



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월08일

(11) 등록번호 10-2063098

(24) 등록일자 2019년12월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7010156
(22) 출원일자(국제) 2012년10월01일
심사청구일자 2017년09월29일
(85) 번역문제출일자 2014년04월16일
(65) 공개번호 10-2014-0095471
(43) 공개일자 2014년08월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/058298
(87) 국제공개번호 WO 2013/052417
국제공개일자 2013년04월11일
(30) 우선권주장
61/542,392 2011년10월03일 미국(US)
61/547,183 2011년10월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02013042006 A1

(73) 특허권자
더 유니버시티 오브 노쓰 캐롤라이나 앳 채플 힐
미국 27516 노쓰 캐롤라이나주 채플 힐 처치 스트리트 109
(72) 발명자
왕, 시아오둥
미국 27514 노쓰 캐롤라이나주 채플 힐 우드서 레인 116
리우, 정
미국 27510 노쓰 캐롤라이나주 카르보로 아파트먼트 에이치6 엔씨 54 101
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 9 항

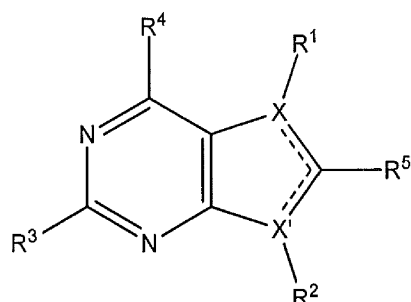
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 피롤로피리미딘 화합물

(57) 요약

Mer 수용체 티로신 키나제 (Mer)의 이소성 발현은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 세포에서 종양 세포 생존 유전자 생성물 및 ALL 화학저항성의 잠재적 원인으로 확인되었다. 따라서, 본 발명자들은 소분자 Mer 억제제의 개발이 가능한지 연구하였다. 본 발명의 제1 측면은 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물 (때때로 본원에서 "활성 화합물"로 지칭됨)이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

장, 웨이혜

미국 27514 노쓰 캐롤라이나주 채플 힐 아파트먼트
3비 부커 크릭 로드 2525

프라이, 스티븐

미국 27517 노쓰 캐롤라이나주 채플 힐 플래그스톤
코트 102

키헤브, 드미트리

미국 27516 노쓰 캐롤라이나주 채플 힐 노쓰 필즈
씨클 110

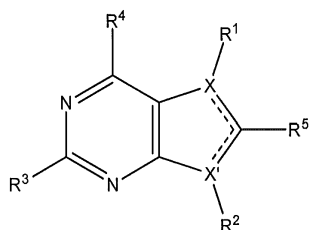
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X 및 X' 중 하나는 N이고, X 및 X' 중 다른 하나는 C이고;

점선 중 하나는 단일 결합이고, 점선 중 다른 하나는 이중 결합이고;

R¹은 페닐이고, 여기서 페닐은

할로;

N 및 0로부터 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리인 헤테로시클로;

N 및 0로부터 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 고리이고 할로 또는 저급알킬로 치환될 수 있는 헤테로시클로로 치환된 저급알킬; 또는

-SO₂-R로 1 내지 3회 독립적으로 치환되고,

여기서 R은:

NH₂;

OH;

N 및 0로부터 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 함유하는 4, 5 또는 6원 고리이고 할로 또는 저급알킬로 1 또는 2회 독립적으로 치환될 수 있는 C3 내지 C5 헤테로시클로; 또는

C5 내지 C6 시클로알킬이고;

R²은 -R^{5'}R⁶이고, 여기서 R^{5'}는 공유 결합 또는 C1 내지 C3 알킬렌이고, R⁶은 C6 시클로알킬이며, 여기서 상기 C6 시클로알킬은 히드록시 또는 아미노로 1회 치환되고;

R³은 -NR⁷R⁸이고, 여기서 R⁷은 H이고 R⁸은 히드록시 또는 시클로프로필로 치환될 수 있는 저급알킬이고;

R⁴은 H이고;

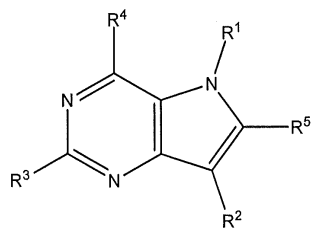
R⁵은 H이고;

여기서, 각 경우에, 저급알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 IA의 구조를 가지는 화합물.

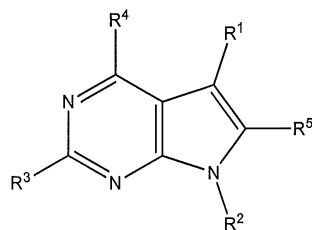
<화학식 IA>



청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 IB의 구조를 가지는 화합물.

<화학식 IB>



청구항 4

제1항에 있어서, R^{5'}가 공유 결합인 화합물.

청구항 5

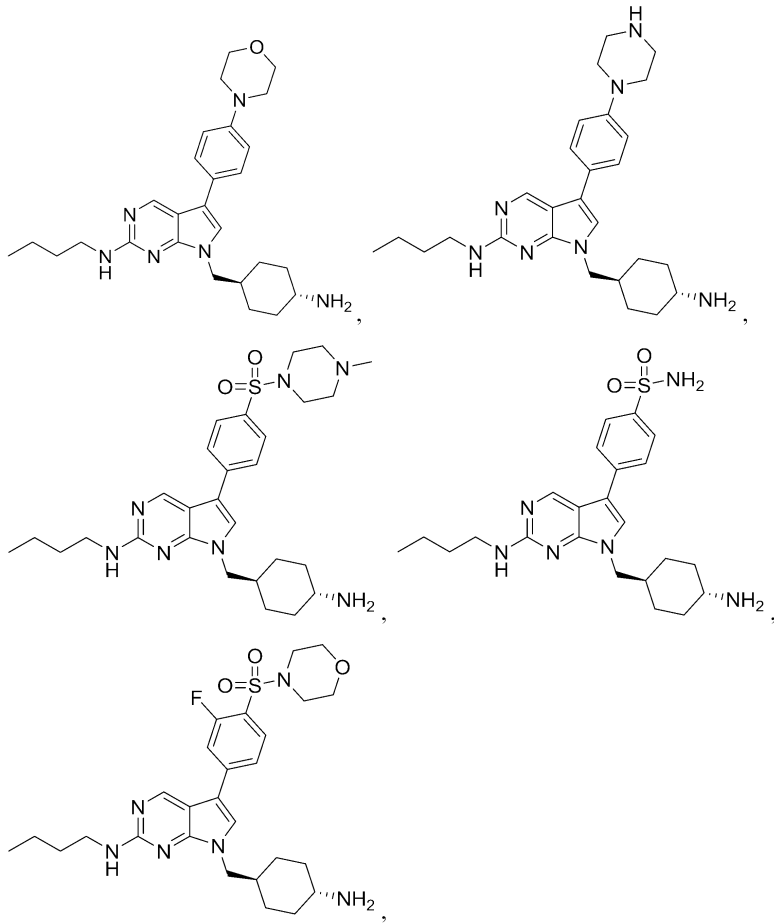
제1항에 있어서, R^{5'}가 C1 내지 C3 알킬렌인 화합물.

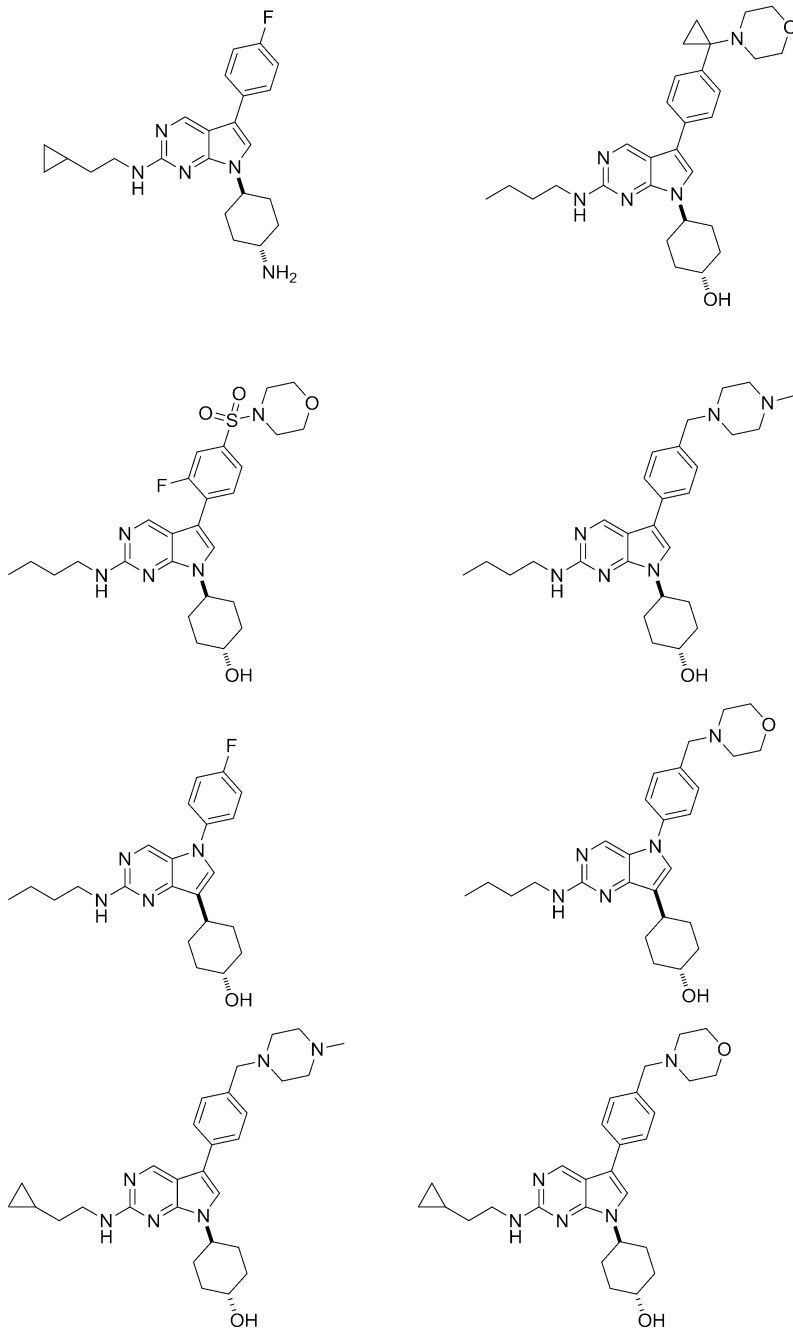
청구항 6

제5항에 있어서, R^{5'}가 -CH₂-인 화합물.

청구항 7

하기 구조를 가지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.





청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 암 치료에 유효한 양으로 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 암이 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 흑색종, 유방암, 폐암, 결장암, 간암, 위암, 신장암, 난소암, 자궁암 및 뇌암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 시아오둥 왕(Xiaodong Wang), 징 리우(Jing Liu), 웨이에 장(Weihe Zhang), 스테펜 프리에(Stephen Frye), 및 드미트리 키리브(Dmitri Kireev)

[0002] 관련 출원

[0003] 본 출원은 2011년 10월 3일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/542,392, 및 2011년 10월 14일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/547,183을 우선권 주장하며, 이들 가출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0004] 본 출원은 2011년 5월 12일자로 출원된 PCT 출원 번호 PCT/US2011/036215에 관한 것이다 (대리인 문서 번호 5470-549-W0).

