜, 화합물(4)(0.84 g, 96 %)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z436[M+H]⁺.

[0256]

tert-부틸 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1-(p-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6) 화합물(4)(1g, 2.3mmol)을 1,4-디옥산(10mL) 및 물(2mL)에 용해시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(5)(0.83g, 2.76mmol)을 첨가하고, 이어서 Pd(PPh₃)₄(0.1g) 및 Na₂CO₃(0.49g, 4.6mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔

크로마토그래피로 정제하여, 화합물(6)을 고체(0.89g, 73 %)로서 수득하였다. MS m/z 528[M+H]⁺.

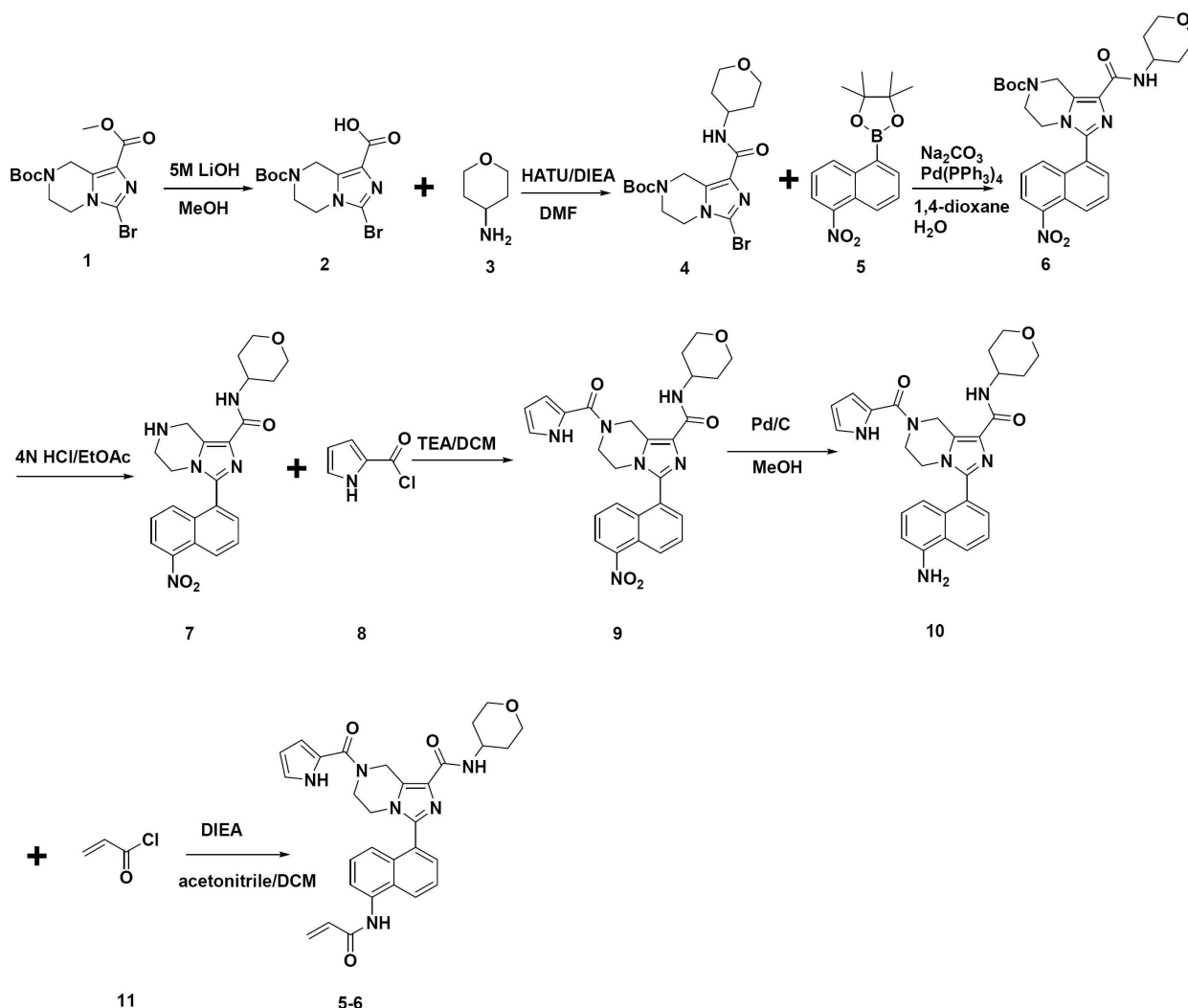
[0257] **3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)**
EtOAc(4mL) 중의 tert-부틸 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1-(p-톨릴카르바모일)-5,6-디히드로가미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6)(0.89 g)의 용액에, 얼음 용기내의 4N HCl/EtOAc(15mL)를 적가하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 적가하고, pH를 8-9로 조정한다음, EtOAc로 희석하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 N-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)를 고체(0.66 g, 91 %)로서 수득하였다.

