



등록특허 10-2220971



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월25일
(11) 등록번호 10-2220971
(24) 등록일자 2021년02월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/18 (2006.01) *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 473/18 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7021026
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월19일
심사청구일자 2020년04월22일
- (85) 번역문제출일자 2019년07월18일
- (65) 공개번호 10-2019-0092573
- (43) 공개일자 2019년08월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/083625
- (87) 국제공개번호 WO 2018/114999
국제공개일자 2018년06월28일
- (30) 우선권주장
62/436,619 2016년12월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

JP2008526920 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

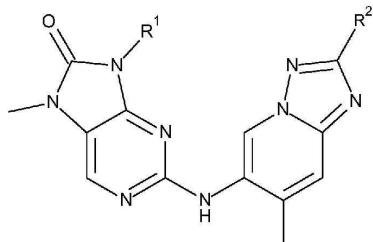
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 아미노-트리아졸로파리딘 화합물 및 암 치료에서의 이의 용도

(57) 요약

본 명세서는 일반적으로, 하기 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 명세서는 또한, 암을 포함하는, DNA-PK 매개 질병을 치료하거나 예방하기 위한 이러한 화합물 및 이의 염의 용도에 관한 것이다. 본 명세서는 또한, 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약제 조성물; 이러한 화합물 및 염을 포함하는 키트; 이러한 화합물 및 염의 제조 방법; 이러한 화합물 및 염의 제조에서 유용한 중간체; 및 이러한 화합물 및 염을 사용하여, 암을 포함하는 DNA-PK 매개 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 I]



[상기 식에서, R¹ 및 R²는 본원에서 규정된 임의의 의미를 가짐].

(52) CPC특허분류

A61K 31/522 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 519/00 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2012500805 A

JP2015516375 A

US20100056524 A1

US20130245029 A1

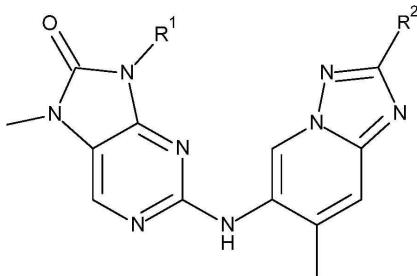
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



[상기 식에서,

R^1 은 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐 또는 옥사닐 고리이며, 이들 각각은 하이드록실, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되며;

R^2 는 수소 또는 메틸임].

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 옥사닐인, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 이 옥산-4-일인, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 사이클로헥실인, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 이 1-하이드록시-1-메틸-사이클로헥스-4-일인, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소인, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 화합물이

9-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

2-((2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

(S)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

(R)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

(S)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-((1s,4s)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및

9-사이클로헥실-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온.

청구항 10

7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온의 결정질 형태.

청구항 11

제10항에 있어서, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 7.6° , 11.7° 및 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 12

제10항에 있어서, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 13

9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미

노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온의 결정질 형태.

청구항 14

제13항에 있어서, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 8.8° , 12.7° 및 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 15

제13항에 있어서, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 16

제1항 내지 제5항, 및 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 암의 치료를 위한 약제 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 방사선 요법과 병행하여 투여되는, 약제 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 빌루비신, 이다루비신, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, MEDI4736(두르발루맙), AZD1775 AZD6738, AZD1390 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병행하여 투여되는, 약제 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 명세서는 일반적으로, 치환된 아미노-트리아졸로피리딘 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 이러한 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 DNA-의존 단백질 키나아제("DNA-PK")를 선택적으로 조절하며, 이에 따라, 본 명세서는 암을 포함하는, DNA-PK 매개 질병을 치료하거나 예방하기 위한 이러한 화합물 및 염의 용도에 관한 것이다. 본 명세서는 또한, 치환된 아미노-트리아졸로피리딘 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 화합물의 결정질 형태; 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약제 조성물; 이러한 화합물 및 염을 포함하는 키트; 이러한 화합물 및 염의 제조 방법; 이러한 화합물 및 염의 제조에서 유용한 중간체; 및 이러한 화합물 및 염을 사용하여, 암을 포함하는 DNA-PK 매개 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

DNA-PK는 촉매 하위단위 DNA-PKc 및 Ku 단백질의 혼합로다이머(Ku70/Ku80)로 이루어진 핵 세린/트레오닌 단백질 키나아제 복합물이다. DNA-PK는 DNA 이중가닥 절단물(double strand break; DSB)의 복구에서 중요한 역할을 하여, 게놈 항상성(genomic integrity)을 유지하는 역할을 하고 V(D)J 재조합의 과정에서 B-세포 및 T 세포 상에서 각각 발견되는 항체/면역글로불린 및 T 세포 수용체의 매우 다양한 레퍼토리(repertoire)를 야기시킨다. DNA-PK는 또한, 크로마틴 구조의 조정, 텔로미어 유지, 전사 조절, 및 복제 스트레스에 대한 반응을 포함하는 소정 범위의 다른 생물학적 과정에 관련되어 있다[Smith and Jackson, 1999; Goodwin and Knudsen, 2014].

[0003]

DNA DSB는 세포가 접할 수 있는 최대 치사 병소로서 간주된다. DNA DSB에 의해 제기된 심각한 위협을 방지하기 위하여, 진핵 세포는 이의 복구에 영향을 주기 위해 수 개의 메커니즘을 진화시켰다. 고등 진행 생물에서, 지배적인 메커니즘은 DNA 비-상동 말단-연결(non-homologous end-joining; NHEJ)이다. 이는 세포 주기의 모든 단계 동안에 일어나는 DSB의 깨진 말단의 직접 결합과 관련된 오류 발생하기 쉬운 DSB 복구 경로이고, 조기 G1/S 단계 동안 우선적으로 사용되며, 여기서, 주형 자매 염색 분체가 이용 가능하다[Hartlerode and Scully, 2009]. 이는 DSB 복구의 두번째 주요 경로, 즉, 상동 재조합(homologous recombination; HR)과 상반되는 것으로서, 이는 손상되지 않은 자매 염색분체가 이용 가능할 때 주로 세포 주기의 G2/M 단계에서 일어난다[San Filippo et al., 2008]. DSB 복구를 위한 NHEJ 또는 HR의 선택을 기초로 하는 다른 메커니즘은 불완전하게 규정되지만, 무딘(blunt), 최소로 처리된 DNA 말단이 NHEJ에 의해 복구되며, 3' 말단 절제는 HR이 일어나기 위해 요구된다[Symington and Gautier, 2011]. 말단 절제는 BRCA1 및 53BP1의 상호 작용(interplay)에 의해 제어되며, 53BP1은 말단 절제를 억제함으로써 NHEJ를 지지한다[Escribano-Diaz et al., 2013].

[0004]

NHEJ는 고리-형상 Ku70/Ku80 헤테로다이머에 의한 깨진 DNA 말단의 인지 및 결합을 통해 개시되고, 이후에, Ku 및 DNA와 이의 상호작용을 통한 DNA-PKc의 동원(recruitment)으로 이어진다. DNA-PKc의 동원은 Ku 헤�테로다이머의 DNA 듀플렉스로의 이동을 촉진시켜, DNA-PKc가 깨진 DNA 말단을 위한 맷줄(tether)로서 역할을 할 수 있게 하고 엑소뉴클레아제에 의한 분해를 방지할 수 있게 한다[Yoo and Dynan, 1999]. DNA에 대한 결합은 DNA-PKc의 촉매 활성의 활성화를 증진시킨다. 아마도, DNA-PK의 가장 중요한 기질은, 자가포스포릴화(autophosphorylation)가 DNA 말단 처리, 효소 비활성화 및 복잡한 해리의 조절을 위해 중요하기 때문에, 키나아제 서브단위 자체이다[Chan et al., 2002]. 가장 잘 특징화된 자가포스포릴화 부위는 Ser2056 및 Thr2609이다[Douglas et al., 2002]. DNA-PKc는 포스포릴화하고 Artemis, Ku70, Ku80, 및 DNA 리가아제 4를 포함하는, NHEJ를 매개하는 광범위한 기질의 활성을 변경시킨다[Neal and Meek, 2011]. 이는 또한, 히스톤 변이체 H2AX(γ H2AX) 상에서 Ser139을 포스포릴화한다. 이는 DNA 이중가닥 절단물의 널리 공지된 마커이다[An et al., 2010].

[0005]

이중가닥 절단물은 대사 동안 반응성 산소종의 생산을 통해 또는 면역계에서 발달 V(D)J 재조합을 통해 내인적으로 발생될 수 있고, 이온화선, 방사선작용 약물, 예를 들어, 블레오마이신, 및 토포이소머라아제 II 억제제, 예를 들어, 에토포시드 및 독소루비신에 의해 외인적으로 발생될 수 있다. 이에 따라, DNA-PK 억제제는 이러한 체제의 치사율을 증가시킬 것이다. DNA-PK 억제제는 HR 및 미스매치 복구와 같은 다른 DNA 복구 경로에서의 결합으로부터 형성되는 높은 내인성 수준의 DNA 손상을 갖는 종양에서 단일 제제로서 효과적일 수 있다. 예를 들어, DNA-PK 억제제는 ATM 결합 럼프종에 대한 단일 제제로서 효과적인 것으로 나타났다[Riabinska et al., 2013]. ATM은 HR 복구에서 중요하며, 암 세포가 ATM에서 결여되어 있을 때, 세포는 이의 생존을 가능하게 하기 위해 NHEJ에 대해 "중독"된다. DNA-PK와 MSH3 간에 합성 치사 상호작용이 또한, 입증되었다[Deitlein et al., 2014]. DNA-PK는 단백질 키나아제의 포스파티딜이노시톨 3-키나아제-관련 키나아제(PIKK) 패밀리의 구성원이며, NU7026, NU7441, KU-0060648 및 CC-115와 같은 구세대 DNA-PK 억제제는 다른 PIKK 패밀리 구성원에 대해 불량한 선택성을 일으킨다. 그러나, 이러한 화합물은 DNA-PK 단백질의 공지된 작용 메커니즘과 일치하는 DNA-PK를 타겟화하는 치료 가능성을 입증하였다. 예를 들어, NU7026 및 KU-0060648은 토포이소머라아제 II 억제제의 세포 독성을 증강시킬 수 있으며[Willmore et al., 2004; Munck et al., 2012], NU7441은 유방암 모델에서 이온화 방사선의 효과를 강화시켰다[Ciszewski et al., 2014]. 종양학에서의 DNA-PK 억제제의 다른 적용은 단일치료법으로서 또는 Wee1, ATR 또는 CHK 억제제와 같은 다른 제제와 함께, 또는 전립선암[Goodwin et al., 2013] 및 유방암[Medunjanin et al., 2010]에서 내분비 제제와의 병용 치료법으로서, 높은 수준의 복제 스트레스를 갖는 종양을 타겟화하는 것을 포함할 수 있다[Lin et al., 2014; Ashley et al., 2014; Buisson et al., 2015].

[0006]

이에 따라, 선택적으로 양호한 생체이용률을 나타내고 투약(dosing)을 위해 적합한 DNA-PK 억제제가 요구되고 있다.

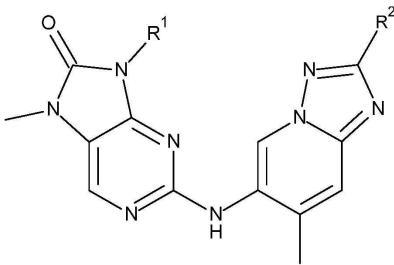
발명의 내용

[0007]

간단하게, 본 명세서는 부분적으로, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다:

[0008]

[화학식 I]



[0009]

[0010]

상기 식에서,

[0011]

R^1 은 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐 또는 옥사닐 고리이며, 이들 각각은 하이드록실, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되며;

[0012]

R^2 는 수소 또는 메틸이다.

[0013]

본 명세서는 또한, 부분적으로, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물을 기술한다.

[0014]

본 명세서는 또한, 부분적으로, 치료법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0015]

본 명세서는 또한, 부분적으로, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0016]

본 명세서는 또한, 부분적으로, 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0017]

본 명세서는 또한, 부분적으로, 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법을 기술한다.

도면의 간단한 설명

[0018]

도 1은 형태 A의 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 A, 실시예 3)에 대한 XRPD를 도시한 것이다.

도 2는 형태 A의 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 A, 실시예 3)에 대한 DSC를 도시한 것이다.

도 3은 형태 A의 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 B, 실시예 10)에 대한 XRPD를 도시한 것이다.

도 4는 형태 A의 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 B, 실시예 10)에 대한 DSC를 도시한 것이다.

도 5는 올라파립과 병행한 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 A, 실시예 3)에 의한 마우스 이종이식 모델에서의 종양 성장 억제를 도시한 것이다.

도 6은 AZD6738, ATR 억제제와 병행한 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 A, 실시예 3)의 시험관내 활성을 도시한 것이다.

도 7은 AZD0156, ATM 억제제와 병행한 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 A, 실시예 3)의 시험관내 활성을 도시한 것이다.

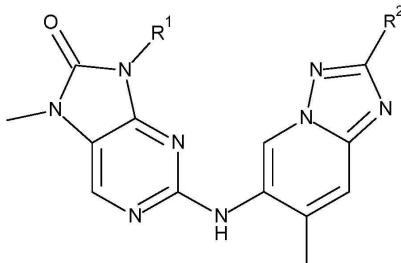
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 예시적인 구현예의 설명

[0020] 본 발명의 여러 구현예는 본 명세서 전반에 걸쳐 상세히 설명되고, 당업자에게 명백하게 될 것이다. 본 발명은 이의 임의의 특정 구현예(들)로 제한되는 것으로 해석되지 않는다.

[0021] 제1 구현예에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[0022] [화학식 I]



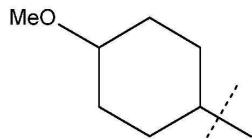
[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] R¹은 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐 또는 옥사닐 고리이며, 이들 각각은 하이드록실, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되며,

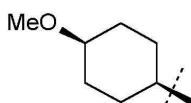
[0026] R²는 수소 또는 메틸이다.

[0027] 용어 "사이클로헥실 고리"는 6개의 탄소 원자를 함유하고 해테로원자를 함유하지 않는 카르보시클릭 고리를 지칭한다. 1-메톡시사이클로헥스-4-일 기 및 4-메톡시사이클로헥스-1-일 기는 하기에 나타낸 바와 같이, 동일한 구조를 갖는다:



[0028]

[0029] 시스-1-메톡시-사이클로헥스-4-일 기는 시스-4-메톡시-사이클로헥스-1-일과 동일하고, 하기 구조를 갖는다:

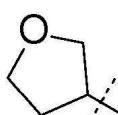


[0030]

[0031]

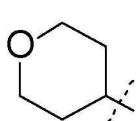
[0032] 동일한 관례(convention)가 다른 사이클로헥실 기, 예를 들어, 1-하이드록시사이클로헥스-4-일 기 및 4-하이드록시사이클로헥스-1-일 기에 적용한다.

[0033] 용어 "테트라하이드로푸라닐 고리"는 테트라하이드로푸란-3-일을 포함하며, 이의 구조는 하기에 나타낸 바와 같다.

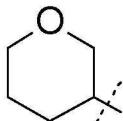


[0034] 테트라하이드로푸란-3-일

[0035] 용어 "옥산-4-일"은 옥산-3-일 및 옥산-4-일 기를 포함하며, 이의 구조는 하기와 같다.



옥산-4-일



옥산-3-일

[0036]

상기 구조에서, 점선은 관련 기의 결합 위치를 지시하는 것이다.

[0038]

옥사닐 고리는 또한, 테트라하이드로피란-4-일 고리로서 지칭될 수 있다. 유사하게, 옥산-4-일 고리는 테트라하이드로피란-3-일 고리로서 지칭될 수 있으며, 옥산-3-일 고리는 테트라하이드로피란-3-일 고리로서 지칭될 수 있다.

[0039]

용어 "선택적으로"가 사용되는 경우에, 후속 특징이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것으로 의도된다. 이와 같이, 용어 "선택적으로"의 사용은 특징이 존재하는 경우, 및 또한, 특징이 존재하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "하나의 메톡시 기에 의해 선택적으로 치환된" 기는 메톡시 치환체를 갖는 기 및 메톡시 치환체를 갖지 않는 기를 포함한다.

[0040]

용어 "치환된(substituted)"은 명시된 기 상의 하나 이상의 수소(예를 들어, 1 또는 2개의 수소, 또는 대안적으로, 1개의 수소)가 명시된 치환체(들)(예를 들어, 1 또는 2개의 치환체, 또는 대안적으로, 1개의 치환체)에 의해 대체됨을 의미하며, 단, 치환체를 지닌 임의의 원자(들)는 허용되는 원자를 유지한다. 치환체 조합은 단지 안정한 화합물 및 안정한 합성 중간체를 포함한다. "안정한(stable)"은 관련된 화합물 또는 중간체가 단리되기에 충분히 견고하고 합성 중간체로서 또는 잠재적인 치료 유용성을 갖는 제제로서 유용성을 갖는 것을 의미한다. 하나의 기가 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"으로 기술되지 않는 경우에, 이는 비치환된 것으로서 간주된다(즉, 명시된 기 상의 어떠한 수소도 대체되지 않음).

[0041]

용어 "약제학적으로 허용되는"은 물체(object)(예를 들어, 염, 투여 형태 또는 부형제)가 환자에서 사용하기에 적합하다는 것을 기술하기 위해 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예시적 리스트는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]에서 확인될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 산부가염이다. 화학식 (I)의 화합물의 산부가염은 당업자에게 공지된 조건 하에서 화합물을 적합한 무기산 또는 유기산과 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 산부가염은 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 무기산을 사용하여 형성될 수 있다. 산부가염은 또한, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 및 파라-톨루엔설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기산을 사용하여 형성될 수 있다.

[0042]

이에 따라, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 약제학적으로 허용되는 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 메탄설폰산, 벤젠설忪산 및 파라-톨루엔설忪산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기산을 사용하여 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 약제학적으로 허용되는 염은 트리플루오로아세트산 또는 메탄설忪산 염이다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 약제학적으로 허용되는 염은 트리플루오로아세트산 또는 메탄설忪산 염이다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 약제학적으로 허용되는 염은 메탄설忪산 염이다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 약제학적으로 허용되는 염은 모노-메탄설忪산 염이며, 즉, 화학식 (I)의 화합물 대 메탄설忪산의 화학양론은 1:1이다.

[0043]

추가 구현예는 본원에서 규정된 임의의 구현예(예를 들어, 청구항 제1항의 구현예)를 제공하며, 단, 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특정 실시예(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 특정 실시예)가 개별적으로 포기된다(disclaimed).

[0044]

추가 구현예는 본원에서 규정된 임의의 구현예(예를 들어, 청구항 제1항의 구현예)를 제공하며, 단, 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특정 실시예(예를 들어, 1, 2 또는

3개의 특정 실시예)가 개별적으로 포기된다.

[0045] 화학식 (I)에서 가변 기의 일부 값은 하기와 같다. 이러한 값은 임의의 정의, 청구항(예를 들어, 청구항 제1항), 또는 추가 구현예를 제공하기 위해 본원에서 규정된 구현예와 조합하여 사용될 수 있다.

[0046] a) R^1 은 하이드록실, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로헥실 고리 이거나, R^1 은 테트라하이드로푸라닐 또는 옥사닐 고리임.

[0047] b) R^1 은 하이드록실, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로헥실 고리임.

[0048] c) R^1 은 테트라하이드로푸라닐 또는 옥사닐 고리임.

[0049] d) R^1 은 하나의 하이드록실 또는 메톡시 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로헥실 고리임.

[0050] e) R^1 은 하이드록실 및 메틸 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로헥실 고리임.

[0051] f) R^1 은 1-메톡시-사이클로헥스-4-일, 1-하이드록시-사이클로헥스-4-일, 1-하이드록시-1-메틸헥스-4-일 또는 1-하이드록시-4-메틸-사이클로헥스-4-일임.

[0052] g) R^1 은 1-메톡시-사이클로헥스-4-일, 1-하이드록시-사이클로헥스-4-일 또는 1-하이드록시-1-메틸-사이클로헥스-4-일임.

[0053] h) R^1 은 1-하이드록시-1-메틸-사이클로헥스-4-일임.

[0054] i) R^1 은 시스-1-하이드록시-1-메틸-사이클로헥스-4-일임.

[0055] j) R^1 은 시스-1-메톡시-사이클로부트-4-일 또는 시스-1-하이드록시-사이클로헥스-4-일임.

[0056] k) R^1 은 시스-1-하이드록시-사이클로헥스-4-일임.

[0057] l) R^1 은 옥세타닐 고리임.

[0058] m) R^1 은 옥세탄-3-일임.

[0059] n) R^1 은 사이클로헥실 고리임.

[0060] o) R^1 은 테트라하이드로푸라닐 고리임.

[0061] p) R^1 은 테트라하이드로푸란-3-일임.

[0062] q) R^1 은 옥사닐 고리임.

[0063] r) R^1 은 옥산-3-일임.

[0064] s) R^1 은 옥산-4-일임.

[0065] t) R^2 는 수소임.

[0066] u) R^2 는 메틸임.