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 암 치료를 위한 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)은 아동에서 가장 흔한 악성종양이고, 흔한 종류는 화학요법으로 75%-85%의 경우가 치료된다. 종합적으로 보다 덜 흔한 T 세포 및 드문 B 세포 하위세트는 연간 2000건 미만이 나타나며, 따라서 희귀 질환으로 분류될 수 있는데, 이러한 하위세트는 보다 좋지 않은 예후를 가진다. 유감스럽게도 두 하위 세트에서, 요법에 대한 내성 및 그로부터의 재발이 소아 암 사망의 주요 원인이다. 부가적으로 ALL 화학요법은 소아 생존 집단에서 점점 더 많이 나타나는 만기 합병증을 야기할 수 있다. 사실, 소아 암 생존자 중에서, 요법과 직접 관련된 심각한 만기 효과 (신경인지적 후유증, 청각 합병증, 심혈관 기능장애, 위장/간 기능장애, 성

장 지연증, 이차 악성종양 및 불임)의 발병률은 대략 25%이다. 치료적 저항성 및 그의 역전에 대한 보다 나은 이해는 재발한 환자를 도울 수 있을 뿐만 아니라 ALL 환자에게 필요한 화학요법의 용량을 감소시키는 것을 도와 미래 생존자에 있어서의 장기 독성을 감소시킬 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

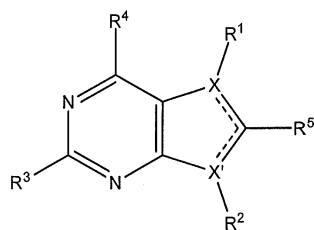
[0008] 발명의 개요

[0009] Mer 수용체 티로신 키나제 (Mer)의 이소성 발현은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 세포에서 종양 세포 생존 유전자 생성물 및 ALL 화학저항성의 잠재적 원인으로 확인되었다. 따라서, 본 발명자들은 소분자 Mer 억제제의 개발이 가능한지 연구하였다.

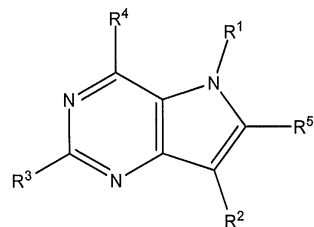
과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물 (때때로 본원에서 "활성 화합물"로 지칭됨), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이다.

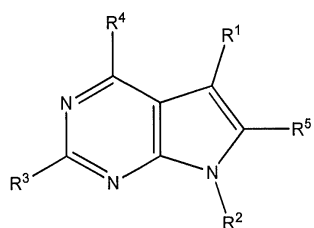
[0011] <화학식 I>



[0013] <화학식 IA>



[0015] <화학식 IB>



[0017] 상기 식에서,

[0018] X 및 X' 중 하나는 N이고, X 및 X' 중 다른 하나는 C이고;

[0019] 화학식 I에서 점선 중 하나는 단일 결합이고, 점선 중 다른 하나는 이중 결합이고 (예, 화학식 IA 및 IB에 도시된 바와 같음);

[0020] R¹은 아릴이고;

[0021] R²는 -R⁵-R⁶이고, 여기서 R⁵는 공유 결합 또는 C1 내지 C3 알킬이고, R⁶은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴,

헤테로아릴 또는 알킬이고, R^6 은 독립적으로 선택된 극성 기로 1 내지 2회 임의로 치환되고;

[0022] R^3 은 $-NR^7R^8$ 이고, 여기서 R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬; 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고, 이들은 각각 독립적으로 선택된 극성 기로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되거나; 또는

[0023] R^2 및 R^3 은 함께 연결 기를 형성하고;

[0024] R^4 는 H, 저급알킬, 할로 또는 저급알콕시이고;

[0025] R^5 는 H, 저급알킬, 할로 또는 저급알콕시이다.

[0026] 본 발명의 추가 측면은 제약상 허용되는 담체 중 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물이다.

[0027] 본 발명의 추가 측면은 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물을 암 치료에 유효한 양으로 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이다.

[0028] 본 발명의 추가 측면은 암 치료에 사용하기 위한 및/또는 암 치료용 의약의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 바람직한 실시양태에 대한 상세한 설명

[0030] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "중수소"는 안전하고 비-방사성인 수소의 동위원소를 지칭한다. 임의의 수소를 중수소로 대체하여 대사 안정성을 개질/개선시키고, 보다 우수한 안정성, 허용성 및/또는 효능을 초래할 수 있다.

[0031] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 알킬의 대표적 예에는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등이 포함된다. 본원에서 사용되는 "저급 알킬"은, 바람직한 일부 실시양태에서 알킬의 하위세트이고, 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 저급 알킬의 대표적 예에는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 등이 포함된다. 용어 "알킬" 또는 "저급알킬"은 달리 지시되지 않는 한 치환 및 비치환 알킬 또는 저급알킬 모두를 포함하는 것으로 의도되고, 이러한 기는 할로 (예, 할로알킬), 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클로, 헤테로시클로알킬, 히드록실, 알콕시 (이에 의해 폴리알콕시, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜이 생성됨), 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시, 시클로알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로시클로옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 메르캅토, 알킬-S(O)_m, 할로알킬-S(O)_m, 알케닐-S(O)_m, 알키닐-S(O)_m, 시클로알킬-S(O)_m, 시클로알킬알킬-S(O)_m, 아릴-S(O)_m, 아릴알킬-S(O)_m, 헤테로시클로-S(O)_m, 헤테로시클로알킬-S(O)_m, 아미노, 카르복시, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 할로알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 이치환된-아미노, 아실아미노, 아실옥시, 에스테르, 아마이드, 술폰아미드, 우레아, 알콕시아실아미노, 아미노아실옥시, 니트로 또는 시아노 (여기서, m = 0, 1, 2 또는 3)로부터 선택되는 기로 치환될 수 있다.

[0032] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알케닐"은 노르말 쇠에 1 내지 4개의 이중 결합을 포함하는, 1 내지 10개의 탄소 원자 (또는 저급알케닐에서는 1 내지 4개의 탄소 원자)를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 알케닐의 대표적 예에는, 비제한적으로, 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2,4-헵타디엔 등이 포함된다. 용어 "알케닐" 또는 "저급알케닐"은 달리 지시되지 않는 한 치환 및 비치환 알케닐 또는 저급알케닐 모두를 포함하는 것으로 의도되고, 이러한 기는 상기 알킬 및 저급알킬과 관련하여 기재한 바와 같은 기로 치환될 수 있다.

[0033] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알키닐"은 노르말 쇠에 1개의 삼중 결합을 포함하는, 1 내지 10개의 탄소 원자 (또는 저급알키닐에서는 1 내지 4개의 탄소 원자)를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 알키닐의 대표적 예에는, 비제한적으로, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티

닐 등이 포함된다. 용어 "알키닐" 또는 "저급알키닐"은 달리 지시되지 않는 한 치환 및 비치환 알키닐 또는 저급알키닐 모두를 포함하는 것으로 의도되고, 이러한 기는 상기 알킬 및 저급알킬과 관련하여 기재한 바와 같은 기로 치환될 수 있다.

[0034] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "시클로알킬"은 3, 4 또는 5 내지 6, 7 또는 8개의 탄소 (이러한 탄소는 하기 논의되는 바와 같이 헤테로시클릭 기에서 대체될 수 있음)를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 시클로알킬의 대표적 예에는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 포함된다. 이러한 고리는 본원에 기재된 바와 같은 부가적 치환기, 예컨대 할로 또는 저급알킬로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "시클로알킬"은 일반적이며 달리 지시되지 않는 한 하기 논의되는 바와 같은 헤테로시클릭 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0035] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로시클로"는 지방족 (예, 완전 또는 부분 포화 헤테로시클로) 또는 방향족 (예, 헤테로아릴) 모노시클릭- 또는 비시클릭-고리계를 지칭한다. 모노시클릭 고리계는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 5 또는 6원 고리로 예시된다. 5원 고리는 0-2개의 이중 결합을 가지고, 6원 고리는 0-3개의 이중 결합을 가진다. 모노시클릭 고리계의 대표적 예에는, 비제한적으로, 아제티딘, 아제핀, 아지리딘, 디아제핀, 1,3-디옥솔란, 디옥산, 디티안, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 옥사디아졸, 옥사디아졸린, 옥사디아졸리딘, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 테트라진, 테트라졸, 티아디아졸, 티아디아졸린, 티아디아졸리딘, 티아졸, 티아졸린, 티아졸리딘, 티오펜, 티오모르폴린, 티오모르폴린 술폰, 티오피란, 트리아진, 트리아졸, 트리티안 등이 포함된다. 비시클릭 고리계는 본원에서 정의된 아릴 기, 본원에서 정의된 시클로알킬 기 또는 본원에서 정의된 또 다른 모노시클릭 고리계에 융합된 임의의 상기 모노시클릭 고리계로 예시된다. 비시클릭 고리계의 대표적 예에는, 비제한적으로, 예를 들어, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조티오펜, 벤조사디아졸, 벤조사졸, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조티오피란, 벤조디옥신, 1,3-벤조디옥솔, 신놀린, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 나프티리딘, 이소벤조푸란, 이소벤조티오펜, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 퓨린, 피라노피리딘, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 티오피라노피리딘 등이 포함된다. 이러한 고리에는 이의 4급화 유도체가 포함되며, 할로, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클로, 헤테로시클로알킬, 히드록실, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시, 시클로알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로시클로옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 메르캅토, 알킬-S(O)_m, 할로알킬-S(O)_m, 알케닐-S(O)_m, 알키닐-S(O)_m, 시클로알킬-S(O)_m, 시클로알킬알킬-S(O)_m, 아릴-S(O)_m, 아릴알킬-S(O)_m, 헤테로시클로-S(O)_m, 헤테로시클로알킬-S(O)_m, 아미노, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 할로알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로시클로아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 이치환된-아미노, 아실아미노, 아실옥시, 에스테르, 아마이드, 술폰아미드, 우레아, 알콕시아실아미노, 아미노아실옥시, 니트로 또는 시아노 (여기서 m = 0, 1, 2 또는 3)로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0036] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아릴"은 1개 이상의 방향족 고리를 가지는 모노시클릭 카르보시클릭 고리계 또는 비시클릭 카르보시클릭 융합 고리계를 지칭한다. 아릴의 대표적 예에는, 아줄레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 테트라히드로나프틸 등이 포함된다. 용어 "아릴"은 달리 지시되지 않는 한 치환 및 비치환 아릴 모두를 포함하는 것으로 의도되고, 이러한 기는 상기 알킬 및 저급알킬과 관련하여 기재한 바와 같은 기로 치환될 수 있다.

[0037] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아릴알킬"은 본원에 정의된 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 결합된 본원에 정의된 아릴 기를 지칭한다. 아릴알킬의 대표적 예에는, 비제한적으로, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-나프트-2-일에틸 등이 포함된다.

[0038] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 상기 헤테로시클로와 관련하여 기재된 바와 같다.

[0039] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알콕시"는 옥시 기, -O-를 통해 모 분자 모이어티에 결합된 본원에 정의된 알킬 또는 저급알킬 기 (및 그에 따라 치환된 버전, 예컨대 폴리알콕시를 포함함)를 지칭한다. 알콕시의 대표적 예에는, 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시,

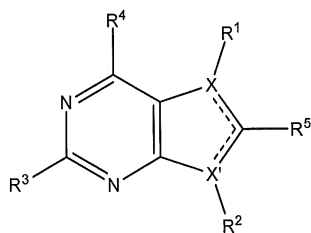
펜틸옥시, 헥실옥시 등이 포함된다.