[0258] **3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9)** DCM(10 mL) 중의 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)(0.46 g, 1 mmol)의 용액에, 0 °C에서 10 분 동안 TEA(0.31 g, 3 mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(8)(0.16 g, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 및 포화 수성 NaHCO₃로 희석하고, DCM의 두 부분으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(9)를 고체(0.4 g, 77 %)로서 수득하였다. MS m/z 521[M+H]⁺.

[0259] **3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)** MeOH(5 mL) 중의 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9)(0.4 g, 0.77 mmol) 및 10 % Pd-C(0.1 g)의 혼합물을 1 기압의 수소 하에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축했다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.36g, 95 %)를 수득하였다. MS m/z 491[M+H]⁺.

[0260] **3-(5-아크릴아미도나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-5)** 드라이 아세트ونی트릴(5 mL) 중의 3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.36 g, 0.38 mmol)의 용액에, DIEA(0.14 g, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -20 °C로 떨어뜨린 다음, 아크릴로일 클로라이드(66 mg, 0.73 mmol)를 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-아크릴아미도나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-5)를 고체(68 mg, 33 %)로서 수득하였다. MS m/z 545[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 4H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).

[0261] 5-6의 합성을 위한 반응 도식:



[0262]

[0263] 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2) MeOH(370 mL) 중의 7-(tert-부틸)-1-메틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(1)(6.55 g, 18.2 mmol)의 용액에, 5N LiOH(29 mL)를 첨가하였다. 투명한 용액을 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 1N HCl로 pH를 ~6으로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na2SO4상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(5.7 g, 90 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z347[M+H]⁺.

[0264]

tert-부틸 3-브로모-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)카바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(4) DMF(10 mL) 중의 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(0.69g, 2mmol)의 용액에, 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(3)(0.3g, 3mmol), HATU(1.14g, 3mmol) 및 DIEA(0.39g, 3mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 동결 건조기에서 밤새 건조시켜, 화합물(4)(0.78 g, 91 %)를 백색 고체로서 제공하였다. MS m/z430[M+H]⁺.

[0265]

tert-부틸 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)카바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6) 화합물(4)(0.86 g, 2 mmol)을 1,4-디옥산(10mL) 및 물(2mL)에 용해시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(5)(0.97 g, 2.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 Pd(PPh₃)₄(0.1 g) 및 Na₂CO₃(0.42 g, 4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(6)을 고체(0.8 g, 77 %)로서 수득하였다.

MS m/z522[M+H]⁺.

[0266]

3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7) EtOAc(4 mL) 중의 tert-부틸 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)카바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6)(0.8 g)의 용액에, 얼음 용기내의 4N HCl/EtOAc(15 mL)로 적가하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 적가하고, pH를 8-9로 조정한 다음, EtOAc로 희석하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)을 고체(0.63 g, 98 %)로서 수득하였다.