[0067] 일 구현예에서,

[0068] 9-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0069] 9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-

7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0070] 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0071] 2-((2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0072] 9-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0073] 9-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0074] (S)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0075] (R)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0076] 9-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0077] 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0078] (S)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로페란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0079] 9-((1s,4s)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및

[0080] 9-사이클로헥실-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0081] 일 구현예에서,

[0082] 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

[0083] 9-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및

[0084] 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0085] 일 구현예에서,

[0086] 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및

[0087] 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0088] 일 구현예에서, 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0089] 일 구현예에서, 9-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

- [0090] 일 구현예에서, 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0091] 본 명세서에 기술된 화합물 및 염은 용매화된 형태 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 용매화된 형태는 수화된 형태, 예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 또는 이의 대안적인 양(quantity)일 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 모든 이러한 용매화된 형태 및 비용매화된 형태를, 특히, 예를 들어, 본원에 기술된 시험을 이용하여 측정하는 경우에, 이러한 형태가 DNA-PK 억제 활성을 지니는 정도로 포함한다.
- [0092] 본 명세서에 기술된 화합물 및 염 중에는 이의 동위원소로서 존재할 수 있다. 본 발명은 하나의 원자가 이의 동위원소들 중 하나 이상에 의해 대체된 모든 화학식 (I)의 화합물을 포함한다(예를 들어, 하나 이상의 탄소 원자가 ^{11}C 또는 ^{13}C 탄소 동위원소이거나 하나 이상의 수소 원자가 ^2H 또는 ^3H 동위원소이거나 하나 이상의 질소 원자가 ^{15}N 동위원소이거나 여러 산소 원자들 중 하나가 ^{17}O 또는 ^{18}O 동위원소인 화학식 (I)의 화합물).
- [0093] 본 명세서에 기술된 화합물 및 염은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자에 의해 광학적 활성 또는 라세믹 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 예를 들어, 본원에 기술된 시험을 이용하여 측정하는 경우에, DNA-PK 억제 활성을 지니는 화학식 (I)의 화합물의 임의의 광학적 활성 또는 라세믹 형태를 포함한다. 광학적 활성 형태의 합성은 당해 분야에서 널리 공지된 유기 화학의 표준 기술에 의해, 예를 들어, 광학 활성 물질을 사용한 합성에 의해 또는 라세믹 형태의 분리에 의해 수행될 수 있다.
- [0094] 이에 따라, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 이는 $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ 또는 $\geq 99\%$ 의 거울상이성질체 과량(%ee)의 단일 광학 이성질체이다. 일 구현예에서, 단일 광학 이성질체는 $\geq 99\%$ 의 거울상이성질체 과량(%ee)으로 존재한다.
- [0095] 일부 화학식 (I)의 화합물은 결정질일 수 있고, 하나 초과의 결정질 형태를 가질 수 있다. 본 개시내용이 형태가 DNA-PK 억제 활성에서 유용한 성질을 지니는, 임의의 결정질 또는 비정질 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 하기에 기술되는 표준 시험에 의해 결정질 또는 비정질 형태의 효능을 결정하는 방법은 널리 공지되어 있다.
- [0096] 결정질 물질이 통상적인 기술, 예를 들어, 예컨대, X-선 분말 회절(하기에서, XRPD) 분석 및 시차 주사 열량측정법(하기에서, DSC)을 이용하여 분석될 수 있다는 것은 일반적으로 공지되어 있다.
- [0097] 일 예로서, 실시예 3의 화합물, 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온은 결정도를 나타내며, 결정질 형태, 형태 A가 확인되었다.
- [0098] 이에 따라, 추가 양태에서, 형태 A의 화합물 A(실시예 3, 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)이 제공된다.
- [0099] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 $2\text{-세타} = 7.6^\circ$ 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는, 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0100] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 $2\text{-세타} = 18.7^\circ$ 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0101] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 $2\text{-세타} = 7.6^\circ$ 및 18.7° 에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0102] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 $2\text{-세타} = 7.6, 9.3, 11.7, 14.3, 15.1, 18.7, 23.2, 24.7, 26.4, 27.2^\circ$ 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0103] 본 개시내용에 따르면, 도 1에 도시된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0104] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 $2\text{-세타} = 7.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0105] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 $2\text{-세타} = 18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.

나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.

[0106] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 2-세타 = 7.6° 및 18.7°에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공되며, 여기서, 상기 값은 ± 0.2° 2-세타일 수 있다.

[0107] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 2-세타 = 7.6, 9.3, 11.7, 14.3, 15.1, 18.7, 23.2, 24.7, 26.4, 27.2°에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공되며, 여기서, 상기 값은 ± 0.2° 2-세타일 수 있다.

[0108] 화합물 A, 형태 A의 DSC 분석은 약 261.8°C ± 0.5°C의 개시 및 약 262.7°C ± 0.5°C에서의 피크를 갖는 용융흡열을 나타낸다(도 2).

[0109] 실시예 10의 화합물, 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온은 결정도를 나타내며, 결정질 형태, 형태 A가 확인되었다.

[0110] 이에 따라, 추가 양태에서, 형태 A의 화합물 B(실시예 10, 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)가 제공된다.

[0111] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 2-세타 = 8.8°에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0112] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 2-세타 = 12.7°에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0113] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 2-세타 = 8.8° 및 12.7°에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0114] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 약 2-세타 = 5.1, 8.8, 10.3, 12.7, 13.0, 13.8, 14.8, 16.5, 23.8, 24.2°에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0115] 본 개시내용에 따르면, 도 3에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0116] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 2-세타 = 8.8° ± 0.2° 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0117] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 2-세타 = 12.7° ± 0.2° 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.

[0118] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 2-세타 = 8.8° 및 12.7°에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공되며, 여기서, 상기 값은 ± 0.2° 2-세타일 수 있다.

[0119] 본 개시내용에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에 2-세타 = 5.1, 8.8, 10.3, 12.7, 13.0, 13.8, 14.8, 16.5, 23.8, 24.2°에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공되며, 여기서, 상기 값은 ± 0.2° 2-세타일 수 있다.

[0120] 화합물 B, 형태 A의 DSC 분석은 약 235.6°C ± 0.5°C의 개시 및 약 236.9°C ± 0.5°C에서의 피크를 갖는 용융흡열을 나타낸다(도 4).

[0121] 본 개시내용이 결정질 형태의 형태 A의 화합물 A 또는 화합물 B와 관련되는 것이 기술될 때, 결정화도는 통상적으로, 약 60%보다 높고, 더욱 통상적으로, 약 80%보다 높고, 바람직하게, 약 90%보다 높고, 더욱 바람직하게, 약 95%보다 높다. 가장 바람직하게, 결정화도는 약 95%보다 높다.

[0122] XRPD 패턴의 2-세타 값이 기계마다 또는 샘플마다 약간 다를 수 있으며, 이에 따라, 인용된 값이 절대값으로 해석되지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0123] 측정 조건(예를 들어, 사용되는 장비 또는 기계)에 따라 하나 이상의 측정 오차를 갖는 XRPD 패턴이 얻어질 수

있다는 것은 알려져 있다. 특히, 일반적으로, XRPD 패턴에서의 강도가 측정 조건에 따라 변동될 수 있다는 것은 알려져 있다. 이에 따라, 본 개시내용의 화합물 A, 형태 A 및 화합물 B, 형태 A가 도 1 및 도 3에 도시된 XRPD 패턴과 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 결정으로 제한되지 않으며, 도 1 및 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 임의의 결정이 본 개시내용의 범위 내에 속하는 것으로 이해되어야 한다. XRPD의 당업자는 XRPD 패턴의 실질적인 동일성을 판단할 수 있다.

[0124] XRPD의 당업자는 피크의 상대적 강도가 예를 들어, 샘플의 분석에 영향을 미칠 수 있는 크기가 30 마이크론 초파이고 비-단일 종횡비를 갖는 과립들에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 또한, 반사 위치가 회절계에 샘플이 놓여 있는 정확한 높이, 및 회절계의 0 교정(zero calibration)에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 샘플의 표면 평탄도(surface planarity)는 또한, 작은 효과를 가질 수 있다. 이에 따라, 제시된 회절 패턴 데이터는 절대값으로 여겨지지 않는다[Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures].

[0125] 일반적으로, X-선 분말 회절도에서 회절 각도의 측정 오차는 대략적으로 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타이며, 이러한 정도의 측정 오차는, 도 1 및 도 3에서 XRPD 패턴을 고려할 때 그리고 표 A 및 표 B를 판독할 때 고려되어야 한다. 또한, 강도가 실험 조건 및 샘플 제조(바람직한 배향)에 따라 변동할 것으로 이해되어야 한다.

[0126] 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염과 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0127] [화학식 II]



[0128]

[0129] [여기서, R¹은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같거나, 이의 보호 형태이며, X는 이탈기(예를 들어, 할로겐 원자, 예를 들어, 염소 원자)임]

[0130] [화학식 III]



[0131]

[0132] 이러한 반응은 통상적으로, 적합한 온도(예를 들어, 약 80 내지 100°C 범위의 온도)에서 적합한 용매(예를 들어, 1,4-디옥산)에서 염기(예를 들어, 세슘 카르보네이트)의 존재 하에서 그리고 선택적으로, 적합한 촉매(예를 들어, Brettphos 3rd Gen)의 존재 하에서 수행된다.

[0133] 이에 따라, 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 및 이들의 염은 화학식 (I)의 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하고, 추가 구현예를 제공한다. 일 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 염이 제공되는데, 여기서,

[0134] R¹은 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐 또는 옥사닐 고리이며, 이를 각각은 하이드록실, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되며, X는 이탈기이다.

[0135] 일 구현예에서, X는 할로겐 원자 또는 트리플레이트 기이다. 일 구현예에서, X는 염소 원자이다.

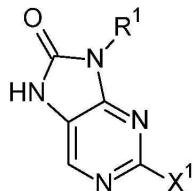
[0136] 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 염이 언급되는 임의의 구현예에서, 이러한 염이 약제학적으로 허용

되는 염일 필요가 없는 것으로 이해된다. 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물의 적합한 염은 예를 들어, 산부가염이다. 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물의 산부가염은 당업자에게 공지된 조건 하에서 화합물을 적합한 무기산 또는 유기산과 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 산부가염은 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 무기산을 사용하여 형성될 수 있다. 산부가염은 또한, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산 및 파라-톨루엔설휠산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기산을 사용하여 형성될 수 있다.

[0137] 이에 따라, 일 구현예에서, 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 염이 제공되는데, 여기서, 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산 또는 파라-톨루엔설휠산 염이다.

[0138] 화학식 (II)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (IV)의 화합물과 메틸화제의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0139] [화학식 IV]



[0140]

[0141] [상기 식에서, R¹은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같으며, X¹은 이탈기(예를 들어, 요오드, 브롬, 또는 염소 원자 또는 트리플레이트 기)임]. 적합한 메틸화제는 메틸 요오다이드, DMF-DMA를 포함한다.

[0142] 화학식 (IV)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (V)의 화합물과 디페닐포스포릴 아지드(DPPA)의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0143] [화학식 V]



[0144]

[0145] [상기 식에서, R¹은 본원의 임의의 구현예에서 정의된 바와 같으며;

[0146] R^A는 수소이며;

[0147] X¹은 이탈기(예를 들어, 요오드, 브롬, 염소 원자 또는 트리플레이트 기)임]. 이러한 반응은 당업자에게 널리 공지된 표준 조건, 예를 들어, DPPA, 트리에틸아민, THF, 환류 하에서 수행될 수 있다.

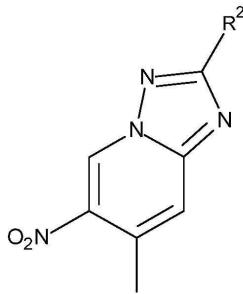
[0148] 이에 따라, 화학식 (IV) 및 (V)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하고, 추가 구현예를 제공한다.

[0149] 화학식 (IV) 및 (V)의 화합물은 실시예 색션에 나타낸 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0150] 화학식 (III)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (VI)의 화합물과 환원제의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0151]

[화학식 VI]



[0152]

[0153]

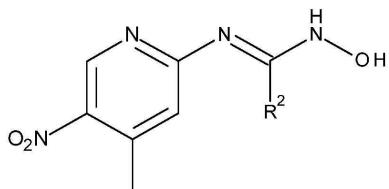
적합한 환원제는 10% Pd/C 및 수소, 10% Pd/C 및 암모늄 포르메이트, 철/암모늄 클로라이드를 포함한다.

[0154]

화학식 (VI)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (VII)의 화합물과 환형화 시약(cyclisation reagent)의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0155]

[화학식 VII]



[0156]

[0157]

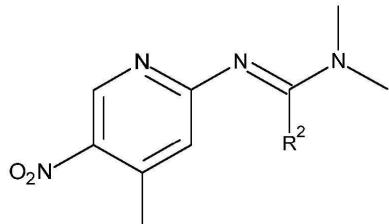
적합한 환형화 시약은 트리플루오로아세트산 무수물을 포함한다.

[0158]

화학식 (VII)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (VII)의 화합물과 하이드록실아민 하이드로클로라이드의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0159]

[화학식 VIII]



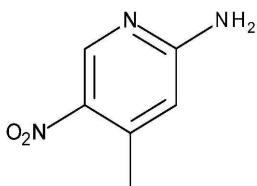
[0160]

[0161]

화학식 (VIII)의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 (IX)의 화합물과 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0162]

[화학식 IX]



[0163]

[0164]

본 발명의 화합물에서 특정의 다양한 고리 치환체가 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입되거나 상기에 언급된 공정 이전 또는 직후에 통상적인 작용기 개질에 의해 생성될 수 있고, 이와 같이, 본 발명의 공정 양태에 포함된다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 표준 방향족 치환 반응에 의해 또는 통상적인 작용기 개질에 의해 화학식 (I)의 추가 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 반응 및 개질은 예를 들어, 방향족 치환 반응에 의한 치환체의 도입, 치환체의 환원, 치환체의 알킬화, 및 치환체의 산화를 포함한다. 이러한 절차를 위한 시약 및 반응 조건은 화학 분야에서 널리 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 특정 예는 진한 질산을 사용

한 니트로 기의 도입, 예를 들어, 프리델 크라프트(Friedel Craft) 조건 하에서 아실 할라이드 및 루이스산(예를 들어, 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 아실 기의 도입; 프리델 크라프트 조건 하에서 알킬 할라이드 및 루이스산(예를 들어, 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 알킬 기의 도입; 및 할로겐 기의 도입을 포함한다. 특정 개질 예는 예를 들어, 니켈 촉매로의 촉매 수소화 또는 가열과 함께 염산의 존재 하에서 철로의 처리에 의한 니트로 기의 아미노 기로의 환원; 알킬티오의 알킬설피닐 또는 알킬설포닐로의 산화를 포함한다.

[0165] 또한, 본원에 언급된 반응들 중 일부에서, 화합물에서 임의의 민감한 기를 보호하는 것이 필요/요망될 수 있다. 그것이 인식될 것이다. 보호가 필요하거나 요망되는 경우 및 적합한 보호 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 통상적인 보호기는 표준 실무에 따라 사용될 수 있다[예시를 위해, 문헌[T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991] 참조]. 이에 따라, 반응물이 아미노, 카르복시, 또는 하이드록시와 같은 기를 포함한 경우에, 본원에 언급된 반응들 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0166] 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물, 및 이를 제조하기 위해 사용된 임의의 중간체는 실시예 색션에 나타낸 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

생물학적 검정

[0168] 하기 검정을 사용하여 본원에 기술된 화합물의 효과를 측정하였다: a) DNAPK 효소 효능 검정; b) DNAPK 세포 효능 검정. 검정을 기술하는 동안, 일반적으로,

[0169] i. 하기 약어들이 사용된다; DMSO = 디메틸 살포사이드; DTT= 디티오프레이톨; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산, TR-FRET = 시간 분해 형광 공명 에너지 전달, ATP = 아데노신 트리포스페이트, DTT = 디티오프레이톨, DNA = 데옥시리보핵산, HEPES = (2-하이드록시에틸)-1-페페라진에탄설휘산

[0170] ii. IC₅₀ 값은 생물학적 활성의 50%를 억제하는 시험 화합물의 농도이다.

검정 a): DNAPK 효소 효능 검정(DNA-PK enz)

[0172] DNAPK에 대한 화합물의 억제 활성은 포스포릴화된 생성물로 전환시키는 형광 표지된 웨티드 기질을 측정하는 TR-FRET에 의해 결정되었다. 형광으로 태그화된 웨티드 기질은 Thermo Fisher Scientific로부터 구매되었다. 최대 농도가 100 μM인 12개 포인트의 절반-log 화합물 농도-반응 곡선은 Echo 555(Labcyte Inc., Sunnyvale, CA)를 이용하여 DMSO 중에 용해된 10 mM 화합물 모액으로부터 생성되었다. 모든 검정은 3 μl의 전체 반응 부피 및 1%(v/v) 최종 DMSO 농도에서, 백색 Greiner 1536개 웰 저용량 플레이트(Greiner Bio-on, UK)에서 수행되었다. 효소 및 기질은 화합물 플레이트에 별도로 첨가되고, 실온에서 인큐베이션되었다. 키나아제 반응은 이후에, 3 μl의 정지 완충제의 첨가에 의해 켄칭되었다. 정지된 검정 플레이트는 BMG Pherastar를 이용하여 판독되었다. IC₅₀ 값은 Genedata Screener® 소프트웨어(Genedata, Inc., Basel, Switzerland)를 이용하여 계산되었다.

[0173] 전장 인간 DNAPK 단백질은 이온 교환에 의해 HeLa 세포 추출물로부터 정제되었다. 초기에, DNAPK 단백질은 실온에서 30분 동안 반응 완충제(50 mM Hepes pH 7.5, 0.01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 μg/ml 송아지 흥선 DNA) 중에서 화합물과 함께 인큐베이션되었다. 이후에, 반응은 ATP 및 형광으로 태그화된 웨티드 기질(Fluorescein-EPPLSQEAFADLWKK, Thermo Fisher Scientific)의 첨가에 의해 개시되었다. 키나아제 반응(18 μM ATP, 35 pM DNAPK, 1.6 μM 웨티드 기질)은 3 μl의 정지 완충제(20 mM Tris pH 7.5, 0.02% 나이트륨 아지드, 0.01% Nonidet-P40, 20 μM EDTA, 4 nM Tb 항-포스포-p53 [Ser15] 항체의 첨가에 의해 40분 후에 켄칭되었다. 반응은 추가 1시간 동안 인큐베이션되었으며, 플레이트는 BMG Pherastar 상에서 판독되었다.

[0174] 데이터가 분석되었으며, IC₅₀ 값은 Genedata Screener® 소프트웨어(Genedata, Inc., Basel, Switzerland)를 이용하여 계산되었다. pIC₅₀ 값은 측정된 반응에서 50% 감소를 위해 요구되는 화합물의 몰 농도의 네가티브 로그(negative logarithm)로서 계산되었다.

b) DNAPK 세포 효능 검정(DNA-PK 세포)

[0176] 화합물 또는 DMSO(디메틸 살포사이드)는 Echo 555 Acoustic 분배기(Labcyte Inc™)를 이용하여 세포 검정 플레이트 내에 직접적으로, 100%(v/v) DMSO 또는 100% DMSO 중 10 mM 화합물을 함유한 소스 플레이트로부터 분배되었다. 10 mM 화합물 모액은 고정-첨단 96-헤드 Agilent VPrep liquid handler(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)를 이용하여 1:100으로 희석되어, 4개의 중간체 희석물(10 mM, 100 μM, 1 μM, 10 nM)을 수득하였다. 이러한 1:100 중간체 희석 플레이트는 이후에, 0.3%(v/v)의 검정에서 전체 DMSO 농도를 갖는, 화합물 IC₅₀

값을 계산하기 위해, Echo에 의해 사용되어 화합물 및 DMSO를 세포 플레이트 내에 12개의 포인트 용량 범위(30, 10, 3.125, 1.25, 0.3, 0.1, 0.03125, 0.0125, 0.003, 0.001, 0.0003125, 0.00003 μM)로 분배하였다.

[0177] DNAPK 세포 ELISA 검정은 A549 세포주에서 수행되었다. A549 세포는 MEM-F12(최소 필수 영양배지(Minimum Essential Medium) F12 Sigma #D6421), 10%(v/v) 우테아 혈청 및 1%(v/v) 200 mM L-글루타민으로 이루어진 세포 배지에서 배양되었다. 수확 후에, 세포는 검정색의 384-웰 Costar 플레이트(#3712, Corning) 내에 분배되어, 40 μl 세포 배지의 총 부피에서 웰 당 15,000개의 세포를 수득하고, 회전식 인큐베이터에서 37°C, 90% 상대 습도 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션되었다. Greiner 781077 모든-검정색 고-결합 384-웰 ELISA 플레이트는 4°C에서 밤새 PBS/A 중 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ DNAPK 항체(Abcam #ab1832)로 코팅되었다. 다음 날에, Greiner ELISA 플레이트는 PBS-T로 3회 세척되고, PBS-T로의 추가 3회 세척 전에, 약 2시간 동안 3% BSA/PBS로 블로킹되었다.