- [0040] 본원에서 사용되는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 및 -I를 비롯한 임의의 적합한 할로젠을 지칭한다.
- [0041] 본원에서 사용되는 "메르캡토"는 -SH 기를 지칭한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 "아지도"는 -N₃ 기를 지칭한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 "포르밀"은 -C(O)H 기를 지칭한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 "카르복실산"은 -C(O)OH 기를 지칭한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 "히드록실"은 -OH 기를 지칭한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.
- [0048] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아실"은 -C(O)R 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 임의의 적합한 치환기, 예컨대 아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 본원에 기재된 다른 적합한 치환기이다.
- [0049] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알킬티오"는 본원에 정의된 티오 모이어티를 통해 모분자 모이어티에 결합된 본원에 정의된 알킬 기를 지칭한다. 알킬티오의 대표적 예에는, 비제한적으로, 메틸티오, 에틸티오, tert-부틸티오, 헥실티오 등이 포함된다.
- [0050] 본원에서 사용되는 "아미노"는 라디칼 -NH₂를 의미한다.
- [0051] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알킬아미노"는 R이 알킬 기인 라디칼 -NHR을 의미한다.
- [0052] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아릴알킬아미노"는 R이 아릴알킬 기인 라디칼 -NHR을 의미한다.
- [0053] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "이치환된-아미노"는 R_a 및 R_b가 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클로, 헤테로시클로알킬의 기로부터 독립적으로 선택되는 라디칼 -NR_aR_b를 의미한다.
- [0054] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아실아미노"는 R_a가 본원에 정의된 아실 기이고, R_b가 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클로, 헤테로시클로알킬의 기로부터 선택되는 라디칼 -NR_aR_b를 의미한다.
- [0055] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아실옥시"는 R이 본원에 정의되는 아실 기인 라디칼 -OR을 의미한다.
- [0056] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "에스테르"는 R이 임의의 적합한 치환기, 예컨대 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 -C(O)OR 라디칼을 지칭한다.
- [0057] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아미드"는 R_a 및 R_b가 임의의 적합한 치환기, 예컨대 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 -C(O)NR_aR_b 라디칼을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용되는 "술포실"은 R이 임의의 적합한 치환기, 예컨대 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 화학식 -S(O)R의 화합물을 지칭한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 "술포닐"은 R이 임의의 적합한 치환기, 예컨대 아미노, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 화학식 -S(O)(O)R의 화합물을 지칭한다.
- [0060] 본원에서 사용되는 "술포네이트"는 R이 임의의 적합한 치환기, 예컨대 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 화학식 -S(O)(O)OR의 화합물을 지칭한다.
- [0061] 본원에서 사용되는 "술포산"은 화학식 -S(O)(O)OH의 화합물을 지칭한다.

- [0062] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "술폰아미드"는 R_a 및 R_b 가 임의의 적합한 치환기, 예컨대 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 $-S(O)_2NR_aR_b$ 라디칼을 지칭한다.
- [0063] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "우레아"는 R_a , R_b 및 R_c 가 임의의 적합한 치환기, 예컨대 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 $-N(R_c)C(O)NR_aR_b$ 라디칼을 지칭한다.
- [0064] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "알콕시아실아미노"는 R_a , R_b 가 임의의 적합한 치환기, 예컨대 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 $-N(R_a)C(O)OR_b$ 라디칼을 지칭한다.
- [0065] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 "아미노아실옥시"는 R_a 및 R_b 가 임의의 적합한 치환기, 예컨대 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴인 $-OC(O)NR_aR_b$ 라디칼을 지칭한다.
- [0066] 본원에서 사용되는 "극성 기"는 서로 공유 결합되어 기를 형성하는 원자들의 핵이 그들을 동등하게 연결시켜주는 공유 결합(들)의 전자를 공유하지 않는 기를 지칭하며, 즉 전자 구름은 한 원자보다 다른 원자 주변에서 조밀하다. 이는 공유 결합(들)의 한 말단이 상대적으로 음성이고 다른 말단은 상대적으로 양성이도록 하는데, 즉 한 음성 극과 한 양성 극이 있다. 극성 기의 예에는, 비제한적으로, 할로, 히드록시, 알콕시, 카르복시, 니트로, 시아노, 아미노 (1급, 2급 및 3급), 아미도, 우레이도, 술폰아미도, 술피닐, 술프히드릴, 실릴, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, C-아미도, N-아미도, 술폰일, N-tert-부톡시카르보닐 (또는 "t-BOC") 기, 포스포노, 모르폴리노, 피페라지닐, 테트라졸로 등이 포함된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,878,733을 참조하며, 또한 알콜, 티올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리올 (당, 아미노당, 우론산 포함), 술폰아미드, 카르복시아미드, 히드라지드, N-히드록시카르복시아미드, 우레아, 금속 킬레이트 (마크로시클릭 리간드 또는 크라운 에테르 금속 킬레이트 포함)가 있다. 극성 기는 이온성 기일 수 있다.
- [0067] 본원에서 사용되는 "이온성 기"에는 음이온성 및 양이온성 기가 포함되고, 한 형태로는 비하전되지만 이온성 기로 쉽게 (예를 들어 수용액 중 양성자화 또는 탈양성자화에 의해) 전환될 수 있는 기 (때때로 "이온생성" 기로 지칭됨)가 포함된다. 예에는, 비제한적으로, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스페이트, 아민, N-옥시드 및 암모늄 (4급화 헤테로시클릭 아민, 예컨대 이미다졸륨 및 피리디늄 포함) 기가 포함된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,478,863; 6,800,276 및 6,896,246을 참조한다. 부가적 예에는 우론산, 카르복실산, 술폰산, 아민 및 모이어티, 예컨대 구아니디늄, 인산, 포스포산, 포스파티딜 콜린, 포스포늄, 보레이트, 술페이트 등 이 포함된다.
- [0068] 본원에서 사용되는 "연결 기"는 일반적으로 2가 방향족, 지방족, 또는 혼합된 방향족 및 지방족 기이다. 따라서 연결 기에는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 아릴, 알킬, 알킬아릴 또는 알킬아릴알킬 연결 기가 포함되며, 여기서 알킬 기는 포화 또는 불포화되고, 여기서 알킬 및 아릴 기는 독립적으로 선택된 헤테로원자, 예컨대 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유한다. 일부 실시양태에서, 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 연결 기가 바람직하다. 적합한 연결 기의 다수의 예가 공지되어 있으며, 비제한적으로, 미국 특허 번호 8,247,572; 8,097,609; 6,624,317; 6,613,345; 6,596,935; 및 6,420,377에 기재된 것이 포함되며, 상기 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0069] 본원에서 사용되는 "치료하다"는 질환으로 고통받는 환자에게, (예를 들어, 하나 이상의 증상에서의) 환자 병태의 개선, 질환 진행의 지연, 질환의 발병 지연 등의 혜택을 부여하는 임의 유형의 치료를 지칭한다.
- [0070] 본원에서 사용되는 "제약상 허용되는"은 화합물 또는 조성물이, 질환의 중증도 및 치료의 필요 관점에서 지나치게 유해한 부작용 없이, 본원에 기재된 치료를 달성하기 위하여 대상체에게 투여하기에 적합함을 의미한다.
- [0071] 본 발명의 활성 화합물은 암 치료에 유용한 다른 화합물과 함께 임의로 투여할 수 있다. 다른 화합물을 임의로 동시에 투여할 수 있다. 본원에서 사용되는 단어 "동시"는 조합된 효과를 나타내기에 충분히 가까운 시간을 의미한다 (즉, 동시는 일제히, 또는 둘 이상의 사건이 서로 전후하여 짧은 시간내에 발생할 수 있음).
- [0072] 본 발명은 인간 대상체의 치료가 주요 관심사이나, 본 발명은 또한 수의학적 목적 및 약물 스크리닝 및 약물 개발 목적으로 동물 대상체, 특히 포유동물 대상체, 예컨대 마우스, 래트, 개, 고양이, 가축 및 말에서 수행할 수 있다. 대상체는 유아기, 아동기, 청소년기, 성인기 및 노령기 대상체를 비롯한 임의의 연령일 수 있다.
- [0073] **1. 활성 화합물.**

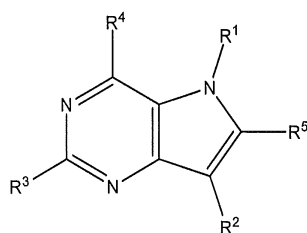
[0074] 상기한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 I, IA 또는 IB의 활성 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[0075] <화학식 I>



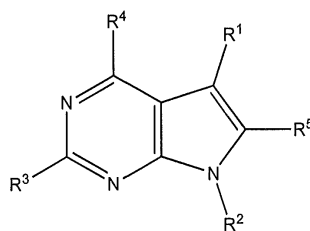
[0076]

[0077] <화학식 IA>



[0078]

[0079] <화학식 IB>



[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] X 및 X' 중 하나는 N이고, X 및 X' 중 다른 하나는 C이고;

[0083] 점선 중 하나는 단일 결합 (고리 탄소 원자와 고리 질소 원자 사이)이고, 점선 중 다른 하나는 이중 결합 (두 고리 탄소 원자 사이)이고;

[0084] R¹은 아릴이고;

[0085] R²는 -R⁵R⁶이고, 여기서 R⁵는 공유 결합 또는 C1 내지 C3 알킬이고, R⁶은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 알킬이고, R⁶은 독립적으로 선택된 극성 기로 1 내지 2회 임의로 치환되고;

[0086] R³은 -NR⁷R⁸이고, 여기서 R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬; 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고, 이들은 각각 독립적으로 선택된 극성 기로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0087] R⁴는 H, 저급알킬, 할로 또는 저급알콕시이다.

[0088] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R¹은 페닐 또는 피리딜이고, 상기 페닐 또는 피리딜은 비치환되거나 또는 할로, 아미노, 니트로, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 1 내지 3회 치환된다.

[0089] 상기 내용의 일부 실시양태에서 R⁵는 -CH₂-이다.

- [0090] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R^8 은 C1-C8 알킬, C3-C8 시클로알킬 또는 C1-C8 알킬 아릴이다.
- [0091] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R^6 은 시클로헥실이다.
- [0092] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R^6 은 아미노로 1회 치환된다.
- [0093] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R^7 은 H이다.
- [0094] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R^8 은 저급알킬이다.
- [0095] 상기 내용의 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다.
- [0096] 본 발명의 화합물의 특정 예에는, 비제한적으로, 하기 표 1 및 실시예 2에 기재된 것이 포함된다.
- [0097] 활성 화합물은 제약상 허용되는 전구약물로서 제공될 수 있고, 이는 타당한 의료적 판단의 범위 내에서 지나친 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 온당한 위험/이득 비율에 비례하며, 그의 목적 용도에 있어서 효과적인 본 발명의 활성 화합물의 전구약물, 및 또한 가능한 경우 본 발명의 화합물의 썬비터이온성 형태이다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 빠르게 전환되어, 예를 들어 혈액내에서 가수분해되어, 상기 화학식의 모 화합물을 제공하는 화합물을 지칭한다. 상세한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 문헌 [Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 제공되며, 상기 두 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 또한 미국 특허 번호 6,680,299를 참조한다. 예에는 본원에 기재된 활성 화합물의 활성도를 가지는 활성 약물로 대상체에 의해 생체내에서 대사되는 전구약물이 포함되며, 여기서 전구약물은 알콜 또는 카르복실산 기 (이러한 기가 화합물 중에 존재한다면)의 에스테르; 알콜 기 (이러한 기가 화합물 중에 존재한다면)의 아세탈 또는 케탈; 아민 기 (이러한 기가 화합물 중에 존재한다면)의 N-만니히(Mannich) 염기 또는 이민; 또는 카르보닐 기 (이러한 기가 화합물 중에 존재한다면)의 쉬프(Schiff) 염기, 옥심, 아세탈, 엔올 에스테르, 옥사졸리딘 또는 티아졸리딘, 예컨대 미국 특허 번호 6,680,324 및 미국 특허 번호 6,680,322에 기재된 것이다.
- [0098] 본원에 개시된 활성 화합물은, 상기한 바와 같이, 그의 제약상 허용되는 염의 형태로 제공될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성도를 유지하고 목적하지 않는 독물학적 효과를 부여하지 않는 염이다. 이러한 염의 예는 (a) 무기산, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산 등을 사용하여 형성된 산 부가 염; 및 유기산, 예컨대, 예를 들어, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌디술폰산, 폴리갈락투론산 등을 사용하여 형성된 염; (b) 원소 음이온, 예컨대 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 형성된 염, 및 (c) 염기로부터 유도된 염, 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 및 칼륨의 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘의 염, 및 유기 염기, 예컨대 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과의 염이다.
- [0099] 본원에 기재된 활성 화합물은 공지된 절차 또는 당업자에게 명백한 그의 변형에 따라 제조할 수 있다.
- [0100] **2. 제약 제제.**
- [0101] 상기 기재된 활성 화합물은 투여를 위해 공지된 기법에 따라 제약 담체 중에서 제제화할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington, The Science And Practice of 약학 (9th Ed. 1995)]을 참조한다. 본 발명에 따른 제약 제제의 생산시, 활성 화합물 (그의 생리적 허용되는 염 포함)은 특히, 허용되는 담체와 전형적으로 혼합된다. 담체는, 당연히, 제제 중의 임의의 다른 성분과 혼화성인 관점에서 허용되어야 하며 환자에게 유해하지 않아야 한다. 담체는 고체 또는 액체 또는 둘 다일 수 있고, 바람직하게는 화합물로 단위-용량 제제, 예를 들어, 정제로서 제제화될 수 있고, 이는 0.01 중량% 또는 0.5 중량% 내지 95 중량% 또는 99 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 1종 이상의 활성 화합물이 본 발명의 제제 중에 혼입될 수 있으며, 이는 임의로 1종 이상의 부 성분을 포함한, 구성요소를 혼합하는 것을 포함하는 약학의 임의의 널리 공지된 기법으로 제조할 수 있다.
- [0102] 본 발명의 제제에는 경구, 직장, 국소, 협측 (예, 설하), 질, 비경구 (예, 피하, 근육내, 진피내, 또는 정맥내), 국소 (즉, 피부 및 기도 표면을 포함한 점막 표면 둘 다), 경피 투여, 및 심실내 주사 (예를 들어, 이식한 카테터로 또는 옴만 리저버(omman reservoir)로 뇌실 내로 주사, 예컨대 병적인 비만의 경우)에 적합한 것이

며, 그러나, 임의의 주어진 경우 가장 적합한 경로는 치료되는 병태의 성질 및 중증도 및 사용되는 특정 활성 화합물의 성질에 좌우될 것이다.