[0267]

3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9) DCM(20 mL) 중의 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)(0.63 g, 1.5 mmol)의 용액에, 0 °C에서 10 분 동안 TEA(0.46 g, 4.5 mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(8)(0.23g, 1.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 및 포화 수성 NaHCO₃로 희석하고, DCM의 두 부분으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(9)를 고체(0.3 g, 39 %)로서 수득하였다. MS m/z515[M+H]⁺.

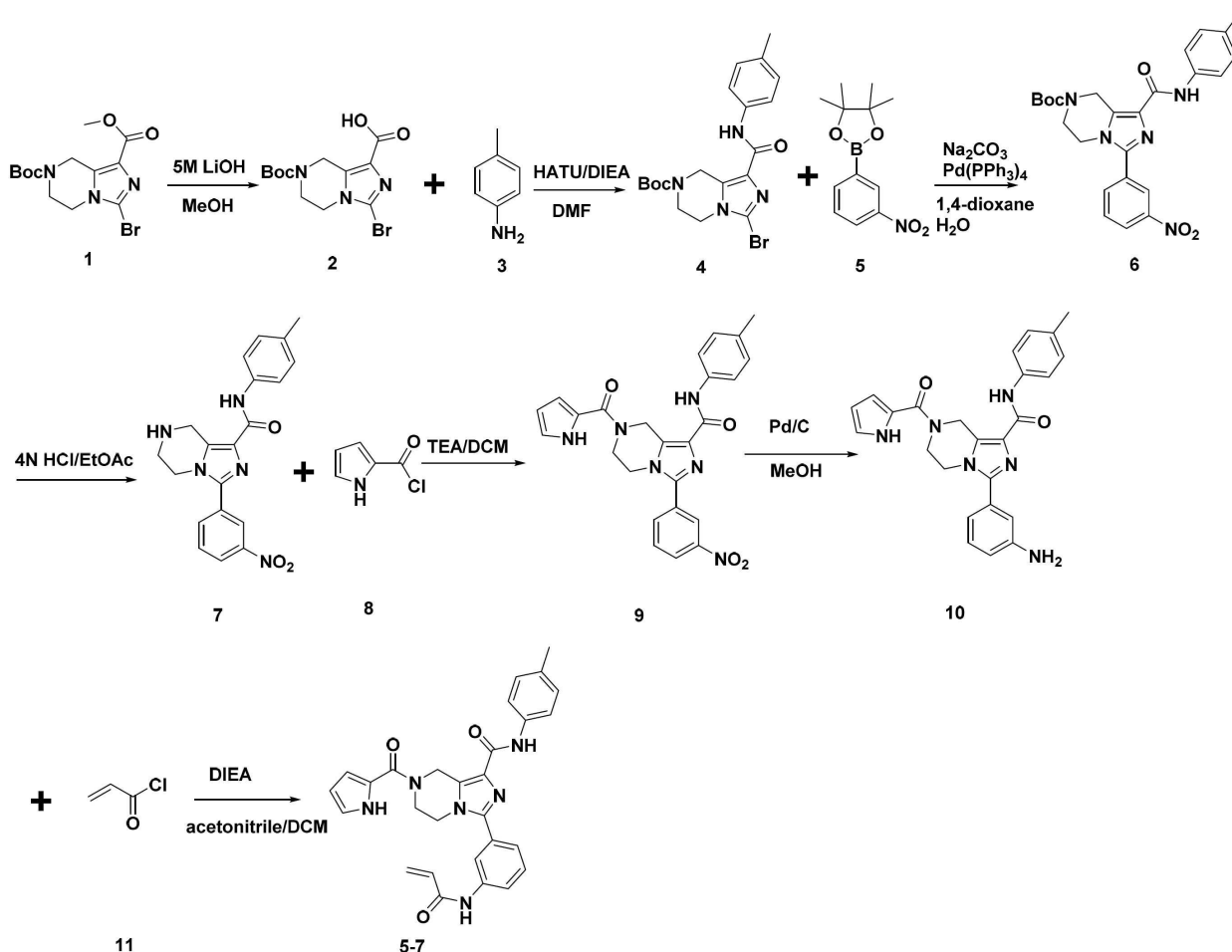
[0268]

3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10) MeOH(5 mL) 중의 3-(5-니트로나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9)(0.3g, 0.58mmol) 및 10 % Pd-C(0.1g)(5 mL)의 혼합물을 1 기압의 수소하에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.26g, 92 %)를 수득하였다. MS m/z485 [M+H]⁺.