[0178] 시험 화합물 및 기준 대조군은 Labcyte Echo 555 어쿠스틱 분배기(acoustic dispenser)를 이용하여 세포 플레이트 내로 직접적으로 투여되었다. 이후에, 세포 플레이트는 8 Gy(XRAD 320, 테이블 높이 65)의 방사선 선량을 수용하기 전에, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 세포는 세포 배지의 제거 전에 추가 1시간 동안 인큐베이션되었다. 용해 완충제(프로테아제 억제제 칙테일 정제의 첨가를 갖는 인-하우스 제조물, Roche # 04 693 116 001 및 포스파타아제 억제제 정제, Roche #04906837001)는 25 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 로 분배되었으며, 플레이트는 4°C에서 30분 동안 인큐베이션되었다. 세포 용해물(20 $\mu\text{l}/\text{웰}$)은 CyBio Felix 액체 조작 플랫폼을 이용하여 DNAPK 항체-코팅된 ELISA로 전달되었으며, ELISA 플레이트는 4°C에서 밤새 인큐베이션되었다.

[0179] 다음 날에, ELISA 플레이트는 PBS-T로 3회 세척되었고, 인-하우스 pS2056-DNAPK 항체(3% BSA/PBS 중 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 20 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 로 분배되었다. 플레이트는 PBS-T로의 3회 세척 전에, 실온(RT)에서 2시간 동안 항체와 함께 인큐베이션되었다. 염소 항-토끼 HRP 2차 항체(3% BSA/PBS에서 1:2000 희석; Cell Signaling #7074)는 20 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 로 분배되었으며, 플레이트는 PBS-T로의 3회 세척 전에, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었다.

[0180] QuantaBlu 작업 기질 용액(Thermo Scientific #15169, 제조업체 설명에 따라 제조됨)은 20 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 로 분배되었으며, 키트 내에 제공된 QuantaBlu 정지 용액(Thermo Scientific #15169)을 추가의 20 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 로 분배하기 전에, 플레이트는 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 개별 웰의 형광 강도는 PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기를 이용하여 결정되었다.

[0181] 데이터가 분석되었으며, IC₅₀ 값은 Genedata Screener® 소프트웨어(Genedata, Inc., Basel, Switzerland)를 이용하여 계산되었다. pIC₅₀ 값은 측정된 반응에서 50% 감소를 위해 요구되는 화합물의 몰 농도의 네가티브 로그로서 계산되었다.

[0182] c) TTK 효소 검정

[0183] TTK에 대한 화합물의 억제 활성은 이의 SelectScreen® Biochemical Kinase Profiling Service의 일부로서 ThermoFisher Scientific에 의해 실행된 LanthaScreen® Eu 키나아제 결합 검정에서 결정되었다. LanthaScreen® Eu 키나아제 결합 검정 포맷은 키나아제에 대한 Alexa Fluor® 컨쥬게이트 또는 "트레이서(tracer)"의 결합을 이용하며, 이는 Eu-표지된 항-tag 항체의 첨가에 의해 검출된다. 키나아제에 대한 트레이서 및 항체의 결합은 높은 정도의 FRET를 야기시키며, 키나아제 억제제로 트레이서의 변위는 FRET의 손실을 야기시킨다. 검정에서 측정된 FRET의 정도는 화합물의 결합을 결정하기 위해 사용된다.

[0184] 최고 농도가 10 μM 인, 10 포인트 3배 희석 화합물 농도-반응 곡선은 DMSO 중에 용해된 10 mM 화합물 모액으로부터 발생되었다. 모든 검정은 검정색의 비-결합, 저용량 Greiner 384-웰 플레이트(cat. #784207, Greiner)에서, 16 μl 의 총 반응 부피 및 1%(v/v) 최종 DMSO 농도로 수행되었다. 3.84 μl 키나아제 완충제(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA), 8 μl 2× 키나아제/항체 혼합물(최종 농도 5 nM TTK, 2 nM Eu-항-GST, 키나아제 완충제에서 제조됨) 및 4 μl 4× AlexaFluor® 표지된 트레이서 용액(최종 농도 30 nM 트레이서 236, 키나아제 완충제에서 제조됨)은 화합물 플레이트에 별도로 첨가되고, 플레이트 쉐이커(plate shaker) 상에서 30초 동안 배치되고, 이후에, 실온에서 60분 동안 인큐베이션되었다. 이후에, 형광 플레이트 판독기를 이용하여 판독되었다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어(IDBS Ltd, Surrey, UK)를 이용하여 계산되었으며, 곡선은 모델 번호 205(사인형 용량-반응 모델)에 맞았다.

[0185] d) 오로라-A, 오로라-B, JAK1, JAK2, JAK3 효소 검정

[0186] AURKA, AURKB, JAK1, JAK2 및 JAK3에 대한 화합물의 억제 활성은 이의 SelectScreen® Biochemical Kinase

Profiling Service의 일부로서 ThermoFisher Scientific에 의해 실행된 Z'-LYTE® 검정에서 결정되었다. Z'-LYTE® 생화학적 검정 포맷은 형광-기반, 결합된-효소 포맷을 이용하고, 단백질 가수분해 분열에 대한 포스포릴화된 펩티드 및 비-포스포릴화된 펩티드의 차동 민감성(differential sensitivity)을 기초로 한 것이다. 펩티드 기질은 FRET 쌍을 구성하는 2개의 형광체, 즉, 각 말단 상에 하나의 형광체로 표지되었다. 1차 반응에서, 키나아제는 ATP의 감마-포스페이트를 합성 FRET-펩티드에서의 단일의 티로신, 세린 또는 트레오닌 잔기로 이동시킨다. 2차 반응에서, 부위-특이적 프로테아제는 비-포스포릴화된 FRET-펩티드를 인식하고 분열시킨다. FRET-펩티드의 포스포릴화는 발색 시약(development reagent)에 의한 분열을 억제한다. 분열은 FRET-펩티드 상에서 공여체(즉, 코우마린)와 수용체(즉, 플루오레세인) 사이에서 FRET를 파괴하며, 분열되지 않은, 포스포릴화된 FRET-펩티드는 FRET를 유지시킨다. 400 nm에서 공여체 형광체의 여기 후 수용체 방출에 대한 공여체 방출의 비율(방출 비율(Emission Ratio))을 계산하는, 비율 방법(ratiometric method)은 반응 진행을 정량화하기 위해 이용된다. 분열된 FRET-펩티드 및 분열되지 않은 FRET-펩티드 둘 모두는 형광 신호에 기여하고, 이에 따라, 방출 비율에 기여한다. FRET-펩티드의 포스포릴화 크기는 방출 비율로부터 계산될 수 있다. 방출 비율은 FRET-펩티드가 포스포릴화된 경우(즉, 키나아제 억제하지 않음) 낮게 유지될 것이고, FRET-펩티드가 비-포스포릴화된 경우(즉, 키나아제 억제함) 높을 것이다.

[0187]

최고 농도가 10 μM인, 10 포인트 3배 희석 화합물 농도-반응 곡선은 DMSO 중에 용해된 10 mM 화합물 모액으로부터 발생되었다. 모든 검정은 검정색의 비-결합, 저용량 Corning 384-웰 플레이트(cat. #4514, Corning)에서, 10 μl의 총 반응 부피 및 1%(v/v) 최종 DMSO 농도로 수행되었다. 2.4 μl 키나아제 완충제(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA), 5 μl 2× 펩티드/키나아제 혼합물(각 키나아제에 대해 하기에 상세히 설명됨) 및 2.5 μl 4× ATP 용액(키나아제 완충제에서 제조됨)은 화합물 플레이트에 별도로 첨가되고, 플레이트 쉐이커 상에서 30초 동안 배치되고, 이후에, 실온에서 60분 동안 인큐베이션되었다. 이후에, 키나아제 반응은 5 μl의 발색 시약(ThermoFisher Scientific 소유권)의 첨가에 의해 켄칭되었다. 검정 플레이트는 30초 동안 플레이트 쉐이커 상에 배치되고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션되고, 이후에, 형광 플레이트 판독기를 이용하여 판독되었다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어(IDBS Ltd, Surrey, UK)를 이용하여 곡선이 모델 번호 205(사인형 용량-반응 모델)에 부합하도록 계산되었다.

[0188]

오로라 A(AurA): 2X AURKA(오로라 A)/Ser/Thr 01(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μl 키나아제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 15 nM AURKA(오로라 A), 2 μM Ser/Thr 01 및 10 μM ATP(Km app)로 이루어졌다. 1시간 키나아제 반응 인큐베이션 후에, 5 μl의 발색 시약의 1:4096 희석물이 첨가되었다.

[0189]

오로라 B(AurB): 2X AURKB(오로라 B)/Ser/Thr 01(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μl 키나아제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 23 nM AURKB(오로라 B), 2 μM Ser/Thr 01 및 75 μM ATP(Km app는 81 μM ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나아제 반응 인큐베이션 후에, 5 μl의 발색 시약의 1:4096 희석물이 첨가되었다.

[0190]

JAK1: 2X JAK1/Tyr 06(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 6.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% NaN₃에서 제조되었다. 최종 10 μl 키나아제 반응은 50 mM HEPES pH 7.0, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% NaN₃ 중 74 nM JAK1, 2 μM Tyr 06 및 75 μM ATP(Km app는 87 μM ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나아제 반응 인큐베이션 후에, 5 μl의 발색 시약의 1:128 희석액이 첨가되었다.

[0191]

JAK2: The 2X JAK2/Tyr 06(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μl 키나아제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 0.27 nM JAK2, 2 μM Tyr 06 및 25 μM ATP(Km app는 31 μM ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나아제 반응 인큐베이션 후에, 5 μl의 발색 시약의 1:128 희석액이 첨가되었다.

[0192]

JAK3: 2X JAK3/Tyr 06(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μl 키나아제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 2.4 nM JAK3, 2 μM Tyr 06 및 10 μM ATP(Km app는 14 μM ATP로서 측정됨)로 이루어졌

다. 1시간 키나아제 반응 인큐베이션 후에, 5 μl 의 발색 시약의 1:128 희석액이 첨가되었다.

[0193] e) 마우스 이종이식 모델 - 올라파립 병행

암컷 scid 마우스는 DNA-PK 억제제의 생체내 항종양 활성 및 이와 올라파립의 병행을 결정하기 위해 ATM 놀(null) 인두암 세포주 FaDu ATM KO의 5백만개의 세포로 s.c. 이식되었다. 동물은 초기에, 종양이 290 mm^3 의 체적에 도달하였을 때 15개의 그룹으로 무작위화되었고, 치료를 시작하였다. 이러한 종양 모델은 50%의 종양 손실률을 가지며, 여기서, 그룹 당 8마리 이하는 이의 종양의 자발적 궤양화(spontaneous ulceration)로 인해 연구 분석으로부터 손실될 것으로 예상했다. 동물에게 하루에 2회씩 화학식 (I)의 화합물이 경구로 투여되었으며, 두 경구 투여 모두는 8시간 간격으로 수행되었다. 올라파립은 화학식 (I)의 화합물의 일일 투여 후 1시간 후에 매일 투여되었다. 종양은 캘리퍼에 의해 매주 3회 측정되었으며, 수학식 [$\text{길이} \times \text{폭}^2]/2$ 를 이용하여 계산된 종양의 체적이 사용되었으며, 여기서, 길이 및 폭은 각각 종양의 최장 직경 및 최단 직경이다. 올라파립은 10%(w/v) DMSO/10%(w/v) HP-b-CD(Kleptose), 주사 용액용 80% 물에 제형화되었다. 화학식 (I)의 화합물은 0.5%(w/v) 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 0.1%(v/v) Tween 80에서 제형화되었다.

[0195] 검정 e)에서 실시예 3의 시험 결과는 도 5에 도시되어 있다. "qd"는 하루에 1회 투여를 의미한다. "bid"는 하루에 2회 투여를 의미한다.

[0196] f) 세포 성장 검정 - ATR 또는 ATM 억제제와의 병행의 시험판내 활성

[0197] 세포 성장은 화학식 (I)의 화합물 및 ATR(AZD6738) 및 ATM 억제제(AZD0156)와의 이의 병행의 시험판내 활성을 결정하기 위해 이용되었다.

[0198] FaDu 인두암 세포주는 10% 우테아 혈청 및 1% GlutaMAX(Thermo Fisher)가 보충된 페놀 레드-부재 RPMI 배지(Sigma)에서 관례대로 배양되었다. 배양물은 5% CO_2 를 함유한 가습 분위기에서 37°C에서 유지되었다. 세포는 TryLE Express 용액(Thermo Fisher)을 이용하여 탈착되고, 2개의 384 웰 평면 바닥 플레이트(Greiner, Catalogue Number 781090)에서 70 μl 배양 배지 중에 웰 당 500개의 세포로 플레이팅되었다. 시험 플레이트에서, 세포는 다음 날(0일)에 Echo 555 Liquid Handler(Labcyte)를 이용하여 대조 실험으로서 적절한 부피로 실시예 3 (3 μM), AZD6738(1 μM), AZD0156(0.3 μM), 또는 억제제 화합물들의 조합 또는 비히클 중 어느 하나로 처리되었다. 모든 억제제는 100% DMSO 비히클에서 재구성되었다.

[0199] 세포 수는 SYTOX Green Nucleic Acid Stain(Thermo Fisher, Catalogue Number S7020)을 이용하여 결정되었다. 세포는 어두운 곳에서 실온에서 1.5시간 동안 5 μl SYTOX Green 용액(트리스-완충 염수 및 5 mM EDTA 중 1:2500)과 함께 인큐베이션되었으며, 죽은 세포 수는 Acumen high content imager(TTP LabTech)를 이용하여 정량화되었다. 전체 세포 수는 어두운 곳에서 실온에서 Acumen의 10 μl 사포닌 용액(트리스-완충 염수 및 5 mM EDTA 중 0.25%)과 함께 16시간 인큐베이션 후 정량화되었다.

[0200] 데이터는 GeneData Screener(Assay Analyzer) 소프트웨어를 이용하여 분석되었다. 간단하게, 살아있는 세포 수는 전체 세포 수에서 죽은 세포 수를 차감함으로써 계산되었다. 살아있는 세포 수는 0일 세포 수에 대해 정규화되었다. 억제제 치료에 대한 세포 성장(% 활성)은 데이터를 대조 실험에 비해 0 내지 200% 스케일로 맞춤으로써 결정되었으며, 여기서, 0%는 대조군에 비해 변화 없음을 나타내며, 100%는 전체 세포 성장 억제를 나타내며, 200%는 전체 세포사를 나타낸다. 데이터는 3회의 독립 실험의 평균 % 활성 ± SD로서 플롯팅되었다.

[0201] 검정 f)에서 실시예 3의 시험 결과는 도 6 및 도 7에 도시되어 있다.

[0202] 실시예는 검정 a), b), c), 및 d)에서 시험되었으며, 하기 데이터가 관찰되었다. 하기에 보고되는 pIC_{50} 값은 적어도 2회 실험의 계산된 평균 결과이다.

실시예	DNA-PK enz pIC50	DNA-PK cell pIC50	TTK enz pIC50	JAK1 enz pIC50	JAK2 enz pIC50	JAK3 enz pIC50	AurA enz pIC50	AurB enz pIC50
1	>10	7.3	5.5	<5	<5	<5	<5	<5
2	9.8	7.3	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
3	9.2	7.1	5.3	<5	<5	<5	<5	<5
4	8.9	6.8	5.1	<5	<5	<5	<5	<5
5	9	6.9	5.3	<5	<5	<5	<5	<5
6	9.6	7.4	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
7	9.8	7.3	5.2	<5	<5	<5	<5	<5
8	9.4	7.2	5.2	<5	<5	<5	<5	<5
9	9.5	6.9	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
10	9.4	7.2	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
11	9.3	6.8	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
12	9.7	7.4	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
13	9.8	7.6	6.3	<5	<5	<5	5.4	<5

[0203]

측정된 데이터로부터, 실시예가 이러한 특정 타겟, 즉, TTK, JAK1, JAK2, JAK3, 오로라 A, 오로라 B에 대해 선택적인 DNA-PK 억제제임을 알 수 있다. 효소와 비교하면, pIC_{50} 값은, 실시예가 나타난 다른 타겟에 비해 DNA-PK로부터의 3 log 단위 초과의 선택성을 가짐을 나타낸다. 이는 IC_{50} 값을 사이에 1000배 초과의 선택성과 동일하다.

[0204]

본 화합물은 당해 분야에 공지된 기술에 의해 측정될 수 있고 치료적 또는 예방적 적용을 위한 화합물의 평가 또는 선택에서 사용될 수 있는 추가의 생물학적 또는 생리학적 성질을 기초로 하여 추가로 선택될 수 있다.

[0205]

이의 DNA-PK 억제 활성의 결과로서, 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료에 유용할 것으로 기대된다.

[0206]

본 발명자는, 화학식 (I)의 화합물이 DNA-PK의 억제에 의해 얻어질 것으로 여겨지는 강력한 항종양 활성을 지닌다는 것을 발견하였다.

[0207]

따라서, 본 발명의 화합물은 항종양제로서 가치가 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 고형 및/또는 액체 종양 질병의 억제 및/또는 치료에서의 항증식제, 아폽토시스제 및/또는 항침습제로서 가치가 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 DNA-PK의 억제에 민감한 그러한 종양의 예방 또는 치료에서 유용할 것으로 기대된다. 또한, 본 발명의 화합물은 DNA-PK에 의해 단독으로 또는 부분적으로 매개된 그러한 종양의 예방 또는 치료에서 유용할 것으로 기대된다. 이에 따라, 본 화합물은 이러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 DNA-PK 효소 억제 효과를 형성시키

기 위해 사용될 수 있다.

[0209] 본원에 기술된 바와 같이, DNA-PK의 억제제는 증식성 질병, 예를 들어, 암 및 특히 고형 종양, 예를 들어, 암종 및 육종 및 백혈병 및 림프 악성종양의 치료를 위해, 및 특히 예를 들어, 유방, 결장직장, 폐(소세포 폐암, 비-소세포 폐암 및 세기관지암을 포함함) 및 전립선의 암, 및 담관, 뼈, 방광, 두경부, 신장, 간, 위장 조직, 식도, 난소, 췌장, 피부, 고환, 갑상선, 자궁, 자궁경부 및 음문의 암, 및 백혈병[만성 림프종 백혈병(CLL), 급성 림프종 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함함], 다발성 골수종 및 림프종의 치료를 위한 치료학적 가치가 있을 것이다.

[0210] 이에 따라 환자의 암 치료에서 유용한 항암 효과는 항종양 효과, 반응 속도, 질병 진행에 대한 시간 및 생존율을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 치료 방법의 항종양 효과는 종양 성장의 억제, 종양 성장 저연, 종양의 퇴행, 종양의 수축, 치료 중단시 종양의 재성장까지의 증가된 시간, 질병 진행의 감속을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 항암 효과는 예방적 치료뿐만 아니라 현존하는 질병의 치료를 포함한다.

[0211] DNA-PK 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한, 비제한적으로, 혈액 악성종양(haematologic malignancy), 예를 들어, 백혈병, 다발성 골수종, 림프종, 예를 들어, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(외투 세포 림프종을 포함함), 및 골수형성 이상증후군, 및 또한, 고형 종양 및 이의 전이, 예를 들어, 유방암, 폐암(비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 편평 세포 암종), 자궁내막암, 중추신경계의 종양, 예를 들어, 신경교종, 배태이형성성 신경 상피종, 다형 교모세포종, 혼합 신경교종, 수모 세포종, 망막아종, 신경모세포종, 배세포종 및 기형종, 우장관의 암, 예를 들어, 위암, 식도암, 간세포(간) 암종), 담관암종, 결장 및 직장 암종, 소장의 암, 췌장암, 피부암, 예를 들어, 흑색종(특히, 전이성 흑색종), 갑상선암, 두경부암, 및 침샘, 전립선, 고환, 난소, 자궁경부, 자궁, 음문, 방광, 신장(신장 세포 종양, 투명 세포 및 신장 호산성과립세포종을 포함함)의 암, 편평 세포 암종, 육종, 예를 들어, 골육종, 연골육종, 평활근육종, 연조직 육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumour; GIST), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 및 소아암, 예를 들어, 횡문근육종 및 신경모세포종을 포함하는 암에 걸린 환자를 치료하는 데 유용할 수 있다. "암"이 언급되는 경우에, 이는 암의 치료가 원발성 종양 및 또한 종양 전이 둘 모두의 치료를 포함하도록, 비-전이성 암 및 또한 전이암 둘 모두를 포함한다.

[0212] "DNA-PK 억제 활성"은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 부재 하에서의 DNA-PK 키나 아제의 활성에 비해, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 존재에 대한 직접 또는 간접 반응으로서 DNA-PK의 활성의 감소를 지칭한다. 이러한 활성 감소는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 DNA-PK의 직접 상호 작용에 기인하거나, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 DNA-PK 활성에 영향을 미치는 하나 이상의 다른 인자의 상호 작용에 기인한 것일 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 DNA-PK에 직접적으로 결합시킴으로써, 다른 인자가 DNA-PK 활성을 (직접적으로 또는 간접적으로) 감소시킴으로써, 또는 세포 유기체에 존재하는 DNA-PK의 양을 (직접적으로 또는 간접적으로) 감소시킴으로써, DNA-PK를 감소시킬 수 있다.