- [0103] 경구 투여에 적합한 제제는 각각 소정 양의 활성 화합물을 함유하는 개별 단위, 예컨대 캡슐, 사체, 로젠지, 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 또는 유중수 에멀전으로 제공될 수 있다. 이러한 제제는 활성 화합물 및 (상기한 1종 이상의 부 성분을 함유할 수 있는) 적합한 담체를 회합시키는 단계를 포함하는 약학의 임의의 적합한 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 제제는 활성 화합물과 액체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다를 균일하고 밀접하게 혼합한 후, 필요시, 생성된 혼합물을 성형하여 제조한다. 예를 들어, 정제는 임의로 1종 이상의 부 성분과, 활성 화합물을 함유하는 분말 또는 과립을 압축 또는 몰딩하여 제조할 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계내에서, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 표면 활성/분산제(들)와 임의로 혼합된 자유-유동 형태의 화합물, 예컨대 분말 또는 과립을 압축하여 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 적합한 기계내에서 불활성 액체 결합제로 습윤시킨 분말화 화합물을 몰딩시켜 제조할 수 있다.
- [0104] 협착 (설하) 투여에 적합한 제제에는 향미가 있는 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중 활성 화합물을 포함하는 로젠지; 및 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 중 화합물을 포함하는 파스틸이 포함된다.
- [0105] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 활성 화합물의 멸균 수성 및 비-수성 주사 용액을 포함하고, 이러한 제제는 바람직하게는 의도된 수용자의 혈액과 등장성이다. 이러한 제제는 항산화제, 완충액, 정박테리아제 및 의도되는 수용자의 혈액과 등장성인 제제로 만드는 용질을 함유할 수 있다. 수성 및 비-수성 멸균 현탁액은 현탁 화제 및 증점제를 포함할 수 있다. 제제는 단위/용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수 또는 주사용수만 첨가하면 되는 동결-건조된 (동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 한 측면에서, 밀봉된 용기내의 단위 투여 형태로 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 주사용의 안정한 멸균 조성물이 제공된다. 화합물 또는 염은 대상체에게 주사하기에 적합한 액체 조성물을 형성하기 위해 적합한 제약상 허용되는 담체를 사용하여 재구성할 수 있는 동결건조물 형태로 제공된다. 단위 투여 형태는 전형적으로 약 10mg 내지 약 10g의 화합물 또는 염을 포함한다. 화합물 또는 염이 실질적으로 수불용성일 때, 충분한 양의 생리적으로 허용되는 유화제를 수성 담체 중에 화합물 또는 염을 유화시키기에 충분한 양으로 적용할 수 있다. 이러한 유용한 유화제 중 하나는 포스파티딜 콜린이다.
- [0106] 직장 투여에 적합한 제제는 바람직하게는 단위 용량 좌약으로 제공된다. 이는 활성 화합물과 1종 이상의 통상적 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터와 혼합한 후, 생성된 혼합물을 성형하여 제조할 수 있다.
- [0107] 피부에의 국소 적용에 적합한 제제는 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 분무, 에어로졸 또는 오일 형태를 취한다. 사용할 수 있는 담체에는 바셀린, 젤리, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜, 경피 증진제 및 이들의 2종 이상의 조합물이 포함된다.
- [0108] 경피 투여에 적합한 제제는 오랜 시간 동안 수용자의 표피와 밀접한 접촉을 유지하도록 적합시킨 개별 패치로서 제공될 수 있다. 경피 투여에 적합한 제제는 또한 이온도입법에 의해 전달될 수 있고 (예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)]을 참조), 전형적으로 활성 화합물의 임의로 완충된 수용액의 형태를 취한다. 적합한 제제는 시트레이트 또는 비스/트리스 완충제 (pH 6) 또는 에탄올/물을 포함하고, 0.1 내지 0.2 M의 활성 성분을 함유한다.
- [0109] 또한, 본 발명은 본원에 개시된 화합물 및 그의 염의 리포솜 제제를 제공한다. 리포솜 현탁액을 형성하는 기법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 화합물 또는 그의 염이 수용성 염일 때, 통상적 리포솜 기법을 사용하여, 이를 지질 소포내로 혼입할 수 있다. 이러한 경우, 화합물 또는 염의 물 용해도에 기인하여, 화합물 또는 염은 리포솜의 친수성 중심 또는 코어 내에 실질적으로 동반될 것이다. 적용되는 지질 층은 임의의 통상적 조성의 것일 수 있고 콜레스테롤을 함유할 수 있거나 콜레스테롤이 부재할 수 있다. 관심 화합물 또는 염이 수-불용성일 때, 이때도 통상적 리포솜 형성 기법을 적용하면 염이 소수성 지질 이중층 내로 실질적으로 동반되어 리포솜의 구조를 형성할 수 있다. 두 경우에서, 표준 초음파처리 및 균질화 기법을 사용하여 제조된 리포솜의 크기를 감소시킬 수 있다.
- [0110] 당연히, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 염을 함유하는 리포솜 제제는 동결건조시켜 동결건조물을 생성하여,

리포솜 현탁액을 재생성하도록 물과 같은 제약상 허용되는 담체를 사용하여 재구성할 수 있다.

[0111] 다른 제약 조성물, 예컨대 수성 베이스 에멀전을 본원에 개시된 수-불용성 화합물 또는 그의 염으로부터 제조할 수 있다. 이러한 경우, 조성물은 충분한 양의 제약상 허용되는 유화제를 함유하여 목적하는 양의 화합물 또는 그의 염을 유화시킬 것이다. 특히 유용한 유화제에는 포스파티딜 콜린 및 레시틴이 포함된다.

[0112] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염에 부가적으로, 제약 조성물은 다른 첨가제, 예컨대 pH-조절 첨가제를 함유할 수 있다. 특히, 유용한 pH-조절제에는 산, 예컨대 염산, 베이스 또는 완충액, 예컨대 젯산나트륨, 아세트산나트륨, 인산나트륨, 구연산나트륨, 붕산나트륨, 또는 글루콘산나트륨이 포함된다. 또한, 조성물은 항미생물 방부제를 함유할 수 있다. 유용한 항미생물 방부제에는 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 벤질 알콜이 포함된다. 항미생물 방부제는 다중투여 용도로 설계된 바이알 내에 넣을 때 전형적으로 적용된다. 당연히, 상기된 바와 같이, 본 발명의 제약 조성물은 당업계에 널리 공지된 기법을 사용하여 동결건조시킬 수 있다.

[0113] 3. 투여 용량 및 경로

[0114] 상기한 바와 같이, 본 발명은 경구, 직장, 국소, 협측, 비경구, 근육내, 진피내 또는 정맥내, 및 경피 투여를 위한 제약상 허용되는 담체 중에 활성 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)을 포함하는 제약 제제를 제공한다.

[0115] 본 발명의 범주내의 용도를 가지는 임의의 특성 화합물의 치료적 유효 투여량은 화합물마다, 환자마다 약간 달라질 것이고, 환자의 병태 및 전달 경로에 좌우될 것이다. 일반적인 비율로서, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg의 투여량이 치료적 효능을 가질 것이며, 모든 중량은 염이 적용되는 경우도 포함하여 활성 화합물의 중량을 기준으로 계산된다. 보다 높은 수준에서 염려되는 독성은 정맥내 투여량을 낮은 수준, 예컨대 약 10 mg/kg 이하로 제한할 수 있으며, 모든 중량은 염이 적용되는 경우도 포함하여 활성 베이스의 중량을 기준으로 계산된다. 약 10 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량이 경구 투여를 위해 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg의 투여량이 근육내 주사를 위해 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여량은 1 μ mol/kg 내지 50 μ mol/kg, 더 바람직하게는 22 μ mol/kg 내지 33 μ mol/kg의 정맥내 또는 경구 투여용 화합물이다. 치료의 지속 기간은 2 내지 3주 동안 또는 병태가 본질적으로 통제될 때까지 하루 1회일 수 있다.

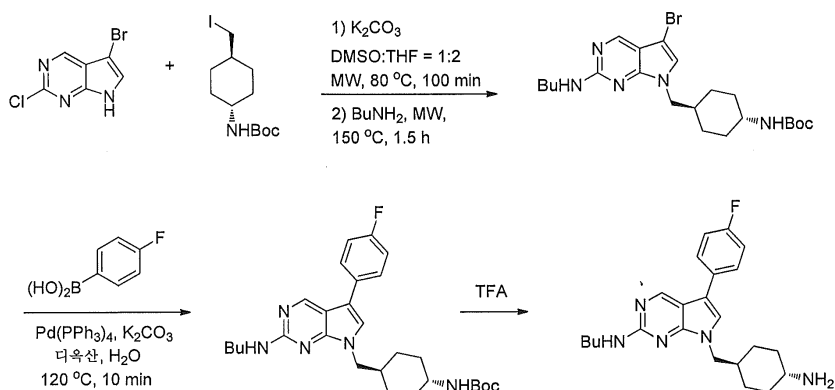
[0116] 상기한 바와 같이, 본원에 기재된 활성 화합물은 암 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물 및 방법으로 치료할 수 있는 암의 예에는, 비제한적으로, 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 흑색종, 유방암, 폐암, 결장암, 간암, 위암, 신장암, 난소암, 자궁암 및 뇌암이 포함된다.

[0117] 본 발명은 하기 비제한적 실시예에서 보다 상세하게 설명된다.

[0118] 실시예 1

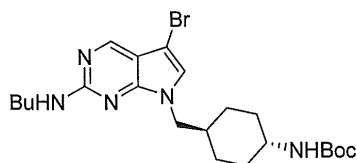
[0119] 7-((트랜스-4-아미노클로헥실)메틸)-N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0120] 일반 절차 A:



[0121]

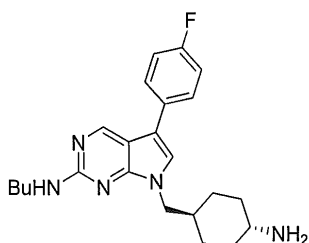
[0122] tert-부틸 트랜스-4-((5-브로모-2-(부틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸)시클로헥실카르바메이트



[0123]

[0124] 10mL 마이크로웨이브 튜브에 5-브로모-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.23g, 1.0mmol), tert-부틸 트랜스-4-(아이오도메틸)시클로헥실카르바메이트 (0.51g, 1.5mmol), K₂CO₃ (0.28g, 2.0mmol), DMSO (1.5mL) 및 THF (3mL)를 채웠다. 혼합물을 마이크로웨이브 내 150℃에서 100min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, n-부틸아민 (0.18g, 2.5mmol)을 첨가했다. 혼합물을 마이크로웨이브내 150℃에서 90min 동안 가열했다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응을 물에 부어넣고, EtOAc (3X)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 혼합물을 이스코(Isco)로 정제하여 tert-부틸 트랜스-4-((5-브로모-2-(부틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸)시클로헥실카르바메이트 (0.35g, 73%)를 백색 고체로서 제공했다. MS m/z 480.2 [M+H]⁺.