[0269]

3-(5-아크릴아미도나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-6) 드라이 아세트니트릴(5 mL) 중의 3-(5-아미노나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.16 g, 0.33 mmol)의 용액에, DIEA(65 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -20 °C로 떨어뜨린 다음, 아크릴로일 클로라이드(30 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(5-아크릴아미도나프탈렌-1-일)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-6)를 고체(71 mg, 40 %)로서 수득하였다. MS m/z539[M+H]⁺.

[0270] 5-7의 합성을 위한 반응 도식:



[0271]

[0272] 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2) MeOH(370 mL) 중의 7-(tert-부틸)-1-메틸 3-브로모-5,6-다히드로이미다조[1,5-a]피라진-1,7(8H)-디카르복실레이트(1)(6.55 g, 18.2 mmol)의 용액에, 5N LiOH(29 mL)를 첨가하였다. 투명한 용액을 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 1N HCl로 pH를 ~6으로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na2SO4상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(5.7 g, 90 %)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z347[M+H]⁺.

[0273]

tert-부틸 3-브로모-1-(p-톨릴카르바모일)-5,6-다히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(4) DMF(10 mL) 중의 3-브로모-7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산(2)(0.69 g, 2 mmol)의 용액에, p-톨루이딘(3)(0.32 g, 3 mmol), HATU(1.14 g, 3 mmol) 및 DIEA(0.39 g, 3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 동결 건조기에서 밤새 건조시켜, 화합물(4)(0.84 g, 96 %)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z436[M+H]⁺.

[0274]

tert-부틸 3-(3-니트로페닐)-1-(p-톨릴카르바모일)-5,6-다히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(6) 화합물(4)(0.4 g, 0.92 mmol)을 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)에 용해시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(3-니트로페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(5)(0.18 g, 1 mmol)을 첨가하고, 이어서 Pd(PPh3)4(50 mg) 및 Na2CO3(0.2 g, 1.84 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 Na2SO4상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(6)을 고체(0.25 g, 57 %)로서 수득하였다. MS m/z478[M+H]⁺.

[0275]

3-(3-니트로페닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7) EtOAc(2 mL) 중의 tert-부틸 3-(3-니트로페닐)-1-(p-톨릴카르바모일)-5,6-다히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트

트(6)(0.25 g)의 용액에, 얼음 용기내의 4N HCl/EtOAc(10 mL)를 적가하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 적가하고, pH를 8-9로 조정 한 다음, EtOAc로 회석하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(3-니트로페닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)를 고체(0.2 g, 100 %)로서 수득하였다.

[0276] 3-(3-니트로페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9) DCM(5 mL) 중의 3-(3-니트로페닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(7)(0.2 g, 0.52 mmol)의 용액에, 0 °C에서 10 분 동안 TEA(0.16 g, 1.6 mmol) 및 1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드(8)(82 mg, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 및 포화 수성 NaHCO₃로 회석하고, DCM의 두 부분으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(9)를 고체(0.2 g, 82 %)로서 수득하였다. MS m/z471[M+H]⁺.

[0277] 3-(3-아미노페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10) MeOH(5 mL) 중의 3-(3-니트로페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(9)(0.2 g, 0.42 mmol) 및 10 % Pd-C(0.1 g)의 혼합물을 1 기압의 수소 하에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(3-아미노페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.18 g, 96 %)를 수득하였다. MS m/z441 [M+H]⁺.