[0213] 용어 "치료법"은 이의 증상들 중 하나, 일부 또는 모두를 전부 또는 일부 완화시키거나, 기저 병인(underlying pathology)을 교정하거나 보상하기 위해 질병을 다루는 이의 일반적인 의미를 갖는 것으로 의도된다. 용어 "치료법"은 또한, 상반되게 특별히 명시하지 않는 한, "예방"을 포함한다. 용어 "치료학적" 및 "치료학적으로"는 동일한 방식으로 해석되어야 한다.

[0214] 용어 "예방"은 이의 일반적인 의미를 갖는 것을 의도되고, 질병 및 2차 예방의 발달을 방지하기 위해 원발성 예방을 포함하며, 이에 의해, 질병은 이미 발달되었으며, 환자는 질병 또는 질병과 관련된 새로운 증상의 발달의 격화(exacerbation) 또는 악화(worsening)에 대해 일시적으로 또는 영구적으로 보호된다.

[0215] 용어 "치료"는 "치료법"과 같은 뜻으로 사용된다. 유사하게, 용어 "치료하다"는 "치료법"이 본원에서 정의되는 바와 같은 경우에, "치료법을 적용하는" 것으로서 여겨질 수 있다.

[0216] 일 구현예에서, 치료법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0217] 일 구현예에서, 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0218] 일 구현예에서, DNA-PK에 의해 매개된 질병의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일 구현예에서, DNA-PK에 의해 매개된 상기 질병은 암이다. 일 구현예에서, 상

기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 급성 골수 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 전립선암, 방광암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암이다.

[0219] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0220] 일 구현예에서, DNA-PK에 의해 매개된 질병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다. 일 구현예에서, DNA-PK에 의해 매개된 상기 질병은 암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 급성 골수 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 전립선암, 방광암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암이다.

[0221] 일 구현예에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0222] 일 구현예에서, 질병 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, DNA-PK의 억제가 이러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 유익한 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 질병은 암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 급성 골수 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 전립선암, 방광암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암이다.

[0223] 용어 "치료학적 유효량"은 피검체에 "치료법"을 제공하거나 피검체에서 질병 또는 질환을 "치료하는" 데 효과적인, 본원의 임의의 구현예에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 양을 지칭한다. 암의 경우에, 치료학적 유효량은 상기 "치료법," "치료," 및 "예방"의 정의에 기술된 바와 같이, 피검체에서 관찰 가능하거나 측정 가능한 임의의 변경을 야기시킬 수 있다. 예를 들어, 유효량은 암 또는 종양 세포의 수를 감소시키거나; 전체 종양 크기를 감소시키거나; 예를 들어, 연조직 및 뼈를 포함하는 말초 장기로의 종양 세포 침투를 억제하거나 정지시키거나; 종양 전이를 억제하거나 정지시키거나; 종양 성장을 억제하고 정지시키거나; 암과 관련된 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키거나; 이환률 및 사망률을 감소시키거나; 삶의 질을 개선시킬 수 있거나; 이러한 효과의 조합일 수 있다. 유효량은 ATM 키나아제 활성의 억제에 대해 반응적인 질병의 증상을 감소시키는데 충분한 양일 수 있다. 암 치료법을 위하여, 생체내 효능은 예를 들어, 생존 기간, 질병 진행까지의 시간 (TTP; time to disease progression), 반응 속도(RR; response rate), 반응 시간, 및/또는 삶의 질을 평가함으로써 측정될 수 있다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 유효량은 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 제제와의 동시 사용에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 병용 치료법이 사용되는 경우에, 본 명세서에 기술된 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 양, 및 다른 약제학적 활성제(들)의 양은 합할 때, 동물 환자의 타겟화된 질환을 치료하는 데 공동으로 효과적이다. 이러한 맥락에서, 이러한 것이 합할 때, 상술된 바와 같이 ATM 활성의 억제에 반응하는 질병의 증상을 감소시키는 데 충분한 경우에, 합한 양은 "치료학적 유효량"이다. 통상적으로, 이러한 양은 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해 본 명세서에 기술된 투여 범위, 및 다른 약제학적 활성 화합물(들)의 승인된 또는 달리 공개된 투여 범위(들)와 함께 출발함으로써 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0224] "온혈 동물"은 예를 들어, 인간을 포함한다.

[0225] 일 구현예에서, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 급성 골수 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 전립선암, 방광암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암,

난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암이다.

[0226] 임의의 구현예에서, 암이 일반적인 뜻으로 언급되는 경우에, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 급성 골수 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 전립선암, 방광암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 암은 또한, 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0227] 임의의 구현예에서, 암이 일반적인 뜻으로 언급되는 경우에, 하기 구현예가 적용할 수 있다:

[0228] 일 구현예에서, 암은 대장암이다.

[0229] 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다.

[0230] 일 구현예에서, 암은 위암이다.

[0231] 일 구현예에서, 암은 식도암이다.

[0232] 일 구현예에서, 암은 난소암이다.

[0233] 일 구현예에서, 암은 자궁내막암이다.

[0234] 일 구현예에서, 암은 자궁경부암이다.

[0235] 일 구현예에서, 암은 광범위 큰 B-세포 림프종이다.

[0236] 일 구현예에서, 암은 만성 림프종 백혈병이다.

[0237] 일 구현예에서, 암은 급성 골수 백혈병이다.

[0238] 일 구현예에서, 암은 두경부 편평 세포 암종이다.

[0239] 일 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0240] 일 구현예에서, 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0241] 일 구현예에서, 암은 전립선암이다.

[0242] 일 구현예에서, 암은 방광암이다.

[0243] "삼중 음성 유방암"은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2/neu를 위한 유전자를 발현시키지 않는 임의의 유방암이다.

[0244] 일 구현예에서, 암은 간세포 암종이다.

[0245] 일 구현예에서, 암은 폐암이다.

[0246] 일 구현예에서, 폐암은 소세포 폐암이다.

[0247] 일 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다.

[0248] 일 구현예에서, 암은 전이암이다.

[0249] 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다.

[0250] 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다.

[0251] 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

[0252] "연수막 전이(leptomeningeal metastasis)"는 암이 뇌 및 척수를 덮는 조직의 층인 뇌척수막으로 퍼질 때 일어난다. 전이는 혈액을 통해 뇌척수막으로 퍼질 수 있거나, 이러한 것은 뇌 전이로부터 이동하고, 뇌척수막을 통해 흐르는, 뇌척수액(CSF; cerebrospinal fluid)에 의해 운반될 수 있다.

[0253] 일 구현예에서, 암은 비-전이암이다.

[0254] 본 명세서에 기술된 항암 치료는 단독 치료법으로서 유용할 수 있거나, 화학식 (I)의 화합물의 투여 이외에, 통상적인 수술, 방사선 요법 또는 화학 요법; 또는 이러한 추가적인 요법들의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 통

상적인 수술, 방사선 요법 또는 화학 요법은 화학식 (I)의 화합물로의 치료와 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여될 수 있다.

[0255] 방사선 요법은 하기 치료 요법 카테고리들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

i. 전자기 방사선을 사용한 외부 방사선 요법, 및 전자기 방사선을 사용한 수술중 방사선 요법;

[0257] ii. 조직내 방사선 요법 또는 관내 방사선 요법을 포함하는, 내부 방사선 요법 또는 근접 치료(brachytherapy); 또는

[0258] iii. 요오드 131 및 스트론튬 89를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 전신 방사선 요법.

[0259] 이에 따라, 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법이 제공된다. 일 구현예에서, 암은 NSCLC, SCLC, 방광, 전립선암, 식도, 두경부, 또는 유방암이다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

[0260] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 방사선 요법과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 NSCLC, SCLC, 방광, 전립선암, 식도, 두경부, 또는 유방암이다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

[0261] 일 구현예에서, 암의 동시, 별도 또는 순차적 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법이 제공된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 전립선암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 식도암, 자궁경부암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

[0262] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 방사선 요법으로 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 전립선암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 식도암, 자궁경부암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

[0263] 일 구현예에서, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 방사선 요법을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법은 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 전립선암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종, 식도암, 자궁경부암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

[0264] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하고, 방사선 요법을 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법은 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 암은 교모세포종이다. 일 구현예에서, 암은 전이암이다. 일 구현예에서, 전이암은 중추신경계의 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 뇌 전이를 포함한다. 일 구현예에서, 중추신경계의 전이는 연수막 전이를 포함한다.

- [0265] 임의의 구현예에서, 방사선 요법은 상기 포인트 (i) 내지 포인트 (iii)에 나열된 방사선 요법의 카테고리들 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0266] 화학 요법은 하기 항-종양 물질 카테고리들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0267] i. 항신생물제 및 이들의 조합, 예를 들어, DNA 알킬화제(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드(nitrogen mustard), 예를 들어, 이포스파미드, 벤다무스틴, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아, 예를 들어, 카르무스틴); 항대사물(예를 들어, 켐시타빈 및 항염산, 예를 들어, 플루오로피리미딘, 예를 들어, 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노사이드, 및 히드록시우레아); 항-종양 항생제(예를 들어, 안트라시클린, 예를 들어, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 피라루비신, 다우노마이신, 발루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닉티노마이신, 암루비신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예를 들어, 빙카 알칼로이드, 예를 들어, 빙크리스틴, 빙블라스틴, 빙데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예를 들어, 탁솔 및 탁소티어(taxotere) 및 폴로키나아제 억제제); 및 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 에피포도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 이리노테칸, 토포테칸 및 캄포테신); DNA 복원 메카니즘의 억제제, 예를 들어, CHK 키나아제; ATM 억제제(예를 들어, AZD0156 및 AZD1390); 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제의 억제제(올라파립을 포함하는 PARP 억제제); 및 Hsp90 억제제, 예를 들어, 테네스피마이신 및 레타스피마이신, ATR 키나아제의 억제제(예를 들어, AZD6738); 및 WEE1 키나아제의 억제제(예를 들어, AZD1775/MK-1775);
- [0268] ia. 항신생물제 및 이들의 조합, 예를 들어, DNA 알킬화제(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스타드, 예를 들어, 이포스파미드, 벤다무스틴, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아, 예를 들어, 카르무스틴); 항대사물질(예를 들어, 켐시타빈 및 항폴레이트, 예를 들어, 플루오로피리미딘, 예를 들어, 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노사이드, 및 하이드록시우레아); 항종양 항생제(예를 들어, 안트라사이클린, 예를 들어, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 리포소말 독소루비신, 피라루비신, 다우노마이신, 발루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닉티노마이신, 암루비신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예를 들어, 빙카 알칼로이드, 예를 들어, 빙크리스틴, 빙블라스틴, 빙데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예를 들어, 탁솔 및 탁소티에 및 폴로키나아제 억제제); 및 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 에피포도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 이리노테칸, 토포테칸 및 캄프토테신); DNA 복구 메커니즘의 억제제, 예를 들어, CHK 키나아제; ATM 억제제(예를 들어, AZD0156); 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제의 억제제(올라파립을 포함한 PARP 억제제); 및 Hsp90 억제제, 예를 들어, 타네스피마이신 및 레타스피마이신, ATR 키나아제의 억제제(예를 들어, AZD6738); 및 WEE1 키나아제의 억제제(예를 들어, AZD1775/MK-1775);
- [0269] ii. 혈관생성저해제(antiangiogenic agent), 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것, 예를 들어, 항혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베마시주맙 및 예를 들어, VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제, 예를 들어, 반데타닙(ZD6474), 소라페닙, 바탈라닙(PTK787), 수니티닙(SU11248), 악시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 세디라닙(AZD2171); 국제특허출원 WO97/22596호, WO 97/30035호, WO 97/32856호 및 WO 98/13354호에 개시된 것과 같은 화합물; 및 다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물(예를 들어, 리노마이드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 억제제, 및 엔지오포이에틴의 억제제 및 이의 수용체(Tie-1 및 Tie-2), PLGF의 억제제, 엘타-유사 리간드의 억제제(DLL-4);
- [0270] iii. 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 예를 들어, 생체외 및 생체내 방법을 포함하는, 면역 요법 방법, 예를 들어, 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 시토카인으로의 트랜스펙션; T 세포 아네르기 또는 조절 T-세포 기능을 감소시키기 위한 방법; 종양에 대한 T-세포 반응을 향상시키는 방법, 예를 들어, CTLA4(예를 들어, 이필리무맙 및 트레말리무맙), B7H1, PD-1(예를 들어, BMS-936558 또는 AMP-514), PD-L1(예를 들어, MEDI4736)에 대한 차단 항체, 및 CD137에 대한 작용제 항체; 시토카인 트랜스펙션된 수지상 세포와 같은 트랜스펙션된 면역 세포를 사용하는 방법; 시토카인 트랜스펙션된 종양 세포주를 사용하는 방법, 종양 관련 항원에 대한 항체, 및 타겟 세포 타입이 결여된 항체(예를 들어, 비컨주게이션된 항-CD20 항체, 예를 들어, 리툭시맙, 방사선표지된 항-CD20 항체 베사르 및 제발린, 및 항-CD54 항체 캄파스); 항유전자형 항체를 사용하는 방법; 자연 살생 세포 기능을 향상시키는 방법; 및 항체-톡신 컨주게이트(예를 들어, 항-CD33 항체 Mylotarg)를 사용하는 방법; 면역독소, 예를 들어, 목세투무맙 파수도톡스; 톨-유사 수용체 7 또는 톨-유사 수용체 9의 작용제;
- [0271] iv. 효능 인핸서, 예를 들어, 류코보린.

- [0272] 이에 따라, 일 구현예에서, 암의 치료를 위해 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 추가적인 항-종양 물질이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 추가적인 항-종양 물질과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 하나의 추가적인 항-종양 물질이 존재한다. 일 구현예에서, 두 개의 추가적인 항-종양 물질이 존재한다. 일 구현예에서, 세 개 이상의 추가적인 항-종양 물질이 존재한다.
- [0273] 일 구현예에서, 암의 동시, 별도 또는 순차적인 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 추가적인 항-종양 물질이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 추가적인 항-종양 물질과 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0274] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 추가적인 항-종양 물질을 투여하는 것을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가적인 항-종양 물질의 양이 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0275] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하고, 상기 온혈 동물에 적어도 하나의 추가적인 항-종양 물질을 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가적인 항-종양 물질의 양이 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0276] 임의의 구현예에서, 추가적인 항-종양 물질은 상기 포인트 (i) 내지 포인트 (iv)로 나열된 항-종양 물질들 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0277] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 항신생물제(anti-neoplastic agent)가 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 하나의 항신생물제와 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 항신생물제는 상기 포인트 (i)에서의 항신생물제의 리스트로부터 선택된다.
- [0278] 일 구현예에서, 암의 동시, 별도 또는 순차적 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 항신생물제가 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 하나의 항신생물제와 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 항신생물제는 상기 포인트 (i)에서의 항신생물제의 리스트로부터 선택된다.
- [0279] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 발루비신, 이다루비신, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, MEDI4736(두르발루맙), AZD1775, AZD6738, AZD1390 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다.
- [0280] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 발루비신, 이다루비신, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, MEDI4736(두르발루맙), AZD1775 및 AZD6738로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다.
- [0281] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, AZD1775, AZD6738, AZD1390 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다.

- [0282] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, AZD1775 및 AZD6738로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다.
- [0283] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 올라파립이 제공된다.
- [0284] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 AZD6738이 제공된다.
- [0285] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 AZD0156이 제공된다.
- [0286] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 발루비신, 이다루비신, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, MEDI4736(두르발루맙), AZD1775, AZD6738, AZD1390 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병행하여 투여된다.
- [0287] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 발루비신, 이다루비신, 독소루비신, 피라루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 암루비신, 에피루비신, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신, 올라파립, MEDI4736(두르발루맙), AZD1775 및 AZD6738로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병행하여 투여된다.
- [0288] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 올라파립과 병행하여 투여된다.
- [0289] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 AZD6738과 병행하여 투여된다.
- [0290] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 AZD0156과 병행하여 투여된다.
- [0291] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 독소루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신 및 올라파립으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다.
- [0292] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 독소루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란, 블레오마이신 및 올라파립으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병행하여 투여된다.
- [0293] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 독소루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란 및 블레오마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다.
- [0294] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 독소루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 미토마이신, 벤다무스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 카르무스틴, 멜팔란

란 및 블레오마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병행하여 투여된다.

[0295] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 독소루비신, 피라루비신, 암루비신 및 에피루비신으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 급성 골수 백혈병이다. 일 구현예에서, 암은 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암)이다. 일 구현예에서, 암은 간세포 암종이다.

[0296] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이리노테칸이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 이리노테칸과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 대장암이다.

[0297] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 FOLFIRI가 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 FOLFIRI와 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 대장암이다.

[0298] FOLFIRI는 류코보린, 5-플루오로우라실 및 이리노테칸의 조합을 포함하는 투약 체제(dosage regime)이다.

[0299] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 R-CHOP가 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 R-CHOP와 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 비-호지킨 림프종이다.

[0300] R-CHOP는 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 하이드록시다우노마이신(독소루비신 하이드로클로라이드), 온바빈(빈크리스틴) 및 프레드니솔론의 병행을 수반하는 투약 체제이다.

[0301] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 올라파립과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 위암이다.

[0302] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 토포테칸과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 암은 소세포 폐암이다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 면역 요법과 병행하여 투여된다. 일 구현예에서, 면역 요법은 상기 포인트 (iii)에 나열된 제제들 중 하나 이상이다. 일 구현예에서, 면역 요법은 항-PD-L1 항체(예를 들어, MEDI4736(두르발루맙))이다.

[0303] 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질을 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약제 조성물은 또한, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 항종양 물질은 항신생물제이다.

[0304] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질을 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약제 조성물은 또한, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 항종양 물질은 항신생물제이다.

[0305] 추가 구현예에 따르면,

[0306] a) 제1 단위 투약 형태의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0307] b) 추가 단위 투약 형태의 추가의 추가적인 항-종양 물질;

[0308] c) 상기 제1 단위 투약 형태 및 추가의 단위 투약 형태를 함유하기 위한 용기 수단; 및 선택적으로,

[0309] d) 사용 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 일 구현예에서, 항-종양 물질은 항신생물제를 포함한다.

[0310] 임의의 구현예에서, 항신생물제가 언급되는 경우에, 항신생물제는 상기 포인트 (i)에 나열된 제제들 중 하나 이상이다.