[0125] 7-((트랜스-4-아미노시클로헥실)메틸)-N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[0126]

[0127] 10mL 마이크로웨이브 튜브에 tert-부틸 트랜스-4-((5-브로모-2-(부틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸)시클로헥실카르바메이트 (0.096g, 0.20mmol), 4-플루오로페닐보론산 (0.042g, 0.30mmol), 탄산칼륨 (0.055g, 0.40mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.024g, 0.020mmol), 디옥산 (2mL) 및 물 (0.50mL)을 채웠다. 반응을 마이크로웨이브내 120℃에서 10min 동안 가열했다. 반응을 EtOAc로 희석시키고 물로 세척했다. 수성 층을 EtOAc (3X)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 이스코로 정제하여 tert-부틸 트랜스-4-((2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸)시클로헥실카르바메이트를 제공했다. 상기 중간체를 CH₂Cl₂ (2mL) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.6mL)을 주위 온도에서 첨가했다. 2h 동안 교반한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 7-((트랜스-4-아미노시클로헥실)메틸)-N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (UNC1537A)을 황색 고체 (TFA 염) (UNC1537A) (0.032g, 41%)로서 제공했다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16–3.01 (m, 1H), 2.07 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 2H), 1.44–1.34 (m, 2H), 1.34–1.20 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 396.3 [M+H]⁺.

[0128]

표 1

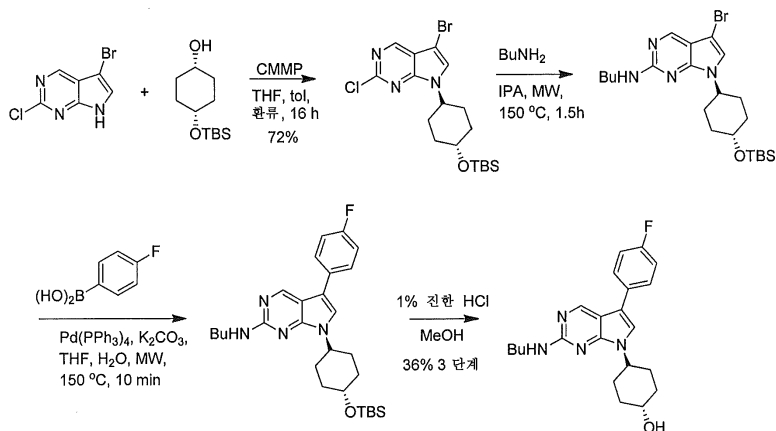
적절한 시약을 사용하여 실시예 1에 기재된 절차 (일반 절차 A)에 따라 제조한 화합물을 기재한다.
(주 : Mer IC₅₀: +++++는 < 10 nM을 의미하고; +++는 10-100 nM을 의미하고,
++는 100 nM - 1 μM을 의미하고; +는 1 - 30 μM을 의미하고; -는 불활성을 의미함)

구조	화합물_ID	Mer IC ₅₀	물리적 데이터 MS m/z (M+1) 또는/및 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)
	UNC1532A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.07 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.84 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 463.3 [M+1] ⁺ .
	UNC1533A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76- 1.65 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.34- 1.20 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 462.3 [M+1] ⁺ .
	UNC1534A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.98-7.85 (m, 5H), 4.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08-3.72 (bs, 2H), 3.69-3.42 (bs, 2H), 3.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31-3.15 (bs, 2H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.89-2.59 (bs, 2H), 2.08 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.04- 1.94 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.45- 1.35 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 540.3 [M+1] ⁺ .
	UNC1535A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16-3.01 (m, 1H), 2.08 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.43- 1.34 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 457.3 [M+1] ⁺ .
	UNC1536A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.92 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68- 7.65 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76-3.65 (m, 4H), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 4H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.07 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.04- 1.94 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.44- 1.35 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 545.3 [M+1] ⁺ .

[0131] 실시예 2

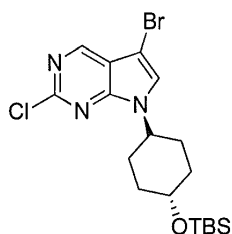
[0132] 트랜스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로헥산올

[0133] 일반 절차 B:



[0134]

[0135] 5-브로모-7-(트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



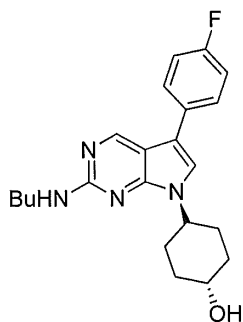
[0136]

[0137] 톨루엔 (8mL) 중 5-브로모-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.13g, 0.50mmol) 및 시스-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥산올 (0.23g, 1.0mmol)의 현탁액에 (시아노메틸렌)트리메틸포스포란 (CMMP; 문헌 [Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476]에 따라 제조됨) (6.3mL, THF 중 0.16M, 1.0mmol)을 첨가했다. 생성된 투명한 용액을 16h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 염수로 세척하고, EtOAc (3X)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 이스코 상에서 정제하여 목적하는 생성물 (0.16g, 72%)을 제공했다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.70 (tt, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.69 (tt, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). MS m/z 444.2 [M+H]⁺.

[0138]

[0139] 트랜스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)시클로헥산올



[0140]

[0141] 이소프로필 알콜 (2.0mL) 중 5-브로모-7-(트랜스-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.082g, 0.18mmol)의 용액에 마이크로웨이브 튜브내에서 n-부틸아민 (0.033g, 0.45mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 조사하 150°C에서 1.5h 동안 가열했다. 반응을 실온으로 냉각시킨

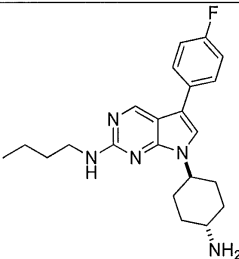
후, 용매 및 과량의 아민을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 THF 중에 용해시키고, 진공 (3X)하에서 농축시켰다. 그 후, 이를 마이크로웨이브 튜브내에서 THF (2.0mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 K₂CO₃ (0.050g, 0.36mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.021g, 0.018mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (0.038g, 0.27mmol) 및 H₂O (0.5mL)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 조사하 150℃에서 10min 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 염수로 세척하고, EtOAc (5X)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔의 짧은 칼럼을 통해 여과하여 N-부틸-7-(트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 제공했고, 이를 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

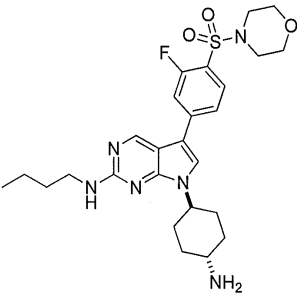
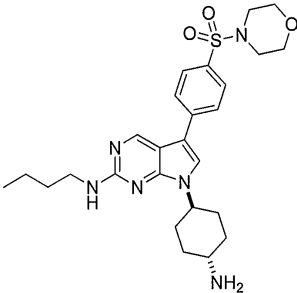
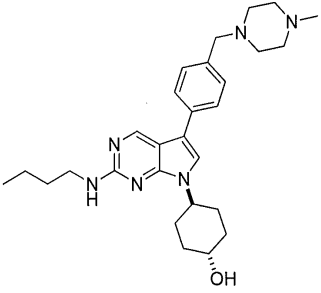
MeOH (2.0mL) 중 조 N-부틸-7-(트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-5-(4-플루오로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 용액에 진한 HCl 용액 (3 방울, 물 중 37%)을 첨가했다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물 (UNC1671A) (0.025g, 3 단계에 걸쳐 36%)을 제공했다.

1H NMR (400 MHz, CD₃OD)
δ 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 4H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 383.2 [M+H]⁺.

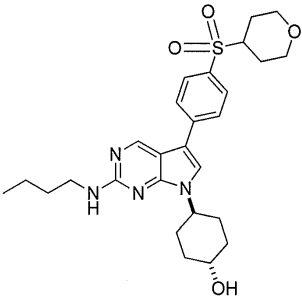
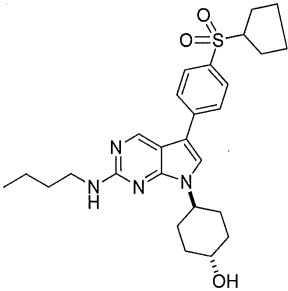
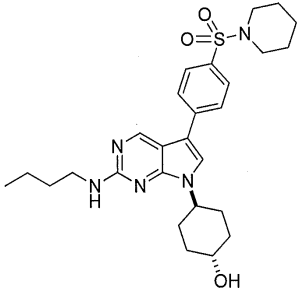
표 2

적절한 시약을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차 (일반 절차 B)에 따라 제조한 화합물을 기재한다.
(주 : Mer IC₅₀: ++++ 는 < 10 nM을 의미하고; +++는 10 - 100 nM을 의미하고, ++는 100 nM - 1 μM을 의미하고; +는 1 - 30 μM을 의미하고; -는 불활성을 의미함)

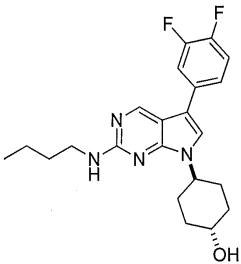
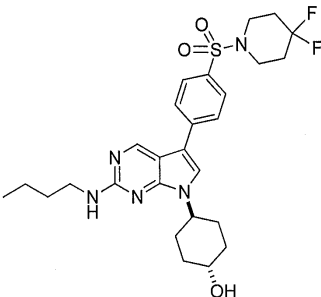
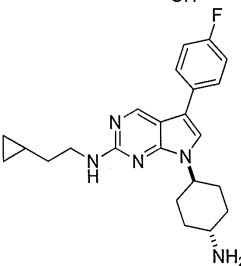
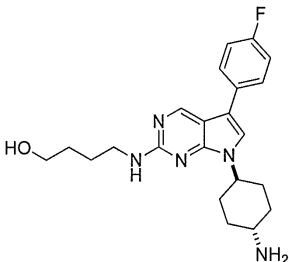
구조	화합물_ID	Mer IC ₅₀	물리적 데이터 MS m/z (M+1) 또는/및 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)
	UNC1970A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 4H), 1.79-1.63 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 382.25 [M+H] ⁺ .

2		UNC1971A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94–7.84 (m, 1H), 7.78–7.64 (m, 2H), 4.66 (dq, <i>J</i> = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 3.75–3.68 (m, 4H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.35–3.26 (m, 1H), 3.19–3.12 (m, 4H), 2.31–2.10 (m, 6H), 1.84–1.60 (m, 4H), 1.57–1.40 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 531.30 [M+H] ⁺ .
3		UNC1972A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97–7.89 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.73–4.64 (m, 1H), 3.74–3.70 (m, 4H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.35–3.26 (m, 1H), 3.03–2.97 (m, 4H), 2.36–2.08 (m, 6H), 1.81–1.64 (m, 4H), 1.57–1.41 (m, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 513.30 [M+H] ⁺ .
4		UNC2025A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.66–4.56 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.91–3.58 (m, 9H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.11–1.99 (m, 4H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.58–1.41 (m, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); ¹³ C NMR (101 MHz, CD ₃ OD) δ 154.6, 151.1, 138.7, 134.0, 132.1, 127.2, 127.0, 116.7, 110.0, 109.9, 68.5, 53.9, 50.0, 40.9, 33.7, 30.6, 29.5, 19.6, 12.7; MS <i>m/z</i> 477.35 [M+H] ⁺ .

[0145]

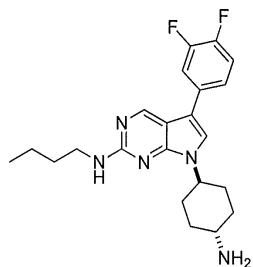
5		UNC2026A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94–7.84 (m, 4H), 4.65–4.55 (m, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 11.5, 3.9 Hz, 2H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.43–3.26 (m, 5H), 2.20–2.00 (m, 6H), 1.84 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.77–1.64 (m, 4H), 1.59–1.42 (m, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 513.30 [M+H] ⁺ .
6		UNC2087A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01–7.95 (m, 2H), 7.95–7.88 (m, 2H), 4.68–4.57 (m, 1H), 3.77–3.67 (m, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.20–1.97 (m, 8H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.79–1.62 (m, 6H), 1.58–1.43 (m, 4H), 1.07–0.98 (m, 3H); MS <i>m/z</i> 497.30 [M+H] ⁺ .
7		UNC2078A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.86–7.80 (m, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.06–2.94 (m, 4H), 2.19–1.98 (m, 6H), 1.78–1.68 (m, 2H), 1.68–1.60 (m, 4H), 1.59–1.38 (m, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 512.30 [M+H] ⁺ .