[0278] 3-(3-아크릴아미도페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-7) 드라이 아세트니트릴(3 mL) 중의 3-(3-아미노페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(10)(0.1 g, 0.23 mmol)의 용액에, DIEA(46 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -20 °C로 떨어뜨린 다음, 아크릴로일 클로라이드(20mg, 0.23mmol)를 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM으로 회석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 3-(3-아크릴아미도페닐)-7-(1H-피롤-2-카르보닐)-N-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복사미드(5-7)를 고체(68 mg, 33 %)로서 수득하였다. MS m/z495[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).

[0279] 생물학적 활성도 테스트

[0280] 화합물을 2 개의 효소에 대해 테스트하였다.

[0281] 분석 형식: IDH 효소에 의한 NADPH의 생성 또는 고갈이 디아포라제/레사주린 결합 검출에 의해 측정되었다.

[0282] 결과가 표 1에 제시되어 있다.

[0283] 표 1. IC50의 요약

화합물 ID:	화합물 IC50 (M)	
	IDH1 (R132H)	IDH1 (R132C)
5-1	5.36E-07	3.10E-06
5-2	1.64E-06	NA

[0284]

[0285] 출원인의 개시는 도면을 참조하여 바람직한 실시 예에서 설명되며, 동일한 번호는 동일하거나 유사한 요소를 나타낸다. 본 명세서 전체에 걸쳐서, "일 실시 예", "실시 예" 또는 유사한 언어는 실시 예와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 실시 예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸쳐서, "일 실시 예에서", "실시 예에서" 및 유사한 언어와 같은 표현은 반드시 동일한 실시 예를 지칭할 수도

있지만, 반드시 그러한 것이 아닐 수 있다.

[0286] 출원인의 개시 내용의 설명된 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시 예에서 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있다. 본 명세서의 설명에서, 다수의 특정 세부 사항이 본 발명의 실시 예들의 완전한 이해를 제공하기 위해 인용된다. 그러나, 관련 기술 분야의 당업자는 하나 이상의 특정 세부 사항 없이도, 또는 다른 방법, 구성요소, 재료 등과 함께, 출원인의 구성 및/또는 방법이 실시될 수 있음을 인식할 것이다. 다른 예들에서, 공지된 구조들, 재료들 또는 동작들은 본 개시내용의 모호한 측면들을 피하기 위해 상세히 도시되거나 설명되지 않는다.

[0287] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에 명백하게 달리 지시되어 있지 않는 한, 복수 기준을 포함한다.

[0288] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 기술되어 있다. 본 명세서에 인용된 방법은 개시된 특정 순서에 추가하여 논리적으로 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[0289] **참조로 포함**

[0290] 특허, 특허 출원, 특허 공보, 저널, 서적, 논문, 웹 콘텐츠와 같은 다른 문서에 대한 참조 및 인용이 본 개시내용에 기재되어있다. 모든 상기 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고 문헌으로 포함된다. 여기에 참조로 포함되었으나, 여기에 명시적으로 제시된 기존 정의, 진술 또는 기타 공개 자료와 충돌하는 모든 자료 또는 그 일부는 통합된 자료와 본 발명의 자료 간에 충돌이 발생하지 않는 범위 내에서만 통합된다. 충돌이 발생하는 경우, 그러한 충돌은 우선적인 개시사항으로서 본 발명의 개시내용에 유리하게 해석되어야 한다.

[0291] **등가물**

[0292] 대표적인 실시 예는 본 발명을 예시하는 것을 돕기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니며, 또한 이들로 해석되어서는 안된다. 실제로, 여기에 도시되고 설명된 것 이외에, 본 발명의 다양한 변형 및 그 많은 실시 예는 본 명세서의 전체 내용으로부터 당업자에게 명백하게 될 것이며, 본 발명은 실시 예 및 과학적 및 특허 문헌에 대한 참조를 포함한다. 이 예들은 그 다양한 실시 예들 및 그 등가물들에서 본 발명의 실시 적용될 수 있는 중요한 추가 정보, 예시 및 지침을 포함한다.