- [0311] 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0312] 이에 따라, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물이 제공된다.
- [0313] 약제 조성물은 경구 용도를 위해(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐, 수성 또는 오일 혼탁액, 에멀젼, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘리시르로서), 국소 용도를 위해(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 오일 용액 또는 혼탁액으로서) 흡입에 의해 투여를 위해(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입(insufflation)에 의한 투여를 위해(예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여를 위해(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 근육내 투약을 위한 멀균 수성 또는 오일 용액으로서), 또는 직장 투약을 위한 좌제로서 적합한 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 당해 분야에 널리 공지된, 통상적인 약제학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 얻어질 수 있다. 이에 따라, 경구 용도를 위해 의도된 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 착색제, 감미제, 착향제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0314] 일 구현예에서, 치료법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물이 제공된다.
- [0315] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 급성 골수 백혈병, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 간세포 암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암, 교모세포종, 위암, 난소암, 광범위 큰 B-세포 림프종, 만성 림프종 백혈병, 두경부 편평 세포 암종 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 암은 대장암이다.
- [0316] 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로, 2.5 내지 5000 mg/m³ 동물의 신체 면적 범위, 또는 대량적으로 0.05 내지 100 mg/kg 범위 내의 단위 용량으로 온혈 동물에 투여될 것이며, 이는 일반적으로 치료학적 유효 용량을 제공한다. 단위 투여 형태, 예를 들어, 정제 또는 캡슐은 대개, 예를 들어, 0.1 내지 250 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 일일 용량은 치료될 숙주, 특정 투여 경로, 동시-투여되는 임의의 치료법, 및 치료될 병의 중증도에 따라 반드시 달라질 것이다. 이에 따라, 임의의 특정 환자를 치료하는 실무자는 최적의 투여량을 결정할 수 있다.
- [0317] **실시예**
- [0318] 본 발명의 다양한 구현예는 하기 실시예에 의해 예시된다. 본 발명은 실시예로 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.
- [0319] 달리 기술하지 않는 한, 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하였다. 모든 용매 및 상업적 시약은 실험실 등급이었고, 입수한 상태로 사용되었다. 실시예의 준비 동안, 일반적으로,
- [0320] (i) 작업은 달리 기술하지 않는 한, 실온(rt), 즉, 17 내지 25°C 범위에서 그리고 불활성 가스, 예를 들어, N₂ 또는 Ar의 분위기 하에서 수행되었다;
- [0321] (ii) 일반적으로, 반응 과정 이후에, 박막 크로마토그래피(TLC) 및/또는 대개 질량 분광계(LCMS)가 결합된 분석 용 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC 또는 UPLC)로 진행되었다. 제공된 반응 시간은 반드시 달성 가능한 최소치를 필요로 하는 것은 아니다;
- [0322] (iii) 필요한 경우에, 유기 용액은 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄ 위에서 건조되었으며, 워크 업 절차(work up procedure)는 전통적인 상 분리 기술을 이용하여 또는 (xiii)에 기술되는 바와 같은 SCX를 이용하여 수행되었으며, 증발은 진공 중에서 회전 증발에 의해 또는 Genevac HT-4 / EZ-2 또는 Biotage V10에서 수행되었다;
- [0323] (iv) 수율은 존재하는 경우에, 반드시 달성 가능한 최대치를 필요로 하는 것은 아니며, 필요한 경우에, 더 많은 양의 반응 산물이 요망되는 경우에 반응이 반복되었다;
- [0324] (v) 일반적으로, 화학식 (I)의 최종 산물의 구조는 핵자기공명(NMR) 및/또는 질량 스펙트럼 기술에 의해 확인되었으며; 전자분무 질량 스펙트럼 데이터는 양이온 및 음이온 데이터 둘 모두를 획득하는 Waters 단일 사극자 질량 분광계에 결합된 Waters Acquity UPLC를 이용하여 얻었으며, 일반적으로, 부모 구조와 관련한 이온들만이 보고되며; 양성자 NMR 화학적 이동 값은 500 MHz의 전계 강도에서 작동하는 Bruker AV500 분광계, 400 MHz에서 작

동하는 Bruker AV400, 또는 300 MHz에서 작동하는 Bruker AV300을 이용하여 텔타 스케일로 측정되었다. 달리 기술하지 않는 한, NMR 스펙트럼은 d6-디메틸실록사이드 중에서 500 MHz에서 얻어졌다. 하기 약어가 사용된다: s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 쿼테트(quartet); m, 멀티플렛(multiplet); bs, 브로드(broad); qn, 쿤테트(quintet);

- [0325] (vi) 달리 기술하지 않는 한, 비대칭 탄소 및/또는 황 원자를 함유한 화합물은 분해되지 않았다;
- [0326] (vii) 중간체는 반드시 완전히 정제될 필요는 없으며, 이의 구조 및 순도는 TLC, 분석용 HPLC/UPLC, 및/또는 NMR 분석 및/또는 질량 분석법에 의해 평가되었다;
- [0327] (viii) 달리 기술하지 않는 한, 플래시 컬럼 크로마토그래피(fcc)는 Merck Kieselgel 실리카(Art. 9385) 상에서 또는 역상 실리카(Fluka silica gel 90 C18) 상에서 또는 Silicycle 카트리지(40 내지 63 μm 실리카, 4 내지 330 g 중량) 상에서 또는 Grace resolv 카트리지(4 내지 120 g) 상에서 또는 RediSep Rf 1.5 Flash 컬럼 상에서 또는 RediSep Rf 고성능 Gold Flash 컬럼(150 내지 415 g 중량) 상에서 또는 RediSep Rf Gold C18 역상 컬럼(20 내지 40 μm 실리카) 상에서, Isco CombiFlash Companion 시스템 또는 유사한 시스템을 이용하여 수동으로 또는 자동으로 수행되었다;
- [0328] (ix) 분취 역상 HPLC(RP HPLC)는 용리액으로서 감소하는 극성 혼합물, 예를 들어, 용매 A로서 [0.1% 포름산 또는 0.3 내지 5% 수성 암모늄 하이드록사이드($d=0.91$ 함유] 및 용매 B로서 아세토니트릴을 사용하면서 통상적으로 Waters XSelect CSH C18 컬럼(5 μm 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)을 이용하여 C18 역상 실리카 상에서 수행되었다; 통상적인 절차는 하기와 같을 것이다: 10 내지 20분에 걸쳐, 분당 40 내지 50 mL로, 용매 A 및 용매 B 각각의 95:5 혼합물에서 용매 A 및 용매 B의 5:95 혼합물까지(또는 적절한 경우 대안적인 비)의 용매 구배.
- [0329] (x) 하기 분석용 UPLC 방법이 사용되었다; 일반적으로, 역상 C18 실리카는 1 mL/분의 유량으로 사용되었으며, 검출은 전자분무 질량 분광계에 의해 및 220 내지 320 nm의 파장 범위를 기록하는 UV 흡광도에 의한 것이었다. 분석용 UPLC는 Waters XSelect CSH C18 컬럼(치수 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 및 입자 크기 1.7 마이크론을 가짐)을 이용하여, CSH C18 역상 실리카 상에서 수행되었다. 용리액으로서 감소하는 극성 혼합물, 예를 들어, 용매 A로서 물(0.1% 포름산 또는 0.1% 암모니아 함유)과 용매 B로서 아세토니트릴의 감소하는 극성 혼합물을 사용하는 구배 분석이 이용되었다. 통상적인 2분 분석용 UPLC 방법은 1.3분에 걸쳐 분당 대략 1 mL로, 용매 A 및 용매 B 각각의 97:3 혼합물에서 용매 A 및 용매 B의 3:97 혼합물까지의 용매 구배를 이용할 것이다.
- [0330] (xi) 특정 화합물이 산부가염, 예를 들어, 모노-하이드로클로라이드 염 또는 디-하이드로클로라이드 염으로서 얻어진 경우에, 염의 화학양론은 화합물에서 기본 기의 수 및 특성을 기초로 하였으며, 염의 정확한 화학양론은 일반적으로, 예를 들어, 원소 분석 데이터에 의해 결정되지 않았다;
- [0331] (xii) 반응이 마이크로파의 사용을 언급하는 경우에, 하기 마이크로파 반응기들 중 하나가 사용되었다: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator 또는 CEM Explorer;
- [0332] (xiii) 화합물은 Isolute SPE 플래시 SCX-2 또는 SCX-3 컬럼(International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK)을 이용한 강한 양이온 교환(strong cation exchange; SCX) 크로마토그래피에 의해 정제되었다;
- [0333] (xiv) 하기 분취 키랄 HPLC 방법은 Gilson GX-281 HPLC 및 DAICEL CHIRALPAK IC($2 \times 25 \text{ cm}$, 5 μm) 또는 DAICEL CHIRALPAK IF($2 \times 25 \text{ cm}$, 5 μm)를 이용하여 수행되었다; 일반적으로, 유량은 10 내지 350 mL/분이었으며, 검출은 254 nm의 통상적인 파장에서 UV 흡광도에 의한 것이었다. 약 1 내지 100 mg/mL의 샘플 농도는 적합한 용매 혼합물 중에서 사용되었으며, 주입 부피는 0.5 내지 10 mL이며, 실행 시간은 10 내지 150분이며, 통상적인 오븐 온도는 25 내지 35 °C이었다;
- [0334] (xv) 하기 분석용 키랄 HPLC 방법은 Shimadzu UFCL 및 Daicel CHIRALPAK IC-3($50 \times 4.6\text{mm} 3\text{um}$) 또는 Daicel CHIRALPAK IF-3($50 \times 4.6\text{mm} 3\text{um}$)을 이용하여 수행되었다; 일반적으로, 유량은 1 mL/분이었으며, 검출은 254 nm의 통상적인 파장에서 UV 흡광도에 의한 것이었다. 약 1 mg/mL의 샘플 농도는 EtOH와 같은 적합한 용매 중에서 사용되었으며, 주입 부피는 약 10 μl 이며, 실행 시간은 10 내지 60분이며, 통상적인 오븐 온도는 25 내지 35 °C이었다;
- [0335] (xvi) 하기 분취 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 방법이 사용되었다; 일반적으로, 유량은 약 70 mL/분이었으며, 검출은 254 nm의 통상적인 파장에서 UV 흡광도에 의한 것이었다. 약 100 mg/mL의 샘플 농도는 MeOH와 같은 적합한 용매 중에서 사용되었으며, 주입 부피는 약 0.5 mL이며, 실행 시간은 10 내지 150분이며, 통상적인

오븐 온도는 25 내지 35°C이었다;

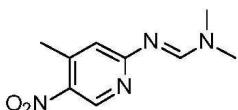
[0336] (xvii) 일반적으로 실시에 및 중간체 화합물은 ACD Name, ChemDraw Ultra(CambridgeSoft)의 "Structure to Name" 부분, Biovia Draw 2016 또는 Open Eye OEChem 2.0.2를 이용하여 명명되었다;

[0337] (xviii) 상기 언급된 것들 이외에, 하기 약어들이 사용되었다:

DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드	DMA	<i>N,N</i> -디메틸아세트아미드
DCM	디클로로메탄	THF	테트라하이드로푸란
conc.	진한	<i>m/z</i>	질량 분석 퍼크(들)
TBAF	테트라 <i>n</i> -부틸암모늄 플루오라이드	NMP	1-메틸파롤리딘-2-온
EtOAc	에틸 아세테이트	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DME	1,2-디메톡시에탄	MeOH	메탄올
MeCN	아세토니트릴	TBAB	테트라 <i>n</i> -부틸암모늄 브로마이드
Et ₂ O	디에틸 에테르	DBU	1,8- 디아자바이사이클로[5.4.0]운데크- 7-엔
Ac ₂ O	아세트산 무수물	DMAP	4-디메틸아미노파리딘
h	시간(들)	EtOH	에탄올
MTBE	메틸 3 차-부틸 에테르	Sat.	포화된
rt	Rt	fcc	플래시 컬럼 크로마토그래피

[0338]

[0339] 중간체 1: (E)-N,N-디메틸-N'-(4-메틸-5-니트로파리딘-2-일)포름이미드아미드

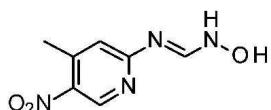


[0340]

[0341] 1,1-디메톡시-*N,N*-디메틸메탄아민(26.0 mL, 196 mmol)을 실온에서 툴루엔(100 mL) 중 4-메틸-5-니트로파리딘-2-아민(10.0 g, 65.3 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열하고, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축하여, 표제 화합물(13.5 g, 99%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.53 (3H, d), 3.06 (3H, d), 3.17 (3H, s), 6.79 - 6.84 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.88 (1H, s); *m/z* MH⁺ 209.

[0342]

[0342] 중간체 2: (E)-N-하이드록시-N'-(4-메틸-5-니트로파리딘-2-일)포름이미드아미드

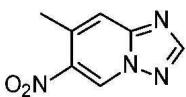


[0343]

[0344] 하이드록실아민 하이드로클로라이드(9.01 g, 130 mmol)를 실온에서 MeOH(100 mL) 중 (E)-N,N-디메틸-N'-(4-메틸-5-니트로파리딘-2-일)포름이미드아미드(13.5 g, 64.8 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 하에서 가열하고, 이후에, 실온까지 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL)와 물(100 mL) 사이로 분별하였다. 유기층을 분리하고, 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 상 분리 필터지로 통과시키고, 농축하여 표제 화합물(11.9 g, 94%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.52 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.89 (1H, s), 10.10 (1H, d), 10.53 (1H, s); *m/z* MH⁺ 197.

[0345]

[0345] 중간체 3: 7-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘

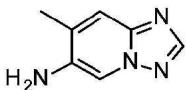


[0346]

[0347] 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물(10.1 mL, 72.8 mmol)을 0°C에서 THF(100 mL) 중 (E)-N-하이드록시-N'-

(4-메틸-5-나트로페리딘-2-일)포름이미드아민(11.9 g, 60.7 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 얻어진 미정제 혼합물을 헵탄 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 순수하지 않은 옅은 오렌지색 고형물을 수득하였다. 이러한 고형물을 헵탄:EtOAc로부터 재결정화하고, 여과하고, 진공 중에서 건조시키고, 이후에, EtOAc(100 mL) 중에서 획득하고, 0.1 M aq. HCl(50mL), 물(50 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지로 통과시키고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(3.42 g, 32%)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.67 (3H, s), 7.88 – 8.01 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.97 (1H, s); m/z MH^+ 179.

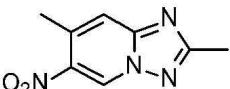
[0348] 중간체 4: 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민



[0349]

Pd/C(10%, 습윤 지지체)(0.409 g, 3.84 mmol)를 실온에서 에탄올(150 mL) 중 7-메틸-6-나트로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘(3.42 g, 19.2 mmol) 및 암모늄 포르메이트(6.05 g, 96.0 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 하에서 가열하고, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(2.60 g, 91%)을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.26(3H, s), 5.00 (2H, s), 7.47 (1H, s), 8.10 (2H, d).

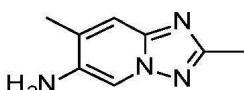
[0351] 중간체 5: 2,7-디메틸-6-나트로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘



[0352]

톨루엔(5 mL) 중 2-클로로-4-메틸-5-나트로페리딘(1499 mg, 8.68 mmol), 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-아민(500 mg, 4.34 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.51 mL, 8.68 mmol)의 혼합물을 시일링된 튜브에 배치시키고, 2일 동안 140°C에서 열적으로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 물질을 헵탄 중 0 내지 100% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(275 mg, 33%)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.51 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.78 (1H, s), 9.83 (1H, s); m/z MH^+ 193.

[0354] 중간체 6: 2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민

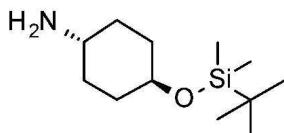


[0355]

물(2.32 mL)을 EtOH(13.9 mL) 중 2,7-디메틸-6-나트로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘(312 mg, 1.62 mmol), 철(544 mg, 9.74 mmol) 및 암모니아 하이드로클로라이드(60.8 mg, 1.14 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 얻어진 슬러리를 2시간 동안 90°C까지 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 MeOH로 세척하면서 10 g SCX 컬럼 상에 로딩하고, 이후에, 1M NH₃/MeOH로 용리하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(108 mg, 41%)을 옅은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.33 (1H, s), 8.00 (1H, s); m/z MH^+ 163.

[0357]

중간체 7: (1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산아민(트랜스-4-((디메틸(2-메틸-2-프로파닐)실릴)옥시)사이클로헥산아민)



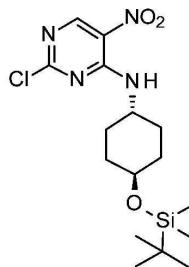
[0358]

[0359]

이미다졸(29.6 g, 434 mmol)을 DCM(200 mL) 중 (트랜스)-4-아미노사이클로헥산올(20 g, 174 mmol)에 첨가하였다. TBDMS-C1(39.3 g, 260 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태까지 농축하고, EtOAc(200 mL)에 재용해하고, 물(100 mL), 2 M aq. NaOH(100 mL), 물(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 10% 1 M 메탄올성 암모니아의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(30 g, 75%)을 진한 금색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.05 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.05 – 1.22 (2H, m), 1.26 – 1.43 (2H, m), 1.44 – 1.76 (1H, br s) 1.76 – 1.81 (4H, m), 1.82 – 2.29 (1H, br s), 2.67 (1H, tt), 3.51 – 3.63 (1H, m).

[0360]

중간체 8: N-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-2-클로로-5-니트로페리미딘-4-아민(2-클로로-N-(트랜스-4-([디메틸(2-메틸-2-프로파닐)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-니트로-4-페리미딘아민)

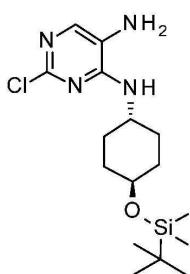


[0361]

DCM(400 mL) 중에 용해된 2,4-디클로로-5-니트로페리미딘(20 g, 103 mmol)을 -78°C까지 냉각하였다. DIPEA(35.9 mL, 206 mmol)를 첨가하고, 이후에, DCM(50 mL) 중에 용해된 (1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산아민(23.7 g, 103 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 이후에, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL) 및 포화 염수(200 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔부를 EtOAc:헵탄(약 1:1) 중에서 분쇄하고, 얻어진 고형물을 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(32.0 g, 80%)을 얇은 오렌지색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.36 – 1.48 (2H, m), 1.49 – 1.6 (2H, m), 1.84 – 1.96 (2H, m), 2.06 – 2.19 (2H, m), 3.70 (1H, td), 4.17 – 4.3 (1H, m), 8.30 (1H, d), 9.03 (1H, s); m/z MH⁺ 387.

[0363]

중간체 9: N4-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-2-클로로페리미딘-4,5-디아민(2-클로로-N~4-((트랜스-4-([디메틸(2-메틸-2-프로파닐)실릴]옥시)사이클로헥실)-4,5-페리미딘디아민)

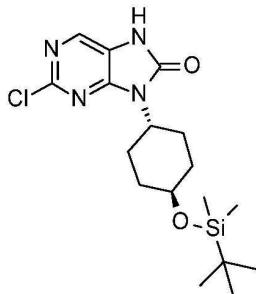


[0364]

백금(탄소 상 10%)(0.207 g, 1.06 mmol)을 질소 하, 실온에서 EtOAc(100 mL) 중 N-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-2-클로로-5-니트로페리미딘-4-아민(8.20 g, 21.2 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 퍼징하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc로 세척하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 표제 화합물(7.40 g, 98%)을 수득하였다; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.05 (6H, d), 0.89 (9H, d), 1.2 – 1.32 (2H, m), 1.51 (2H, tdd), 1.87 (2H, dd), 2.06 – 2.15 (2H, m), 2.91 (2H, br s), 3.63 (1H, ddd), 3.99 (1H, dt), 4.90 (1H, d), 7.59 (1H, s); m/z MH⁺ 357.

[0366]

중간체 10: 9-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(2-클로로-9-((트랜스-4-([디메틸(2-메틸-2-프로파닐)실릴]옥시)사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)

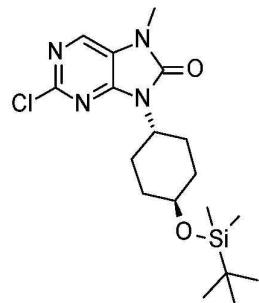


[0367]

[0368] N4-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-2-클로로피리미딘-4,5-디아민(21.8 g, 61.1 mmol)을 실온에서 플라스크에 EtOAc(400 mL) 중에 배치시켰다. 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온(15.84 g, 97.71 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매의 대략 절반을 진공 중에서 제거하고, 용액을 얼음 상에서 30분 동안 냉각하였다. 얻어진 고형물을 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(10.2 g, 44%)을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.45 – 1.56(2H, m), 1.81 (2H, d), 2.01 (2H, d), 2.45 (2H, qd), 3.75 (1H, ddd), 4.35 (1H, tt), 8.10 (1H, s) NH는 관찰되지 않음; m/z MH^+ 383.

[0369]

중간체 11: 9-((1r,4r)-4-(3차-부틸디메틸실릴옥시)사이클로헥실)-2-클로로-7-메틸-7H-푸린-8(9H)-온(2-클로로-9-(트랜스-4-{[디메틸(2-메틸-2-프로파닐)실릴]옥시}사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)

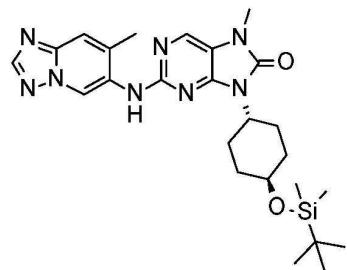


[0370]

[0371] 나트륨 하이드라이드(60%)(2.26 g, 56.4 mmol)를 실온에서 DMF(150 mL) 중 9-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(14.4 g, 37.6 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 얼음 상에서 냉각하고, 이후에, 요오도메탄 (3.92 mL, 62.7 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(3×200 mL) 및 포화 염수(200 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지를 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 표제 화합물(10.4 g, 67%)을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.44 – 1.54 (2H, m), 1.78 (2H, d), 1.99 (2H, d), 2.43 (2H, qd), 3.43 (3H, s), 3.74 (1H, ddd), 4.36(1H, tt), 7.98 (1H, s); m/z MH^+ 397.

[0372]

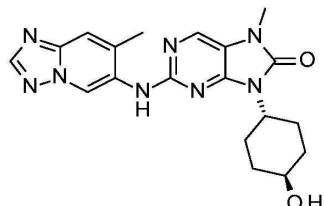
중간체 12: 9-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(9-(트랜스-4-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}사이클로헥실)-7-메틸-2-[(7-메틸[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)



[0373]

[0374] 세슘 카르보네이트(328 mg, 1.01 mmol)를 1,4-디옥산(4 mL) 중 9-((1r,4r)-4-(3차-부틸디메틸실릴옥시)사이클로헥실)-2-클로로-7-메틸-7H-푸린-8(9H)-온(200 mg, 0.50 mmol) 및 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민(112 mg, 0.76 mmol)에 첨가하였다. 반응을 털기시키고, Brettphos precat G3(45.7 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응은 약 60% 전환율에서 중지되었다. 추가의 10% 축매를 첨가하고, 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, EtOAc(10 mL)로 희석하고, 여과하고, 건조상태까지 농축하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(190 mg, 74%)을 갈색 고체로서 수득하였다; m/z MH⁺ 509.

[0375] 실시예 1: 9-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

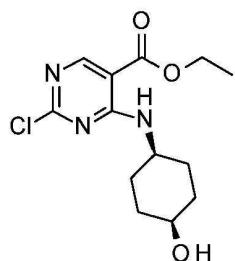


[0376]

[0377] 진한 염산(0.011 mL, 0.37 mmol)을 실온에서 EtOH(5 mL) 중 9-((1r,4r)-4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(190 mg, 0.37 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 하에서 교반하고, 이후에, 분취 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 얻어진 순수하지 않은 생성물을 MeCN에서 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(55 mg, 37%)을 오프-화이트 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 1.17 - 1.34 (2H, m), 1.68 (2H, d), 1.90 (2H, d), 2.21 - 2.33 (2H, m), 2.39 (3H, d), 3.28 (3H, s), 3.35 - 3.46 (1H, m), 4.11 (1H, ddt), 4.61 (1H, d), 7.63 - 7.71 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.15 (1H, s); m/z MH⁺ 395.