[0146]

8		UNC2094A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.48–7.42 (m, 1H), 7.40–7.32 (m, 1H), 4.65–4.52 (m, 1H), 3.76–3.66 (m, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.19–1.98 (m, 6H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.59–1.44 (m, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 401.20 [M+H] ⁺ .
9		UNC2095A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93–7.85 (m, 4H), 4.67–4.52 (m, 1H), 3.78–3.64 (m, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.26–3.19 (m, 4H), 2.21–1.95 (m, 10H), 1.75–1.68 (m, 2H), 1.57–1.44 (m, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 548.25 [M+H] ⁺ .
10		UNC2123A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57–7.48 (m, 2H), 7.13–7.03 (m, 2H), 4.59–4.44 (m, 1H), 3.54–3.45 (m, 2H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.20–1.92 (m, 6H), 1.64–1.40 (m, 4H), 0.75–0.61 (m, 1H), 0.44–0.32 (m, 2H), 0.07–0.08 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 394.25 [M+H] ⁺ .
11		UNC2124A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.70–7.59 (m, 2H), 7.26–7.14 (m, 2H), 4.70–4.61 (m, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.69–3.54 (m, 4H), 2.29–2.10 (m, 6H), 1.94–1.63 (m, 6H); MS <i>m/z</i> 398.30 [M+H] ⁺ .

[0147]

12

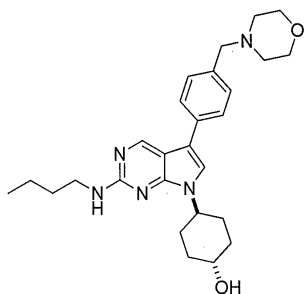


UNC2125A

++++

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (ddd, J = 11.7, 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.32–7.24 (m, 1H), 4.61–4.52 (m, 1H), 3.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26–3.18 (m, 1H), 2.22–2.14 (m, 2H), 2.13–1.98 (m, 4H), 1.68–1.54 (m, 4H), 1.46–1.34 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 400.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

13

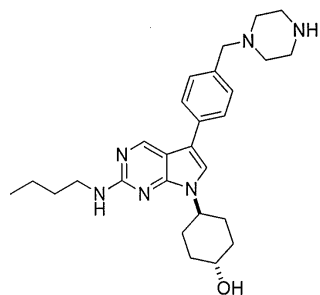


UNC2142A

++++

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83–7.77 (m, 2H), 7.69–7.63 (m, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.84–3.69 (m, 3H), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44–3.36 (m, 2H), 3.28–3.18 (m, 2H), 2.18–2.11 (m, 2H), 2.11–2.01 (m, 4H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.57–1.44 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 464.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

14

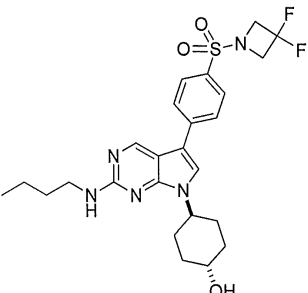
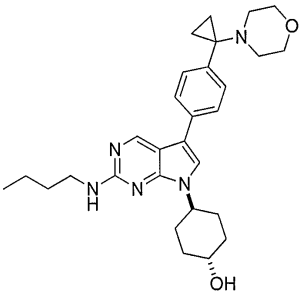
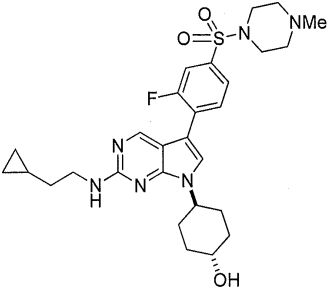


UNC2143A

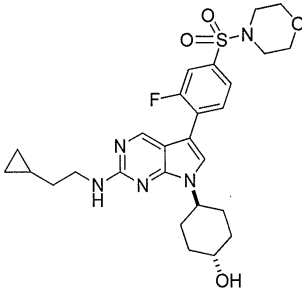
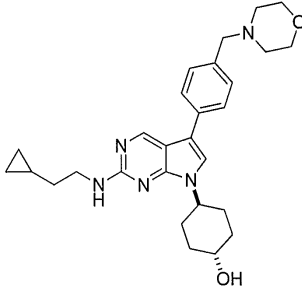
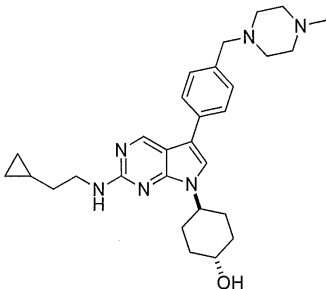
++++

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82–7.76 (m, 2H), 7.75–7.69 (m, 2H), 4.65–4.57 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77–3.69 (m, 1H), 3.66–3.50 (m, 10H), 2.20–2.03 (m, 6H), 1.77–1.67 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 463.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0148]

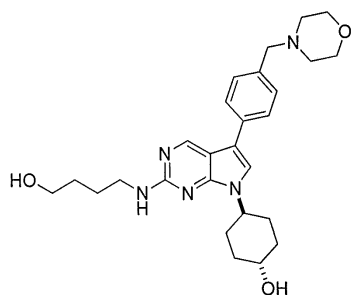
15		UNC2146A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00–7.92 (m, 4H), 4.66–4.58 (m, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 4H), 3.76–3.69 (m, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.21–2.00 (m, 6H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.60–1.45 (m, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 520.20 [M+H] ⁺ .
16		UNC2253A	++++	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.66–4.55 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.80–3.62 (m, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.24–2.97 (m, 2H), 2.26–1.94 (m, 7H), 1.78–1.65 (m, 4H), 1.59–1.44 (m, 4H), 1.32 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 490.30 [M+H] ⁺ .
17		UNC2367A	++++	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 4.54–4.42 (m, 1H), 3.94–3.68 (m, 2H), 3.69–3.53 (m, 2H), 3.54–3.48 (m, 2H), 3.46–3.29 (m, 2H), 3.14–3.00 (m, 1H), 2.77 (s, 5H), 2.08–1.86 (m, 6H), 1.49 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.46–1.33 (m, 2H), 0.73–0.63 (m, 1H), 0.41–0.34 (m, 2H), 0.02 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 2H); MS <i>m/z</i> 557.30 [M+H] ⁺ .

[0149]

18		UNC2368A	++++	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52–7.49 (m, 1H), 4.55–4.41 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.63–3.54 (m, 5H), 3.54–3.46 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.91–2.84 (m, 4H), 2.06–1.85 (m, 6H), 1.53–1.34 (m, 4H), 0.73–0.64 (m, 1H), 0.42–0.34 (m, 2H), 0.02 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H); MS <i>m/z</i> 544.30 [M+H] ⁺ .
19		UNC2370A	++++	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.67 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 2H), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.97–3.85 (m, 2H), 3.71–3.55 (m, 3H), 3.54–3.45 (m, 2H), 3.33–3.20 (m, 2H), 3.14–3.01 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.97–1.84 (m, 4H), 1.53–1.45 (m, 2H), 1.45–1.33 (m, 2H), 0.74–0.62 (m, 1H), 0.42–0.33 (m, 2H), 0.06–0.03 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 476.30 [M+H] ⁺ .
20		UNC2371A	++++	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.58 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.28–7.21 (m, 3H), 4.48–4.36 (m, 1H), 3.66–3.53 (m, 1H), 3.47–3.37 (m, 4H), 2.53–2.29 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.06–1.97 (m, 2H), 1.96–1.81 (m, 4H), 1.50–1.34 (m, 4H), 1.23–1.09 (m, 1H), 0.90–0.63 (m, 2H), 0.42–0.34 (m, 2H), 0.06–0.03 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 489.40 [M+H] ⁺ .

[0150]

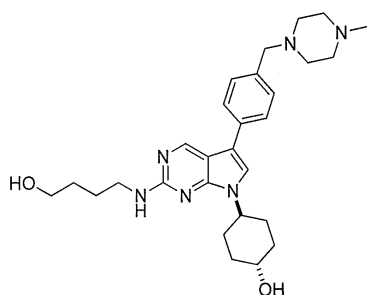
21



UNC2395A

^1H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81–7.74 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.68–4.56 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.11–3.95 (m, 2H), 3.83–3.68 (m, 3H), 3.68–3.54 (m, 4H), 3.50–3.35 (m, 2H), 3.29–3.16 (m, 2H), 2.20–1.99 (m, 7H), 1.88–1.76 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.60–1.45 (m, 2H); MS m/z 480.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

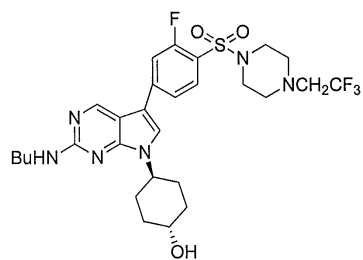
22



UNC2396A

^1H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.77 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.65–4.56 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.79–3.67 (m, 1H), 3.67–3.62 (m, 2H), 3.62–3.55 (m, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.26–1.91 (m, 7H), 1.86–1.73 (m, 2H), 1.73–1.63 (m, 2H), 1.60–1.46 (m, 2H); MS m/z 493.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23

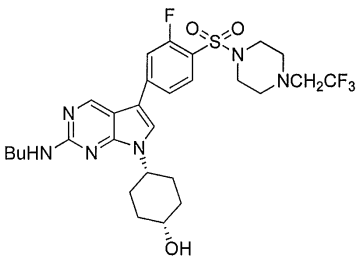
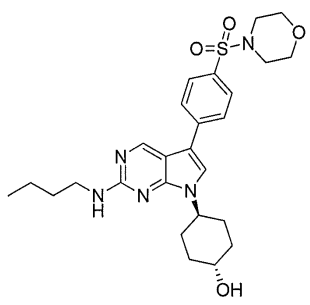
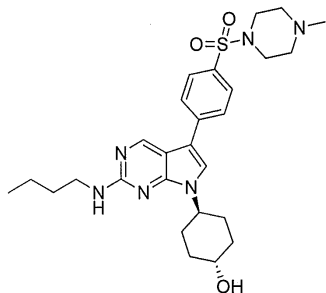


UNC1651A

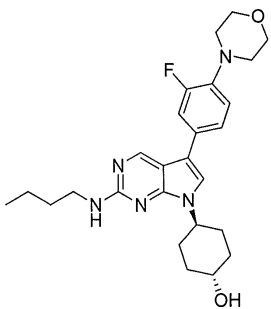
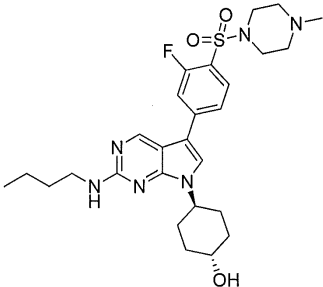
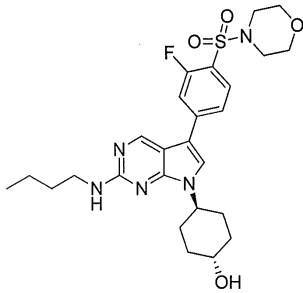
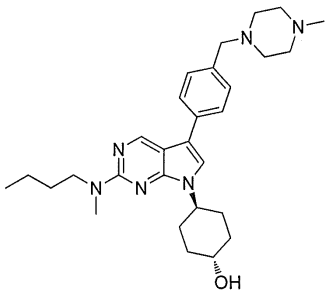
++++

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.76–7.63 (m, J = 10.8 Hz, 2H), 4.68–4.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.80–3.68 (m, 1H), 3.61–3.49 (m, 4H), 3.36 (bs, 4H), 3.09 (bs, 4H), 2.21–1.99 (m, 6H), 1.79–1.67 (m, 2H), 1.59–1.45 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS m/z 613.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0151]

24		UNC1652A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77–7.68 (m, 2H), 4.66 (tt, <i>J</i> = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 4.09 (bs, 1H), 3.57 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.34–3.31 (m, 4H), 3.03–2.92 (m, 4H), 2.42–2.26 (m, 2H), 2.01 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H), 1.91–1.67 (m, 6H), 1.49 (dq, <i>J</i> = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 613.2 [M+H] ⁺ .
25		UNC1666A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.86–3.51 (m, 9H), 3.46–3.35 (m, 1H), 2.27 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.14 (bs, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.41–1.60 (m, 1H), 1.54–1.42 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 514.3 [M+H] ⁺ .
26		UNC1667A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.68–4.56 (m, 1H), 3.95 (bs, 2H), 3.79–3.68 (m, 1H), 3.66–3.50 (m, 4H), 3.30–3.14 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (bs, 2H), 2.21–2.03 (m, 6H), 1.78–1.67 (m, 2H), 1.61–1.43 (m, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 527.3 [M+H] ⁺ .