[0378]

중간체 13: 에틸 2-클로로-4-[(시스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노]페리미딘-5-카르복실레이트

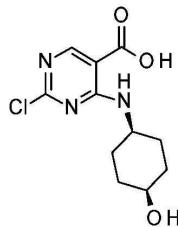


[0379]

[0380] 칼륨 카르보네이트(78 g, 565 mmol)를 공기 하, 실온에서 아세토니트릴(700 mL) 중 에틸 2,4-디클로로페리미딘-5-카르복실레이트(50.0 g, 226 mmol) 및 시스-4-아미노사이클로헥산올하이드로클로라이드(34.3 g, 226 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeCN(100 mL)으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(41.0 g, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.60 - 1.75 (6H, m), 3.66 (1H, d), 4.06 (1H, dd), 4.33 (2H, q), 4.57 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.63 (1H, s); m/z MH⁺ 300.

[0381]

중간체 14: 2-클로로-4-[(시스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노]페리미딘-5-카르복실산

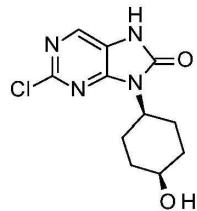


[0382]

[0383] LiOH(9.75 g, 407 mmol)를 공기 하, 실온에서 THF(400 mL) 및 물(400 mL) w중 에틸 2-클로로-4-[(시스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노]피리미딘-5-카르복실레이트(61.0 g, 204 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 2 M aq. HCl로 pH=2까지 조정하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(500 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(52 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.51 (2H, d), 1.58 - 1.75 (6H, m), 3.63 - 3.69 (1H, m), 4.00 - 4.07 (1H, m), 4.56 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.69 (1H, d), 13.82 (1H, s); m/z MH^+ 272.

[0384]

중간체 15: 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0385]

[0386] 트리에틸아민(28.2 mL, 202 mmol)을 공기 하, 실온에서 아세토니트릴(550 mL) 중 2-클로로-4-[(시스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노]피리미딘-5-카르복실산(55.0 g, 202 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. DPPA(55.7 g, 202 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(4 L) 내에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(1 L)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(34.9 g, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다; m/z MH^+ 269.

[0387]

중간체 16: 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

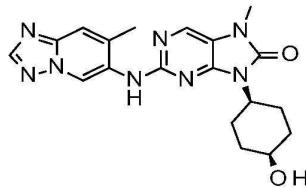


[0388]

[0389] 요오도메탄(31.7 g, 223 mmol)을 실온에서 THF(300 mL) 및 물(150 mL) 중 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(30.0 g, 112 mmol), NaOH(22.3 g, 558 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(250 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(24.0 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 - 1.61 (4H, m), 1.79 (2H, d), 2.54 - 2.68 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.87 (1H, s), 4.15 - 4.21 (1H, m), 4.46 (1H, d), 8.34 (1H, s); m/z MH^+ 283.

[0390]

실시예 2: 9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

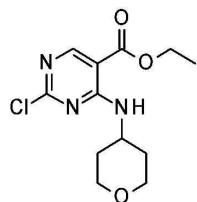


[0391]

Brettphos precat G3(64.1 mg, 0.07 mmol)을 질소 하, 1,4-디옥산(3 mL) 중 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.35 mmol), 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민(62.9 mg, 0.42 mmol) 및 세슘 카르보네이트(230 mg, 0.71 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(102 mg, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.41 – 1.57 (4H, m), 1.74 – 1.85 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.58 – 2.74 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.84 – 3.91 (1H, m), 4.11 – 4.24 (1H, m), 4.34 (1H, d), 7.69 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.13 (1H, s); m/z MH^+ 395.

[0393]

중간체 17: 에틸 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페리미딘-5-카르복실레이트

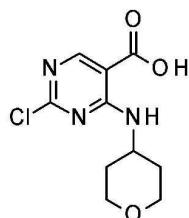


[0394]

칼륨 카르보네이트(62.5 g, 452 mmol)를 아세토니트릴(1000 mL) 중 에틸 2,4-디클로로페리미딘-5-카르복실레이트(40 g, 181 mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 하이드로클로라이드(24.9 g, 181 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, THF(750 mL)로 세척하고, 유기층을 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 2% THF의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(37.7 g, 73%)을 얇은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.54 – 1.63 (2H, m), 1.85 – 1.89 (2H, m), 3.46 (2H, td), 3.85 (2H, dt), 4.19 (1H, dtt), 4.31 (2H, q), 8.34 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z MH^+ 286.

[0396]

중간체 18: 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페리미딘-5-카르복실산



[0397]

물(800 mL) 중 LiOH(13.1 g, 547 mmol)의 용액을 THF(800 mL) 중 에틸 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페리미딘-5-카르복실레이트(78.2 g, 273 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하였다. 반응 혼합물을 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(500 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(66.4 g, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.5 – 1.63 (2H, m), 1.85 – 1.95 (2H, m), 3.47 (2H, td), 3.85 (2H, dt), 4.08 – 4.26 (1H, m), 8.57 (1H, dd), 8.60 (1H, s), 13.76 (1H, s); m/z MH^+ 258.

[0399]

중간체 19: 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

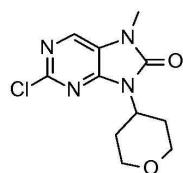


[0400]

[0401] 트리에틸아민(25.4 g, 251 mmol)을 DMA(330 mL) 중 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페리미딘-5-카르복실산(64.8 g, 251 mmol) 및 DPPA(69.2 g, 251 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음(2 L) 내에 봇고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(400 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(44.8 g, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.66 – 1.70 (2H, m), 2.43 (2H, td), 3.45 (2H, t), 3.97 (2H, dd), 4.42 (1H, tt), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, s); m/z MH $^+$ 255.

[0402]

중간체 20: 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

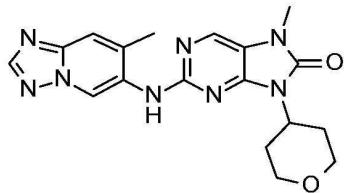


[0403]

[0404] 물(80 mL) 중 NaOH(31.0 g, 776 mmol)의 용액을 THF(720 mL) 중 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(39.5 g, 155 mmol) 및 MeI(48.5 mL, 776 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(300 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(32.5 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.67–1.71 (2H, m), 2.39 – 2.48 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (2H, td), 3.97 (2H, dd), 4.45 (1H, tt), 8.37 (1H, s); m/z MH $^+$ 269.

[0405]

실시예 3: 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0406]

[0407] 세슘 카르보네이트(24.3 g, 74.4 mmol)를 1,4-디옥산(200 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(10.0 g, 37.2 mmol) 및 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민(5.51 g, 37.2 mmol)에 첨가하였다. Brettphos precat G3(1.69 g, 1.86 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼탁액을 100°C에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 추가의 1%의 촉매를 첨가하고, 추가 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 여과하고, 고형물을 DCM 중 10% MeOH(100 mL)로 세척하였다. 여액을 회득하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH로 용리하면서 fcc에 의해 그리고, 이후에 MeOH 및 DCM으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물(7.59 g, 54%)을 크림 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.63 – 1.72 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.52 – 2.58 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.97 (2H, dd), 4.42 (1H, tt), 7.70 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.11 (1H, s); m/z MH $^+$ 381.

[0408] 형태 A

[0409]

최종 생성물, 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-

4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온은 XRPD 및 DSC에 의해 분석되었고, 결정질인 것으로 확인되었다. 물질의 샘플의 XRPD는 도 1에 도시된 바와 같은 회절 패턴을 형성하였다. 7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 형태 A는 CuK α 방사선을 이용하여 측정한 경우에, 7.6° 및 18.7°의 2θ 값에서 적어도 하나의 피크에 의해 특징된다. XRPD의 10개의 가장 지배적 피크(most prominent peak)는 표 A에 나타내어 있다.

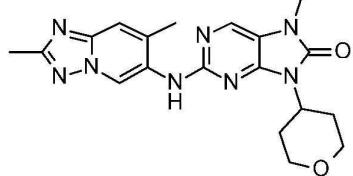
[0410] [표 A]

7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 형태 A의 10개의 가장 지배적 XRPD 피크

각도 2-세타 (2θ)	강도 %
18.7	100
7.6	71.4
11.7	45.2
9.3	27.5
26.4	22.3
14.3	21.0
27.2	20.3
24.7	19.5
23.2	15.5
15.1	6.3

[0412]

실시예 4: 2-((2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

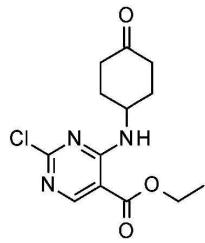


[0414]

세슘 카르보네이트(388 mg, 1.19 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(160 mg, 0.60 mmol) 및 2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-아민(97 mg, 0.60 mmol)에 한 번에 첨가하고, 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 벌블링함으로써 탈기하였다. Brettphos precat G3(54.0 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 반응을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 여과하였다. 유기층을 증발시키고, 잔부를 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 그리고, 이후에 MeCN으로의 분쇄에 의해 정제하여 표제 화합물(125 mg, 53%)을 크림 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.69 – 1.79 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.76 (2H, dd), 3.41 (3H, s), 3.55 (2H, t), 4.14 (2H, dd), 4.55 (1H, tt), 6.60 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.87 (1H, s), 9.60 (1H, s); m/z MH^+ 395.

[0416]

중간체 21: 에틸 2-클로로-4-((4-옥소사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실레이트



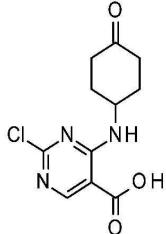
[0417]

DIPEA(8.38 mL, 48.0 mmol)를 2분의 기간에 걸쳐 0°C에서 아세토니트릴(200 mL) 중 에틸 2,4-디클로로파리미딘-5-카르복실레이트(8.84 g, 40 mmol) 및 4-아미노사이클로헥산-1-온 하이드로클로라이드(5.98 g, 40.0 mmol)에

첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 5% EtOAc로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(6.13 g, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.41 (3H, t), 1.84 – 1.97 (2H, m), 2.28 – 2.41 (2H, m), 2.44 – 2.62 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.53 – 4.66 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.72 (1H, s); m/z MH^+ 298.

[0419]

중간체 22: 2-클로로-4-((4-옥소사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실산



[0420]

LiOH(0.981 g, 41.0 mmol)를 0°C에서 THF(50 mL) 및 물(50 mL) 중 에틸 2-클로로-4-((4-옥소사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실레이트(6.10 g, 20.5 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 반응 혼합물을 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.50 g, 63%)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.79 – 1.93 (2H, m), 2.11 – 2.31 (4H, m), 2.50 – 2.63 (2H, m), 4.37 – 4.51 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, d), 13.90 (1H, s); m/z MH^+ 270.

[0422]

중간체 23: 2-클로로-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

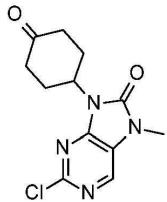


[0423]

디페닐포스포릴 아지드(2.80 mL, 13.0 mmol)를 실온에서 THF(70 mL) 중 2-클로로-4-((4-옥소사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실산(3.5 g, 13.0 mmol) 및 Et3N(1.81 mL, 13.0 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 40% EtOAc로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(2.00 g, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.03 – 2.13 (2H, m), 2.25 – 2.36 (2H, m), 2.51 – 2.65 (2H, m), 2.65 – 2.77 (2H, m), 4.72 – 4.85 (1H, m), 8.15 (1H, s), 11.68 (1H, s); m/z MH^+ 267.

[0425]

중간체 24: 2-클로로-7-메틸-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0426]

NaH(0.420 g, 10.5 mmol)를 0°C에서 DMF(50 mL) 중 2-클로로-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(2.8 g, 10.5 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI(1.97 mL, 31.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL) 내에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(1.80 g, 61%)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.03 – 2.14 (2H, m), 2.26 – 2.36 (2H, m), 2.53 – 2.65 (2H, m), 2.65 – 2.78 (2H, m), 3.37 (3H, s), 4.76 – 4.89 (1H, m),

8.38 (1H, s); m/z MH⁺ 281.

[0428] 중간체 25: 2-클로로-9-(4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0429]

[0430] NaBH₄(121 mg, 3.21 mmol)를 MeOH(15 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(900 mg, 3.21 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL)로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 시스 및 트랜스 이성질체의 알려지지 않은 혼합물로서의 표제 화합물(800 mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR(주요 이성질체)(300 MHz, CDCl₃) 0.83 – 0.90 (1H, m), 1.42 – 1.52 (2H, m), 1.78 – 1.87 (2H, m), 2.11 – 2.17 (2H, m), 2.41 – 2.58 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.78 – 3.87 (1H, m), 4.33 – 4.44 (1H, m), 8.02 (1H, s); m/z MH⁺ 283.

[0431]

중간체 26: 2-클로로-9-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

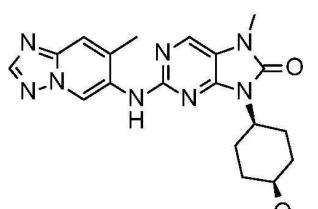


[0432]

[0433] NaH(113 mg, 2.83 mmol)를 0°C에서 THF(15 mL) 중 2-클로로-9-(4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(800 mg, 2.83 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI(0.531 mL, 8.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 2-클로로-9-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(220 mg, 26%)을 백색 고체로서 수득하고, 표제 화합물(60 mg, 0.202 mmol, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.46 – 1.59 (4H, m), 1.95 – 2.05 (2H, m), 2.37 – 2.48 (2H, m), 3.26(3H, s), 3.35 (3H, s), 3.40 – 3.45 (1H, m), 4.22 (1H, tt), 8.34 (1H, s); m/z MH⁺ 297.

[0434]

실시예 5:
9-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

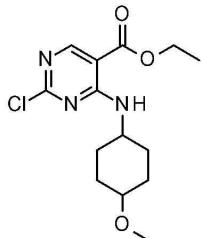


[0435]

[0436] Brettphos precat G3(14 mg, 0.02 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로포시-1,1'-바이페닐(7.9 mg, 0.02 mmol)을 질소 하에서 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(50 mg, 0.17 mmol), 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민(25.0 mg, 0.17 mmol) 및 세슘 카르보네이트(110 mg, 0.34 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(0.054 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.36 – 1.50 (4H, m), 1.90 – 1.99 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 – 2.50 (2H, m), 3.06(3H, s), 3.29 (3H, s), 3.35 – 3.38 (1H, m), 4.10 – 4.23 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.66(1H, s), 9.02 (1H, s); m/z MH⁺ 409.

[0437] 중간체 27: 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실레이트

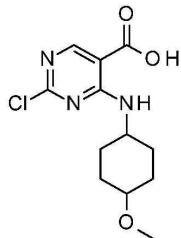


[0438]

DIPEA(3.24 mL, 18.58 mmol)를 0°C에서 아세토나트릴(80 mL) 중 에틸 2,4-디클로로파리미딘-5-카르복실레이트(3.42 g, 15.5 mmol) 및 4-메톡시사이클로헥산-1-아민(2.0 g, 15.5 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 5% EtOAc로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.60 g, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 – 1.50 (4H, m), 1.38 (3H, t), 2.02 – 2.18 (4H, m), 3.15 – 3.27 (1H, m), 3.37 (3H, s), 4.04 – 4.18 (1H, m), 4.35 (2H, q), 8.34 (1H, d), 8.66(1H, s); m/z MH⁺ 314.

[0440]

중간체 28: 2-클로로-4-((4-메톡시사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실산

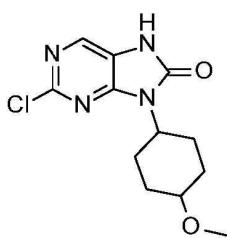


[0441]

LiOH(0.549 g, 22.95 mmol)를 0°C에서 THF(25 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실레이트(3.6 g, 11.5 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하고, 혼합물을 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.10 g, 95%)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) 1.19 – 1.49 (4H, m), 1.91 – 2.04 (4H, m), 3.14 – 3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.85 – 4.02 (1H, m), 8.51 (1H, d), 8.59 (1H, s), 13.8 (1H, s); m/z MH⁺ 286.

[0443]

중간체 29: 2-클로로-9-(4-메톡시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0444]

디페닐포스포릴 아지드(2.34 mL, 10.9 mmol)를 실온에서 THF(50 mL) 중 2-클로로-4-((4-메톡시사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실산(3.1 g, 10.9 mmol) 및 Et₃N(1.51 mL, 10.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(150 mL)

로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(2.50 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.21 – 1.35 (2H, m), 1.79 (2H, dd), 2.13 (2H, dd), 2.15 – 2.35 (2H, m), 3.15 – 3.25 (1H, m), 3.28 (3H, s), 4.09 – 4.26 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s); m/z MH^+ 283.

[0446]

중간체 30: 2-클로로-9-(4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0447]

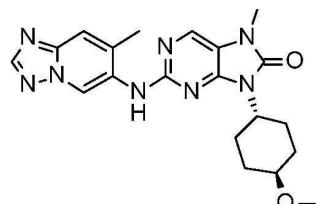
[0448]

NaH(0.240 g, 6.01 mmol)를 공기 하, 0°C에서 DMF(25 mL) 중 2-클로로-9-(4-메톡시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.7 g, 6.01 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. MeI(1.13 mL, 18.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(75 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(1.33 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.17 – 1.37 (2H, m), 1.79 (2H, dd), 2.10 (2H, dd), 2.17 – 2.36 (2H, m), 3.15 – 3.24 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.35 (3H, s), 4.12 – 4.29 (1H, m), 8.35 (1H, s); m/z MH^+ 297.

[0449]

실시예 6:

9-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0450]

[0451]

Brettphos precat G3(45.8 mg, 0.05 mmol)을 질소 하에서 1,4-디옥산(4 mL) 중 2-클로로-9-(4-메톡시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(150 mg, 0.51 mmol), 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-아민(74.9 mg, 0.51 mmol) 및 세슘 카르보네이트(329 mg, 1.01 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(136 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.21 (2H, qd), 1.75 (2H, dd), 2.07 (2H, dd), 2.30 (2H, qd), 2.41 (3H, s), 3.11 (1H, tt), 3.24 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.10 – 4.23 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.21 (1H, s); m/z MH^+ 409.

[0452]

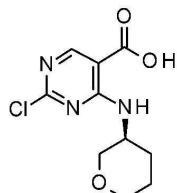
중간체 31: 에틸 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로파란-3-일]아미노]파리미딘-5-카르복실레이트



[0453]

[0454] MeCN (10 mL) 중 (3S)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드(1.99 g, 14.5 mmol)를 공기 하, 5분의 기간에 걸쳐 0°C에서 MeCN(60 mL) 중 DIPEA(6.30 mL, 36.2 mmol) 및 에틸 2,4-디클로로파리미딘-5-카르복실레이트(3.2 g, 14.5 mmol)의 혼합물을 적가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 얼음욕이 용융됨에 따라 실온까지 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태까지 농축하여 MeCN을 제거하고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에, 포화 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 햅탄 중 0 내지 40% EtOAc로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.24 g, 78%)을 황색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.49 – 1.6 (1H, m), 1.63 – 1.79 (2H, m), 1.83 – 1.94 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 3.54 – 3.65 (2H, m), 3.74 (1H, dd), 4.08 – 4.19 (1H, m), 4.33 (2H, q), 8.57 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z [M-H]⁺ 284.

[0455] 중간체 32: 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]파리미딘-5-카르복실산



[0456]

[0457] 리튬 하이드록사이드 수화물(0.933 g, 22.23 mmol)을 0°C에서 THF(20 mL) 및 물(20 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]파리미딘-5-카르복실레이트(3.24 g, 11.1 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 중에서 제거하였다. 반응 혼합물을 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 하에서 밤새 공기 건조시켰다. 얻어진 백색 고형물을 진공 중에서 50°C에서 24시간 동안 추가로 건조시켜 표제 화합물(2.40 g, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.55 (1H, dq), 1.61 – 1.77 (2H, m), 1.85 – 1.95 (1H, m), 3.45 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 3.75 (1H, dd), 4.06 – 4.16 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, d), 13.62 (1H, s); m/z MH⁺ 258.

[0458] 중간체 33: (S)-2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-포린-8-온



[0459]

[0460] 디페닐포스포릴 아지드(2.00 mL, 9.29 mmol)를 실온에서 THF(50 mL) 중 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]파리미딘-5-카르복실산(2.40 g, 9.29 mmol) 및 트리에틸아민(1.30 mL, 9.29 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 이후에, 물(40 mL) 내에 부었다. THF를 진공 중에서 제거하여 백색 침전물을 야기시켜 수 중에서 형성하고, 진공 하에서 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 2시간 동안 공기 건조시키고, 이후에, 진공 중, 50°C에서 건조시켜 표제 화합물(1.84 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.61 – 1.82 (2H, m), 1.88 – 1.99 (1H, m), 2.40 – 2.49 (1H, m), 3.3 – 3.37 (1H, m), 3.78 – 3.93 (3H, m), 4.2 – 4.32 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.63 (1H, s); m/z MH⁺ 255.