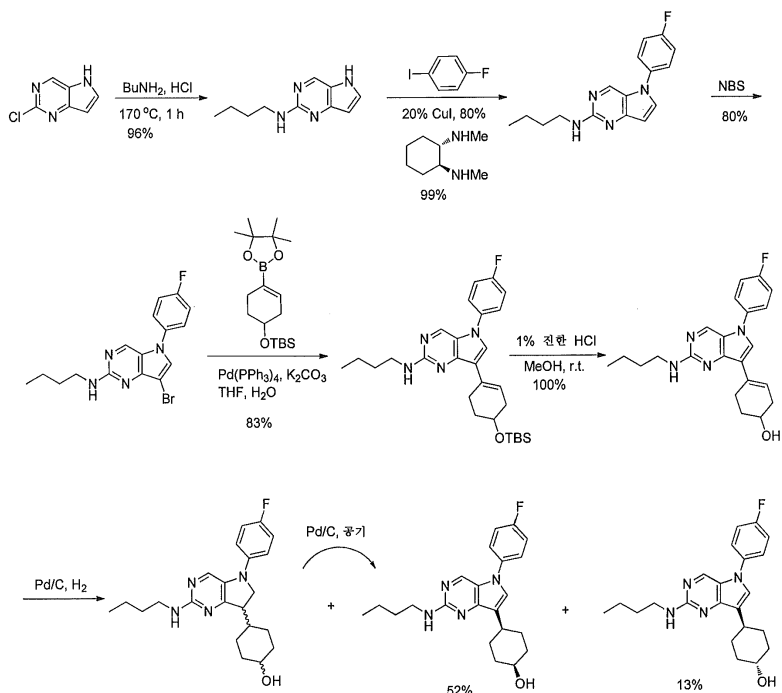
[0152]

27		UNC1668A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 3.94–3.87 (m, 4H), 3.78–3.68 (m, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.27–3.21 (m, 4H), 2.19–2.10 (m, 2H), 2.10–2.02 (m, 4H), 1.77–1.67 (m, 2H), 1.58–1.44 (m, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 468.3 [M+H] ⁺ .
28		UNC1669A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95–7.86 (m, 1H), 7.77–7.68 (m, 2H), 4.67–4.55 (m, 1H), 4.13–3.92 (bs, 2H), 3.78–3.68 (m, 1H), 3.68–3.49 (m, 4H), 3.30–3.19 (bs, 2H), 3.18–3.02 (bs, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.21–2.01 (m, 6H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.60–1.43 (m, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 545.3 [M+H] ⁺ .
29		UNC1670A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.73–7.64 (m, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 3.79–3.67 (m, 5H), 3.56 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.19–3.11 (m, 4H), 2.20–2.01 (m, 6H), 1.78–1.68 (m, 2H), 1.60–1.44 (m, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 532.2 [M+H] ⁺ .
30		UNC2369A	++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 4.53–4.38 (m, 1 H), 4.38 (s, 2H), 3.72–3.56 (m, 8H), 3.50 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.06–1.97 (m, 6H), 1.67–1.63 (m, 3H), 1.42–1.34 (m, 5H), 0.93 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 491.0 [M+H] ⁺ .

실시예 3

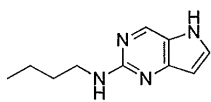
시스- 및 트랜스-(1*r*, 4*r*)-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-*d*]피리미딘-7-일)시클로헥산올

[0157] 일반 절차 C:



[0158]

[0159] N-부틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민



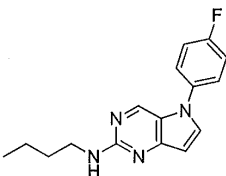
[0160]

[0161] 5mL iPrOH 중 2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (0.62g, 4mmol)의 현탁액에 nBuNH₂ (2.5mL, 25.3mmol) 및 이어서 HCl (2.0mL, 디옥산 중 4.0M, 8mmol)을 첨가했다. 생성된 용액을 마이크로웨이브 조사하 170℃에서 1h 동안 가열했다. 반응을 LC-MS로 모니터링했다. 반응 시간은 필요하다면 언제든지 연장시켜야 한다. 용매의 증발 후, 조 생성물을 최소량의 MeOH로 세척했다. 고체를 수집했다. 그 후, MeOH 여과물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (0.73g, 96%)을 제공했다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.52–1.36 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 191.2 [M+H]⁺.

[0162]

[0163] N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민

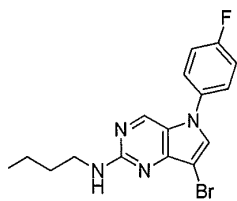


[0164]

[0165] N-부틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (0.73g, 3.85mmol), CuI (0.074g, 0.39mmol) 및 K₃PO₄ (1.63g, 7.7mmol)의 혼합물에 DMF (10mL), 4-플루오로아이오도벤젠 (0.54mL, 4.62mmol) 및 N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (0.24mL, 1.54mmol)을 아르곤 분위기하에서 첨가했다. 혼합물을 110℃에서 16h 동안 가열한 후, 실온에서 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, MeOH로 세척했다. 여과물을 농축시키고, 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (1.079g, 99%)을 제공했다. MS m/z 285.2 [M+H]⁺.

[0166]

[0166] 7-브로모-N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-아민



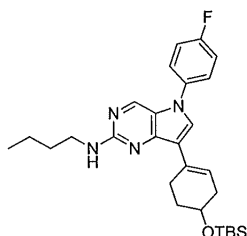
[0167]

[0168] DMF (10mL) 중 N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (1.03g, 3.61mmol)의 용액에 NBS (0.71g, 3.97mmol)를 실온에서 첨가했다. 생성된 용액을 1h 동안 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 생성된 용액을 NaHCO₃의 포화 수용액, H₂O 및 염수로 세척했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (1.05g, 80%)을 제공했다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 2H), 3.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.68–1.54 (m, 2H), 1.49–1.36 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS m/z 363.1 [M+H]⁺.

[0169]

[0170] N-부틸-7-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥스-1-에닐)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-아민



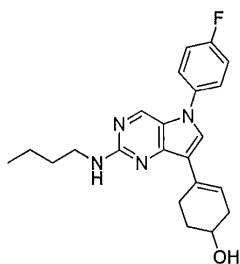
[0171]

[0172] THF (4mL) 및 물 (1mL) 중 7-브로모-N-부틸-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (0.11g, 0.3mmol), tert-부틸디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-에닐옥시)실란 (0.15g, 0.45mmol), 인산칼륨 (0.083g, 0.60mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.035g, 0.03mmol)의 혼합물을 실온에서 1min 동안 교반한 후, 마이크로웨이브 조사하 150℃에서 1h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 물로 세척했다. 수성 층을 EtOAc (3X)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (0.12g, 83%)을 제공했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.41–7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17–7.12 (m, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09–3.95 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 2H), 2.68–2.44 (m, 3H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); MS m/z 495.3 [M+H]⁺.

[0173]

[0174] 4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥스-3-엔올



[0175]

[0176] EtOH (5mL) 중 N-부틸-7-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥스-1-에닐)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (0.12g, 0.25mmol)의 용액에 2 방울의 진한 HCl 용액을 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 실

온에서 16h 동안 교반하고, 농축시켜 그대로 사용되는 목적하는 생성물을 제공했다.

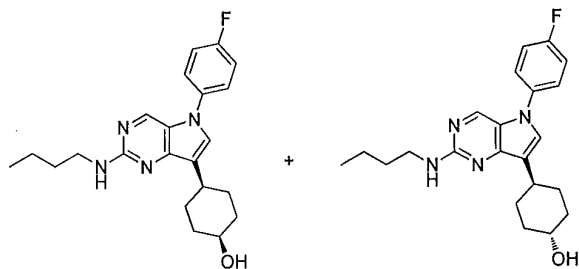
¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.05–3.93 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.63–2.51 (m, 2H), 2.28–2.16 (m, 1H), 2.11–1.99 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 1H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.54–1.40 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 381.2 [M+H]⁺.

[0177]

[0178]

시스- 및 트랜스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을



[0179]

[0180]

5mL MeOH 중 4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산-3-엔올 (0.095g, 0.25mmol) 및 Pd/C (0.01g, 10 중량%)의 혼합물을 H₂ 분위기하에서 3h 동안 교반했다. 셀라이트의 플러그를 통해 여과한 후, 여과물을 농축시키고, 정제용-HPLC로 정제했다. 시스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을을 주요 생성물 (0.040g)로서 수득했다. 트랜스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을을 4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 (0.035g)과 공-용리했다.

[0181]

5mL MeOH 중 트랜스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 및 4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 (0.035g, ~0.091mmol)의 혼합물에 Pd/C (0.004g, 10 중량%)를 첨가했다. 혼합물을 공기하에서 밤새 교반했다. 셀라이트의 플러그를 통해 여과한 후, 여과물을 농축시키고, 이스코로 정제하여 시스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 (0.010g, 3 단계에 걸쳐 13%) 및 트랜스-4-(2-(부틸아미노)-5-(4-플루오로페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 (0.012g + 0.040g, 3 단계에 걸쳐 52%)을 제공했다.

[0182]

시스-이성질체 (UNC1861A):

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.55–7.49 (m, 3H), 7.32–7.25 (m, 2H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.93–1.82 (m, 4H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.49–1.39 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 383.3 [M+H]⁺.

[0183]

[0184]

트랜스-이성질체 (UNC1860A):

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.53–7.47 (m, 3H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.69–3.57 (m, 1H), 3.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (tt, J = 12.4, 3.2 Hz 1H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.11–2.02 (m, 2H), 1.73–1.58 (m, 4H), 1.53–1.39 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 383.3 [M+H]⁺.