[0461] 중간체 34: 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]포린-8-온



[0462]

[0463] 나트륨 하이드라이드(60%)(0.434 g, 10.9 mmol)를 0°C에서 DMF(25 mL) 중 (S)-2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.84 g, 7.24 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후에, 요오도메탄(1.36 mL, 21.7 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭시키고, 얻어진 침전물을 여과하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(1.62 g, 83%)을 크림 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.64 – 1.82 (2H, m), 1.90 – 1.98 (1H, m), 2.41 – 2.48 (1H, m), 3.32 – 3.38 (4H, m), 3.79 – 3.91 (3H, m), 4.25 – 4.34 (1H, m), 8.35 (1H, s); m/z MH^+ 269

[0464]

실시예 7: (S)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

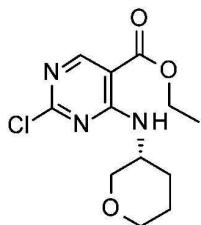


[0465]

[0466] 세슘 카르보네이트(303 mg, 0.93 mmol)를 1,4-디옥산(4 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온(125 mg, 0.47 mmol) 및 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-아민(68.9 mg, 0.47 mmol)에 첨가하였다. 반응을 탈기시키고, Brettphos precat G3(42.2 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온까지 냉각하고, 농축하였다. 고형물을 DCM에 재용해하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 DCM 중 0 내지 8% MeOH로 용리하면서 fcc에 의해 정제하고, 얻어진 고형물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(110 mg, 62%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.62 – 1.74 (2H, m), 1.89 (1H, d), 2.41 (3H, s), 2.42 – 2.47 (1H, m), 3.19 – 3.26 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.76 – 3.86 (2H, m), 3.92 (1H, t), 4.22 – 4.32 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.18 (1H, s); m/z MH^+ 381.

[0467]

중간체 35: 에틸 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]파리미딘-5-카르복실레이트

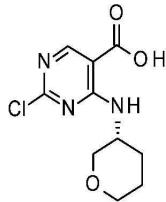


[0468]

[0469] 아세토니트릴(5 mL) 중 (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드(1.00 g, 7.27 mmol)를 공기 하, 5분의 기간에 걸쳐 0°C에서 아세토니트릴(30 mL) 중 DIPEA(3.16 mL, 18.2 mmol) 및 에틸 2,4-디클로로파리미딘-5-카르복실레이트(1.61 g, 7.27 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 얻어진 혼탁액을 4시간 동안 교반하여 실온까지 가온시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태까지 농축하여 MeCN을 제거하고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에, 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 얻어진 미정제 생성물을 헵坦 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(0.936 g, 45%)을 황색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.33 (3H, t), 1.57 (1H, dt), 1.71 (2H, dt), 1.91 (1H, ddt), 3.48 (1H, dd), 3.55 – 3.66 (2H, m), 3.75 (1H, dd), 4.11 – 4.2 (1H,

m), 4.33 (2H, q), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s); m/z MH⁺ 286.

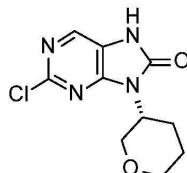
[0470] 중간체 36: 2-클로로-4-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]아미노]페리미딘-5-카르복실산



[0471]

[0472] 리튬 하이드록사이드 수화물(276 mg, 6.57 mmol)을 실온에서 THF(1.23 mL) 및 물(4.10 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]아미노]페리미딘-5-카르복실레이트(939 mg, 3.29 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 반응 혼합물을 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 얻어진 백색 고형물을 여과하여 표제 화합물(806 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 진공 중, 45°C에서 밤새 건조시켰다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.56 (1H, dq), 1.70 (2H, ddt), 1.91 (1H, ddt), 3.46 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.76 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, d); m/z MH⁺ 258.

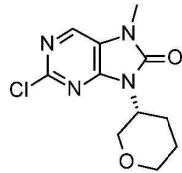
[0473] 중간체 37: 2-클로로-9-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]-7H-푸린-8-온



[0474]

[0475] 디페닐포스포릴 아지드(0.674 mL, 3.13 mmol)를 실온에서 THF(17.3 mL) 중 2-클로로-4-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]아미노]페리미딘-5-카르복실산(806 mg, 3.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.436 mL, 3.13 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하고, 이후에, 냉각하고, 물(20 mL) 내에 부었다. THF를 진공 중에서 제거하여 백색 침전물을 야기시켜 수 중에서 형성하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(565 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.64 - 1.83 (2H, m), 1.93 (1H, d), 2.42 - 2.49 (1H, m), 3.35 (1H, dd), 3.8 - 3.92 (3H, m), 4.21 - 4.36 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.6 (1H, s); m/z MH⁺ 255.

[0476] 중간체 38: 2-클로로-7-메틸-9-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]푸린-8-온



[0477]

[0478] 나트륨 하이드라이드(60%)(133 mg, 3.33 mmol)를 0°C에서 DMF(5.13 mL) 중 2-클로로-9-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]-7H-푸린-8-온(565 mg, 2.22 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후에, 요오도메탄(416 μl, 6.66 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 열음욕 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭시키고, 얻어진 침전물을 여과하고, 밤새 건조시켜 표제 화합물(535 mg, 90%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.73 (2H, dddd), 1.94 (1H, d), 2.41 - 2.49 (1H, m), 3.34 - 3.38 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 - 3.92 (3H, m), 4.24 - 4.36 (1H, m), 8.36 (1H, s); m/z MH⁺ 269.

[0479]

실시예 8: (R)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-페란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



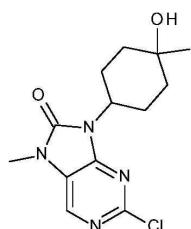
[0480]

[0481]

세슘 카르보네이트(364 mg, 1.12 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민(83 mg, 0.56 mmol) 및 2-클로로-7-메틸-9-[(3R)-테트라하이드로페란-3-일]푸린-8-온(150 mg, 0.56 mmol)에 한 번에 첨가하고, 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 베블링함으로써 탈기시켰다. Brettphos precat G3(51 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 반응을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 여과하였다. DCM 층을 증발시키고, 잔부를 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하고, 이후에 MeCN으로 분쇄하고, 여과하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(92 mg, 43%)을 크림 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.59 – 1.77 (2H, m), 1.90 (1H, d), 2.41 (3H, s), 2.43 – 2.49 (1H, m), 3.25 (1H, td), 3.31 (3H, s), 3.76 – 3.88 (2H, m), 3.92 (1H, t), 4.27 (1H, ddt), 7.72 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.19 (1H, s); m/z MH⁺ 381.

[0482]

중간체 39: 2-클로로-9-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0483]

[0484]

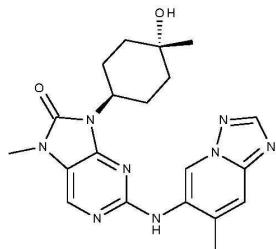
메틸 마그네슘 브로마이드(3M, 0.89 mL, 2.67 mmol)를 질소 하, 0°C에서 THF(10 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(500 mg, 1.78 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(400 mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다(부분입체이성질체들의 혼합물); ¹H NMR(주요 부분입체이성질체) (300 MHz, CDCl₃) 1.30 (3H, s), 1.47 (1H, s), 1.51 – 1.74 (4H, m), 1.76 – 1.92 (2H, m), 2.62 – 2.83 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.26 – 4.50 (1H, m), 8.01 (1H, s); m/z MH⁺ 297.

[0485]

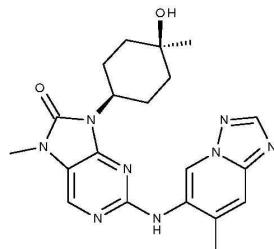
실시예 9: 9-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 및

[0486]

실시예 10: 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



실시 예 9



실시 예 10

[0487]

[0488] Brettphos precat G3(169 mg, 0.20 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로록시-1,1'-바이페닐(94 mg, 0.20 mmol)을 질소 하에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-클로로-9-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(300 mg, 1.01 mmol), 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-아민(180 mg, 1.21 mmol) 및 세슘 카르보네이트(659 mg, 2.02 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분류 HPLC에 의해 정제하여 9-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(73 mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하고; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 0.66 (3H, s), 1.33 - 1.45 (2H, m), 1.45 - 1.57 (4H, m), 2.11 - 2.27 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.99 - 4.13 (1H, m), 4.33 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.97 (1H, s); m/z MH $^{+}$ 409; 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(190 mg, 46%) 을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.15 (3H, s), 1.34 - 1.51 (4H, m), 1.66 (2H, d), 2.39 (3H, s), 2.57 - 2.73 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.04 (1H, s), 4.08 - 4.21 (1H, m), 7.70 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.14 (1H, s); m/z MH $^{+}$ 409.

[0489] 형태 A

[0490] 최종 생성물, 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온은 XRPD 및 DSC에 의해 분석되었고, 결정질인 것으로 확인되었다. 물질의 샘플의 XRPD는 도 3에 도시된 바와 같이 회절 패턴을 형성하였다. 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 형태 A는 CuK α 방사선을 사용하여 측정한 경우에, 8.8° 및 12.7°의 2 Θ 값에서 적어도 하나의 피크에 의해 특징된다. XRPD의 10개의 가장 지배적인 피크는 표 B에 나타낸다.

[0491] [표 B]

[0492] 9-((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 형태 A에 대한 10개의 가장 지배적인 XRPD 피크

각도 2-세타 (2 Θ)	강도 %
12.7	100
14.8	83.3
8.8	82.3
23.8	57.4
16.5	53.1
5.1	43.6
13.0	42.6
10.3	42
13.8	40.3
24.2	38.6

[0493]

[0494] 중간체 40: 에틸 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]파리미딘-5-카르복실레이트

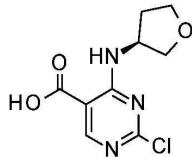


[0495]

[0496] DIPEA(4.74 mL, 27.1 mmol)를 2분의 기간에 걸쳐 0°C에서 아세토니트릴(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로파리미딘-5-카르복실레이트(5 g, 22.6 mmol) 및 (S)-테트라하이드로푸란-3-아민(1.97 g, 22.6 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 5% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(4.60 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.83 - 1.95 (1H, m), 2.21 - 2.35 (1H, m), 3.65 (1H, dd), 3.69 - 3.92 (3H, m), 4.27 - 4.37 (2H, m), 4.57 - 4.68 (1H, m), 8.44 (1H, d), 8.63

(1H, s); m/z MH⁺ 272.

[0497] 중간체 41: 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]페리미딘-5-카르복실산

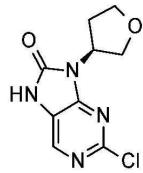


[0498]

[0499] LiOH(0.811 g, 33.9 mmol)를 0°C에서 THF(50 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]페리미딘-5-카르복실레이트(4.60 g, 16.93 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 중에서 일부 농축하고, 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.50 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.81 – 1.93 (1H, m), 2.21 – 2.35 (1H, m), 3.60 – 3.68 (1H, m), 3.69 – 3.94 (3H, m), 4.56 – 4.68 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, s) 13.84 (1H, s); m/z MH⁺ 244.

[0500]

중간체 42: 2-클로로-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

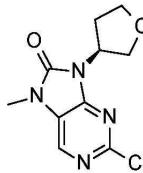


[0501]

[0502] 디페닐포스포릴 아지드(3.10 mL, 14.37 mmol)를 실온에서 THF(100 mL) 중 2-클로로-4-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]페리미딘-5-카르복실산(3.5 g, 14.4 mmol) 및 Et₃N (2.00 mL, 14.4 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2일 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.20 g, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.16 – 2.32 (1H, m), 2.35 – 2.48 (1H, m), 3.81 – 3.92 (2H, m), 3.97 (1H, t), 4.10 (1H, q), 4.91 – 5.03 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.66 (1H, s); m/z MH⁺ 241.

[0503]

중간체 43: 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

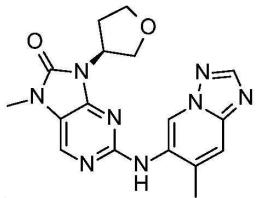


[0504]

[0505] NaH(0.532 g, 13.30 mmol)를 0°C에서 DMF(30 mL) 중 2-클로로-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(3.2 g, 13.30 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI(2.49 mL, 39.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 물(5 mL)로 켄칭시키고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 40% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(2.90 g, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.18 – 2.32 (1H, m), 2.35 – 2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.82 – 3.94 (2H, m), 3.98 (1H, t), 4.11 (1H, q), 4.95 – 5.07 (1H, m), 8.36 (1H, s); m/z MH⁺ 255.

[0506]

실시예 11:
(S)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

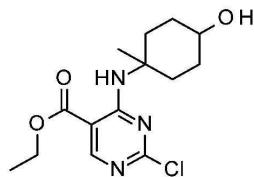


[0507]

[0508] RuPhos Pd(13.96 mg, 0.02 mmol)를 1,4-디옥산(1 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[*(3S*)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(85 mg, 0.33 mmol), 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-아민(49.5 mg, 0.33 mmol), RuPhos(15.57 mg, 0.03 mmol) 및 Cs₂CO₃(326 mg, 1.00 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 실온까지 냉각하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 0.1% 포름산을 함유한 수 중 0 내지 55% MeOH의 용리 구배로 플래시 C18 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(87 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.30 – 2.40 (1H, m), 2.47 – 2.55 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.87 (1H, q), 4.00 – 4.14 (2H, m), 4.20 (1H, q), 5.02 – 5.30 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.43 (1H, s), NH 양성자는 관찰되지 않음; m/z MH⁺ 367.

[0509]

중간체 44: 에틸 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트

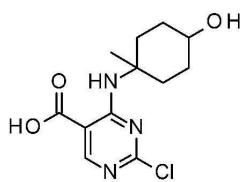


[0510]

[0511] DIPEA(4.28 mL, 24.5 mmol)를 0°C에서 5분에 걸쳐 아세토니트릴(40 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(2.46 g, 11.1 mmol) 및 4-아미노-4-메틸-사이클로헥산올하이드로클로라이드(2.00 g, 11.1 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에, 실온에서 6시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하고, EtOAc(300 mL)로 희석하고, 포화 염수(100 mL × 2)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 20% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(2.82 g, 81%)을 얇은 황색 검으로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.36 – 1.44 (3H, m), 1.44 – 1.58 (6H, m), 1.57 – 1.71 (1H, m), 1.72 – 2.13 (3H, m), 2.41 – 2.54 (2H, m), 3.63 – 3.75 (1H, m), 4.36 (2H, q), 8.52 – 8.59 (1H, m), 8.67 (1H, d); m/z MH⁺ 314.

[0512]

중간체 45: 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산

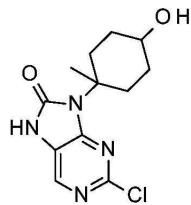


[0513]

[0514] LiOH(0.43 g, 17.97 mmol)를 0°C에서 THF(25 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(2.82 g, 8.99 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에, 진공 중에서 일부 농축하고, 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(2.17 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.18 – 1.32 (2H, m), 1.34 – 1.52 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.52 – 1.79 (2H, m), 2.21 – 2.30 (2H, m), 3.37 – 3.49 (1H, m), 4.55 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.74 (1H, s), 13.85 (1H, s); m/z MH⁺ 286.

[0515]

중간체 46: 2-클로로-9-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

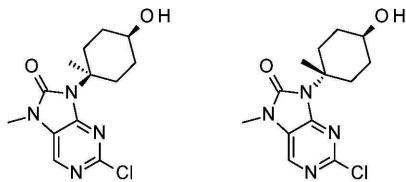


[0516]

디페닐포스포릴 아지드(1.64 mL, 7.59 mmol)를 실온에서 THF(20 mL) 중 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)파리미딘-5-카르복실산(2.17 g, 7.59 mmol) 및 Et₃N(1.06 mL, 7.59 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2일 동안 가열하고, 이후에, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(1.79 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.09 - 1.25 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.36 - 1.64 (2H, m), 1.65 - 1.77 (2H, m), 3.17 (2H, d), 3.41 - 3.57 (1H, m), 4.07 - 4.15 (1H, m), 8.10 (1H, d), 11.61 (1H, s); m/z MH⁺ 283.

[0518]

중간체 47 및 중간체 48: 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 및 2-클로로-9-((1r,4r)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0519]

물(24 mL) 중 NaOH(1.27 g, 31.66 mmol)의 용액을 실온에서 DCM(40 mL) 중 2-클로로-9-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.79 g, 6.33 mmol), 요오도메탄(1.97 mL, 31.66 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.204 g, 0.63 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, DCM(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 40% EtOAc로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

[0520]

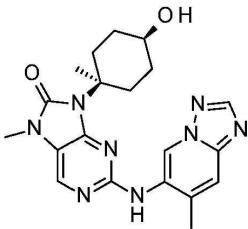
소량 생성물 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(0.26 g, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.66(3H, s), 1.67 - 1.85 (4H, m), 2.19 - 2.31 (2H, m), 2.91 - 3.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.89 - 3.99 (1H, m), 7.99 (1H, s), 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않음; m/z MH⁺ 297.

[0521]

주요 생성물 백색 고체로서의 2-클로로-9-((1r,4r)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.44 g, 77%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.58 - 1.88 (2H, m), 1.88 - 2.00 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.52 - 3.63 (2H, m), 3.72 - 3.84 (1H, m), 7.99 (1H, s), 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않음; m/z MH⁺ 297.

[0522]

실시예 12: 9-((1s,4s)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0523]

RuPhos Pd(5.64 mg, 6.74 μmol)를 1,4-디옥сан(4 mL) 중 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥

실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(40 mg, 0.13 mmol), 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-아민(22 mg, 0.15 mmol), Cs₂CO₃(132 mg, 0.40 mmol) 및 RuPhos(6.3 mg, 0.01 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각하고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 0.1% 포름산을 함유한 물 용리액 중 0 내지 90% MeOH의 용리 구배로 플래시 C18-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에 분취 HPLC에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) 1.34 – 1.43 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.50 – 1.58 (2H, m), 1.96 (2H, t), 2.38 (3H, s), 2.78 – 2.83 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.60 – 3.61 (1H, m), 4.40 (1H, d), 7.70 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.04 (1H, s); m/z MH⁺ 409.

[0526]

중간체 49: 에틸 2-클로로-4-(사이클로헥실아미노)페리미딘-5-카르복실레이트



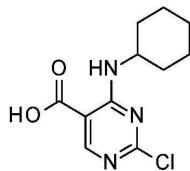
[0527]

[0528]

아세토니트릴(30 mL) 중 사이클로헥산아민(4.92 mL, 43.0 mmol)을 공기 하, 0°C에서 5분의 기간에 걸쳐 아세토니트릴(200 mL) 중 DIPEA(11.2 mL, 64.5 mmol) 및 에틸 2,4-디클로로페리미딘-5-카르복실레이트(9.5 g, 43.0 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하여, 열음욕이 용융됨에 따라 실온까지 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(75 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 햅탄 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(8.84 g, 73%)을 무색 오일로서 수득하였고, 이는 정차 시에 고형화되었다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 – 1.35 (3H, m), 1.38 (3H, t), 1.38 – 1.51 (2H, m), 1.63 (1H, dt), 1.75 (2H, dq), 1.92 – 2.02 (2H, m), 4.06 – 4.21 (1H, m), 4.35 (2H, q), 8.36 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z: MH⁺ 284.

[0529]

중간체 50: 2-클로로-4-(사이클로헥실아미노)페리미딘-5-카르복실산



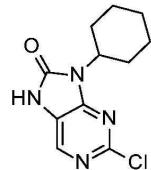
[0530]

[0531]

리튬 하이드록사이드 수화물(2.61 g, 62.3 mmol)을 0°C에서 THF(50 mL) 및 물(50 mL) 중 에틸 2-클로로-4-(사이클로헥실아미노)페리미딘-5-카르복실레이트(8.84 g, 31.2 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 진공 중에서 일부 농축하고, 2 M aq. HCl로 산성화하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 중, 50°C에서 2일 동안 건조시켜 표제 화합물(7.58 g, 95 %)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.18 – 1.45 (5H, m), 1.52 – 1.62 (1H, m), 1.64 – 1.73 (2H, m), 1.83 – 1.95 (2H, m), 3.91 – 4.04 (1H, m), 8.54 – 8.6 (2H, m), 13.74 (1H, s); m/z: MH⁺ 256.

[0532]

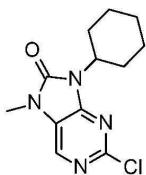
중간체 51: 2-클로로-9-사이클로헥실-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0533]

[0534] 디페닐포스포릴 아지드(6.39 mL, 29.6 mmol)를 실온에서 THF(150 mL) 중 2-클로로-4-(사이클로헥실아미노)파리미딘-5-카르복실산(7.58 g, 29.6 mmol) 및 트리에틸아민(4.1 mL, 29.6 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 26시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 이후에, 물(80 mL) 내에 붓고, 얻어진 혼합물을 진공 중에서 일부 농축하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 중, 50°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물(7.69 g, 103%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.12 – 1.27 (1H, m), 1.36 (2H, qd), 1.63 – 1.7 (1H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 1.79 – 1.88 (2H, m), 2.18 (2H, qd), 4.14 (1H, tt), 8.11 (1H, s), 11.57 (1H, s); m/z MH^+ 253.

[0535] 중간체 52: 2-클로로-9-사이클로헥실-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

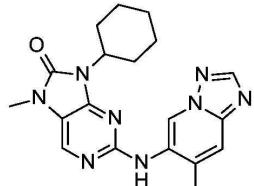


[0536]

[0537] 나트륨 하이드라이드(60%)(0.261 g, 6.53 mmol)를 0°C에서 DMF(10 mL) 중 2-클로로-9-사이클로헥실-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.1 g, 4.35 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후에, 요오도메탄(0.817 mL, 13.16 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 물(50 mL)로 켄칭시키고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 중에서 밤새 건조시켜 표제 화합물(1.08 g, 93%)을 크림 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.21 (1H, ddd), 1.38 (2H, tdd), 1.65 (1H, d), 1.74 (2H, d), 1.83 (2H, d), 2.09 – 2.26 (2H, m), 3.30 (3H, s), 4.18 (1H, tt), 8.34 (1H, s); m/z MH^+ 267.

[0538]

실시예 13: 9-사이클로헥실-7-메틸-2-((7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0539]

[0540] 세슘 카르보네이트(733 mg, 2.25 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산(8 mL) 중 2-클로로-9-사이클로헥실-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(300 mg, 1.12 mmol) 및 7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-아민(167 mg, 1.12 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 버블링시킴으로써 반응을 탈기시켰다. Brett phos precat G3(102 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축하고, 잔부를 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하고, 이후에, MeCN으로의 분배에 의해 추가로 정제하고, 진공 중 45°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물(233 mg, 55%)을 크림 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.16 (1H, q), 1.33 (2H, q), 1.62 (1H, d), 1.71 (2H, d), 1.80 (2H, d), 2.14 – 2.3 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.16 (1H, ddd), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.20 (1H, s); m/z MH^+ 379.

[0541]

참고문헌

[0542] An J et al. DNA-PKcs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle progression. BMC Mol Biol 2010; 11: 18

[0543]

Ashley AK. DNA-PK phosphorylation of RPA32 Ser4/Ser8 regulates replication stress checkpoint activation, fork restart, homologous recombination and mitotic catastrophe. DNA Repair 2014; 21: 131–139

[0544]

Buisson R et al. Distinct but concerted roles of ATR, DNA-PK and Chk1 in countering replication stress

during S phase. *Molecular Cell* 2015; 59: 1011-1024

[0545] Chan DW et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks. *Genes Dev* 2002; 16: 2333-2338

[0546] Ciszewski WM et al. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 47-55

[0547] Deitlein F et al. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC. *Cancer Discovery* 2014; 4: 592-605

[0548] Douglas P et al. Identification of in vitro and in vivo phosphorylation sites in the catalytic subunit of the DNA dependent protein kinase. *Biochem J* 2002; 368: 243-251

[0549] Escribano-Diaz C et al. A cell cycle dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol Cell* 2013; 49: 872-883

[0550] Goodwin JF and Knudsen KE. Beyond DNA repair: DNA-PK function in cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4: 1126-1139

[0551] Goodwin JF et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discovery* 2013; 3: 1254-1271

[0552] Hartlerode AJ and Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J* 2009; 423: 157-168

[0553] Lin Y-F et al. DNA-PKcs is required to maintain stability of Chk1 and claspin for optimal replication stress response. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4463-4473

[0554] Medunjanin S et al. Interaction of the double strand break repair kinase DNA-PK and estrogen receptor alpha. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 1620-1628

[0555] Munck JM et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1789-1798

[0556] Neal JA and Meek K. Choosing the right path: does DNA-PK help make the decision? *Mutat Res* 2011; 711: 73-86

[0557] Riabinska A et al. Therapeutic targeting of a robust non-oncogene addiction to PRKDC in ATM-defective tumors. *Science Translational Medicine* 2013; 189: 189ra78

[0558] San Filippo J et al. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 229-257

[0559] Smith GCM and Jackson SP. The DNA dependent protein kinase. *Genes and Development* 1999; 13: 916-934

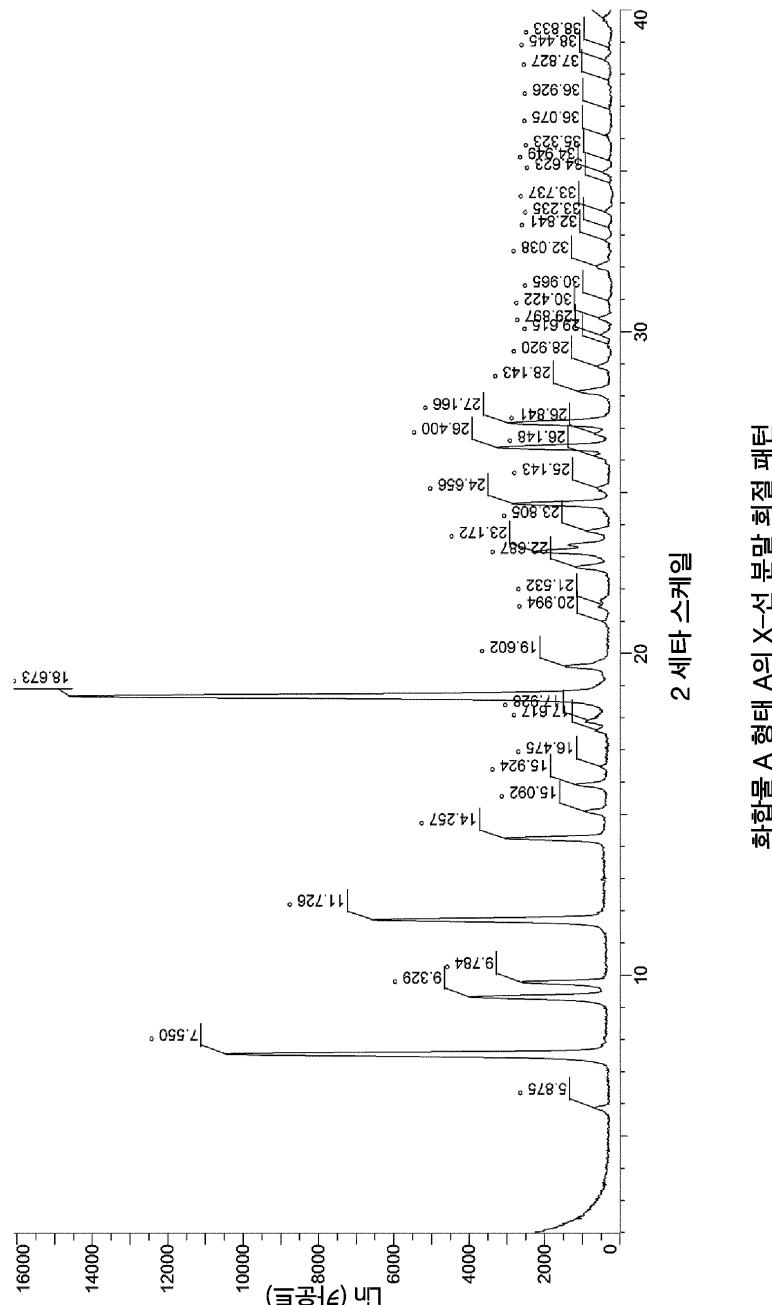
[0560] Symington LS and Gautier J. Double strand break end resection and repair pathway choice. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 247-271

[0561] Willmore E et al. A novel DNA-dependent protein kinase inhibitor, NU7026, potentiates the cytotoxicity of topoisomerase II poisons used in the treatment of leukemia. *Blood* 2004; 103: 4659-4665

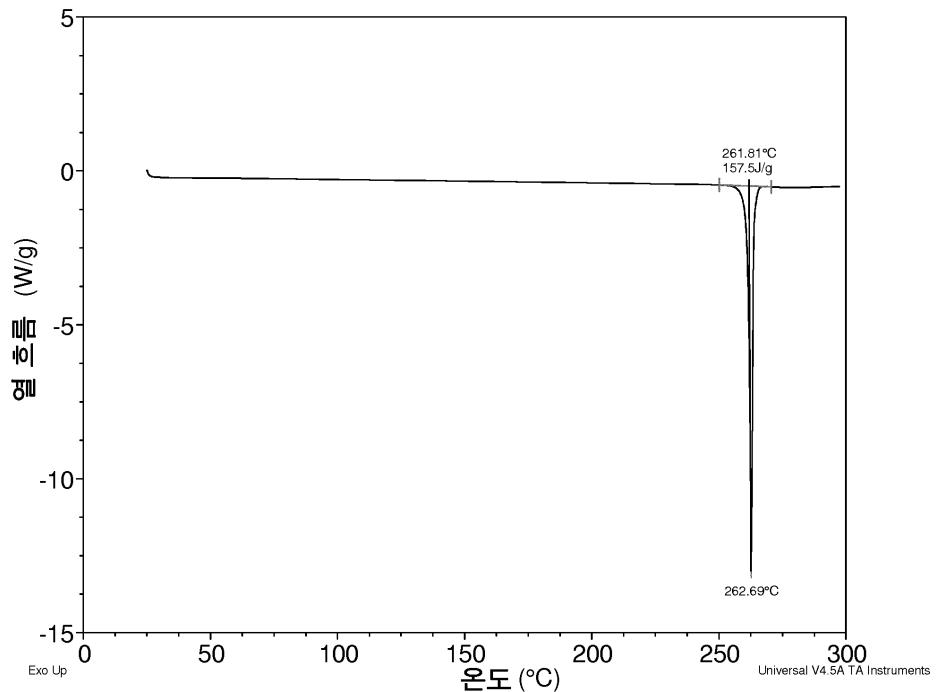
[0562] Yoo S and Dynan WS. Geometry of a complex formed by double strand break repair proteins at a single DNA end: recruitment of DNA-PKcs induces inward translocation of Ku protein. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 4679-4686

도면

1 도면

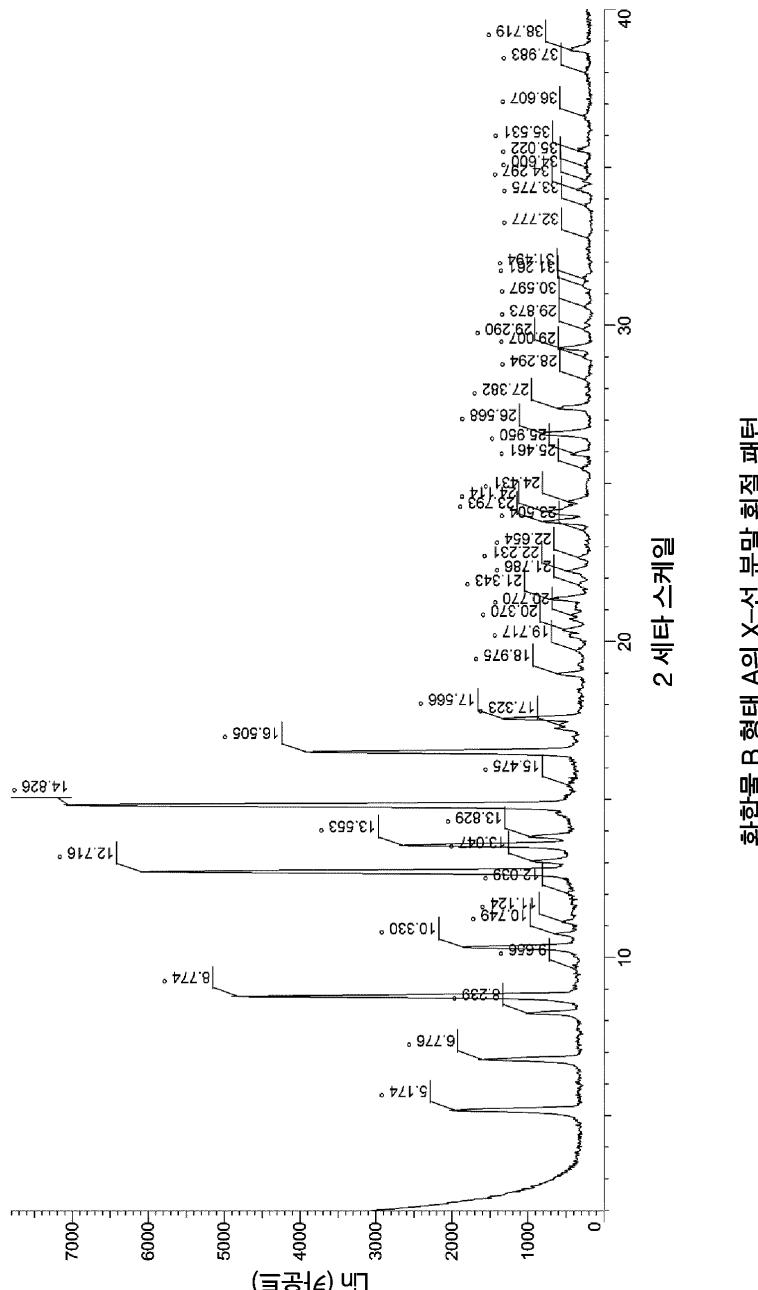


도면2



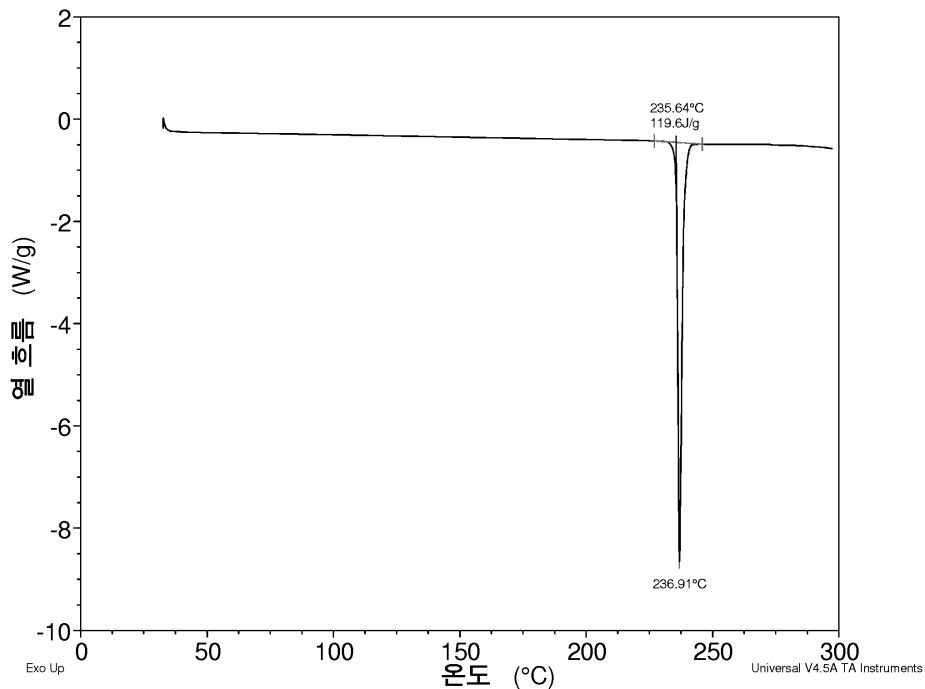
화합물 A 형태 A의 DSC 써모그램

도면3



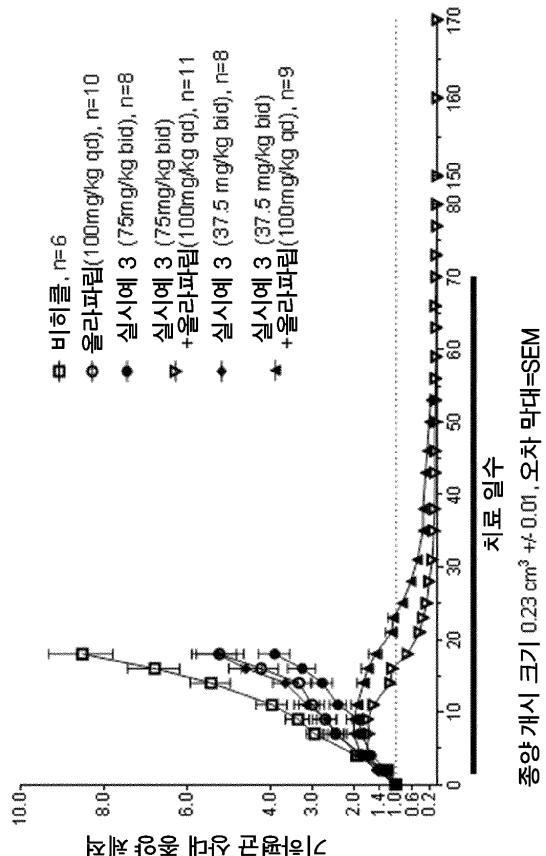
화합물을 B 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴

도면4



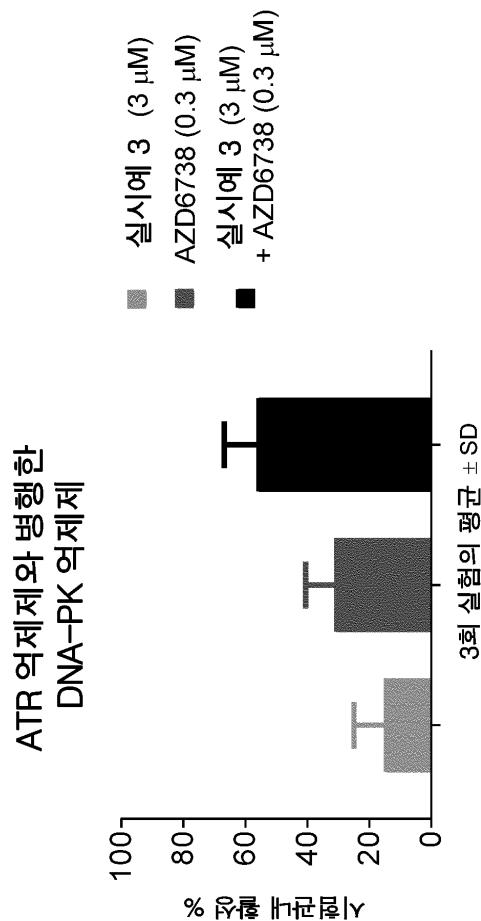
화합물 B 형태 A의 DSC 써모그램

도면5



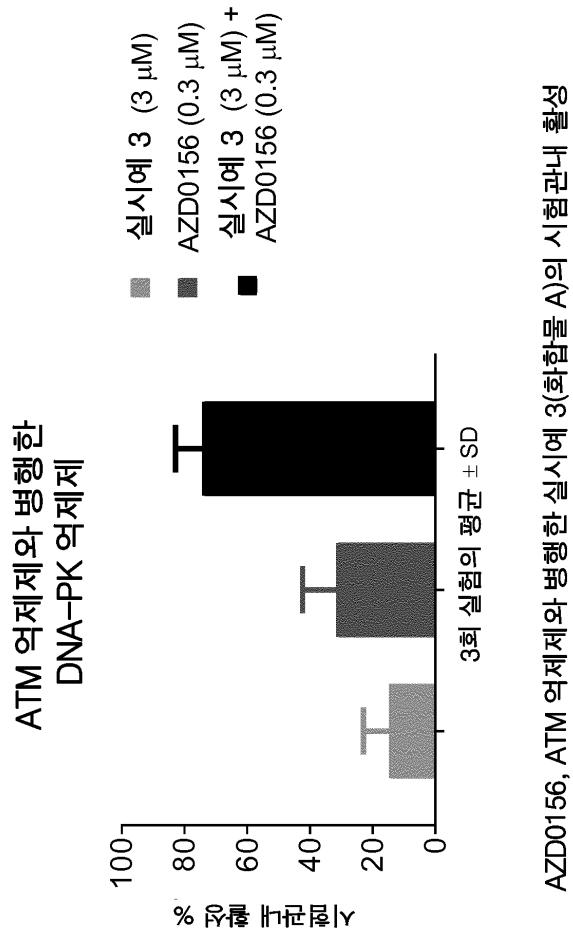
올리파리p과 병행한 실시예 3(화합물 A)에 의한 마우스 이종이식 모델에서의 종양 성장 억제

도면6



AZD6738, ATR 억제제와 병행한 실시예 3(화합물 A)의 시험관내 활성

도면7



AZD0156, ATM 억제제와 병행한 실시예 3(화합물 A)의 시험관내 흡수

서 열 목 록

<110> AstraZeneca AB

Cancer Research Technology Limited

<120> Amino-triazolopyridine Compounds and Their Use in Treating Cancer

<130> 200585-WO-PCT

<140> PCT/EP2017/083625

<141> 2017-12-19

<150> US62/436619

<151> 2016-12-20

<160> 1

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220> Basic peptide for fluorescein-labelled peptide

<400> 1

Glu Pro Pro Leu Ser Gln Glu Ala Phe Ala Asp Leu Trp Lys Lys

1

5

10

15