[0185]

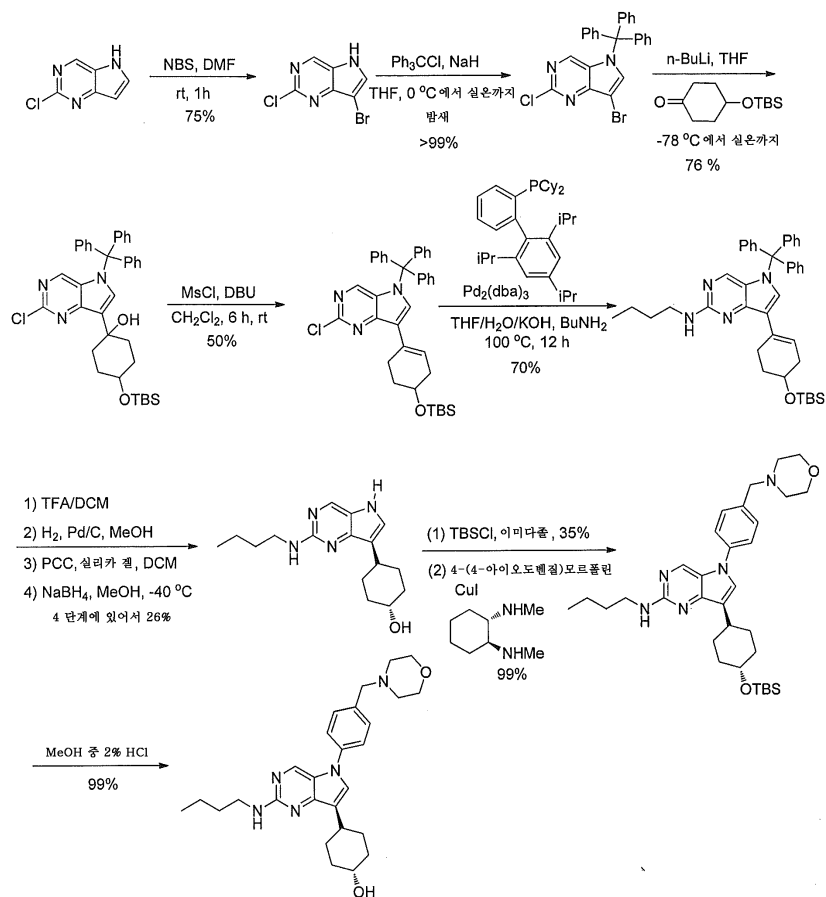
[0186]

실시예 4

[0187]

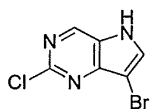
4-(2-(부틸아미노)-5-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을

[0188] 일반 절차 D:



[0189]

[0190] 7-브로모-2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘



[0191]

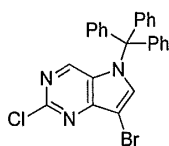
[0192] DMF (10mL) 중 2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (1.54g, 10mmol)의 용액에 실온에서 NBS (2.00g, 11mmol)를 첨가했다. 생성된 용액을 1h 동안 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 생성된 용액을 NaHCO₃의 포화 수용액, H₂O 및 염수로 세척했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (1.75g, 75%)을 제공했다.

[0193]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.60 (s, 1H); MS m/z 234.0 [M+H]⁺.

[0194]

7-브로모-2-클로로-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘



[0195]

[0196] THF (30mL) 중 NaH (300mg, 미네랄 오일 중 60%, 7.5mmol)의 현탁액에 THF (20mL) 중 7-브로모-2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (1.16g, 5.0mmol)의 용액을 0°C에서 적가했다. 20분 후, THF (10mL) 중 TrCl (1.674g, 6mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물

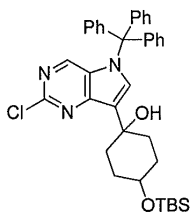
(2.38g, >99%)을 제공했다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37–7.32 (m, 9H), 7.14–7.11 (m, 6H).

[0197]

4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2-클로로-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을

[0198]



[0199]

THF (20mL) 중 7-브로모-2-클로로-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (2.00g, 3.2mmol)의 용액에 헥산 (2.82mL, 7.04mmol) 중 BuLi의 2.5N 용액을 -78°C 에서 첨가했다. 그 후, 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥산 (1.2mL)을 15min 후에 첨가했다. 반응을 -78°C 에서 3시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (1.52g, 76%)을 제공했다.

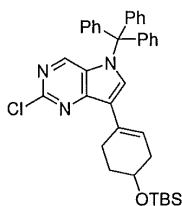
[0200]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 두 이성질체) δ 7.64–7.56 (m, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 9H), 7.16–7.10 (m, 6H), 3.73–3.68 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 1H), 2.42–2.30 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.76–1.62 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

[0201]

7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥스-1-엔-1-일)-2-클로로-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘

[0202]



[0203]

CH_2Cl_2 (20mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2-클로로-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 (1.00g, 1.6mmol)의 용액에 MsCl (275mg, 2.4mmol)을 첨가하고, 이어서 NEt_3 (808mg, 8mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (485mg, 50%)을 제공했다.

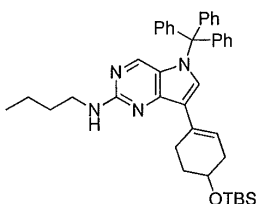
[0204]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25–7.21 (m, 9H), 7.08–7.05 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 2.49–2.43 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H), 2.19–2.13 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.68–1.62 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0205]

N-부틸-7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥스-1-엔-1-일)-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민

[0206]

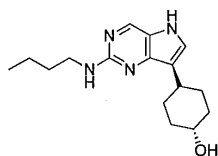


[0207]

[0208] 디옥산 (3.0mL) 중 7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥스-1-엔-1-일)-2-클로로-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (485mg, 0.8mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (73mg, 0.08mmol)를 첨가했다. 용액이 투명해질 때까지 반응 혼합물을 교반했다. 그 후, 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (152mg, 0.32mmol)을 첨가한 후 물 (4.0mL) 및 수산화칼륨 (135mg, 2.4mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기하 환류하에서 12시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응을 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (360mg, 70%)을 제공했다.

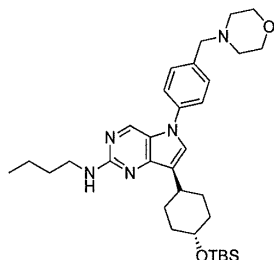
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.30–7.28 (m, 9H), 7.19–7.15 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 3.42–3.37 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 8 Hz, 2H), 2.55–2.47 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 1H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.46–1.37 (m, 2H), 0.89 (t, J = 4 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0209]
[0210] 4-(2-(부틸아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을



[0211]
[0212] CH₂Cl₂ (20mL) 중 N-부틸-7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥스-1-엔-1-일)-5-트리틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (992mg, 1.54mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5.0mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 후 NaHCO₃의 포화 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (6.0mL) 중에 용해시키고, Pd/C (44mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 그 후 수소 분위기하에서 12시간 동안 교반한 후 여과했다. 여과물을 농축시켜 갈색 잔류물을 수득했다. CH₂Cl₂ (10mL) 중 잔류물의 용액에 PCC (665mg, 3.084mmol) 및 실리카 겔 (668mg)의 혼합물을 첨가했다. 30min 후, 반응을 물로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 4-(2-(부틸아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥사논 (MS m/z 287.2 [M+H]⁺)을 제공했다. MeOH (10mL) 중 4-(2-(부틸아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥사논의 용액에 NaBH₄ (67mg, 1.71mmol)를 -40℃에서 천천히 첨가했다. 1h 후 반응을 물로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물을 제공했고 이를 추가적 정제 없이 사용했다. MS m/z 289.2 [M+H]⁺.

[0213] N-부틸-7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-5-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민

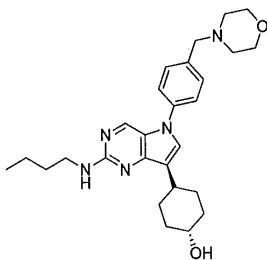


[0214]
[0215] THF (3mL) 중 4-(2-(부틸아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을 (122mg, 0.423mmol) 및 TBSCl (77mg, 0.51mmol)의 용액에 이미다졸 (44mg, 0.636mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 N-부틸-7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (59mg, 0.14653mmol)을 제공했다. MS m/z 403.3 [M+H]⁺.

[0216] NMP (1mL) 중 N-부틸-7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (59mg, 0.14653mmol) 및 4-아이오도벤질 모르폴린 (67mg, 0.22mmol)의 용액에 CuI (3mg, 0.022mmol) 및 N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (2mg, 0.044mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사하 195℃에서 30min 동안 교반했다. 그 후, 반응을 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (85mg, 99%)을 제공했다.

[0217] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1 H), 4.86 (s, 1H), 3.71–3.52 (m, 4H), 3.44–3.38 (m, 4H), 3.32–3.17 (m, 1H), 2.81–2.71 (m, 2H), 2.45–2.33 (m, 4H), 2.15–2.04 (m, 2H), 1.96–1.83 (m, 2H), 1.61–1.29 (m, 8H), 0.94–0.75 (m, 12 H), 0.00 (s, 6H). MS m/z 578.4 [M+H]⁺.

[0218] 4-(2-(부틸아미노)-5-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)시클로헥산을



[0219] MeOH (3.0mL) 중 N-부틸-7-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥실)-5-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민 (84mg, 0.14653mmol)의 용액에 0.15mL의 진한 HCl을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 용매를 제거했다. 잔류물을 이스코로 정제하여 목적하는 생성물 (UNC2221A) (68mg, 99%)을 제공했다.

[0220] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.38 (s, 2 H), 4.01–3.92 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.59–3.52 (m, 2H), 3.48 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.37–3.29 (m, 2H), 3.18–3.11 (m, 1H), 2.78 (tt, J₁ = 12 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 16 Hz, 4H), 1.68–1.57 (m, 4H), 1.43–1.13 (m, 4H), 0.91 (t, J = 8 Hz, 3H). MS m/z 464.3 [M+H]⁺.

[0221]

표 3

적절한 시약을 사용하여 실시예 4에 기재된 절차 (일반 절차 D)에 따라 제조한 화합물을 기재한다.
(주 : Mer IC₅₀: +++++ 는 < 10 nM을 의미하고; +++ 는 10 - 100 nM을 의미하고, ++ 는 100 nM - 1 μM을 의미하고; + 는 1 - 30 μM을 의미하고; - 는 불활성을 의미함)

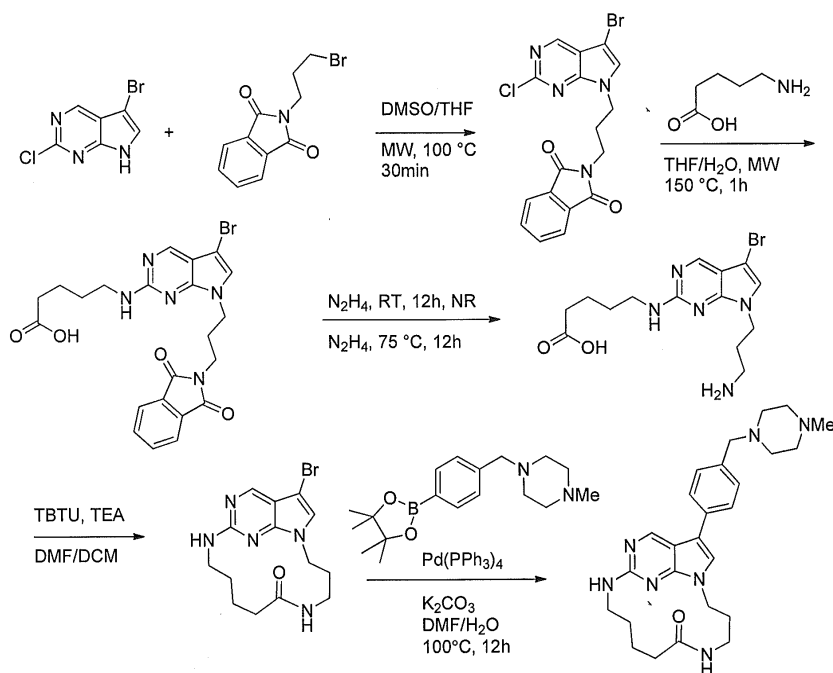
구조	화합물_ID	Mer IC ₅₀	물리적 데이터 MS m/z (M+1) 또는/및 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)
	UNC2421A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74–3.71 (m, 6H), 3.67–3.63 (m, 2H), 3.58–3.54 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.13–2.06 (m, 4H), 1.70–1.67 (m, 4H), 1.47–1.45 (m, 4H), 0.98 (t, J = 8 Hz, 3H); MS m/z 477.0 [M+1] ⁺ .
	UNC2433A	++++	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.38 (s, 2 H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.71–3.68 (m, 2H), 3.63–3.59 (m, 2H), 3.08 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.95–2.87 (m, 1H), 2.20–2.05 (m, 4H), 1.74–1.69 (m, 7H), 1.52–1.50 (m, 5H), 1.04 (t, J = 8 Hz, 3H); MS m/z 512.0 [M+1] ⁺ .

[0222]

[0223] 실시예 5

[0224] 5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 마크로시클릭 유도체

[0225] 일반 절차 E:



[0226]

[0227] 5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 마크로시클릭 유도체

[0228] DMSO 및 THF (8.0mL, 1:3, v/v)의 혼합물 중 5-브로모-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (100mg, 0.43mmol), 2-(3-브로모프로필)이소인돌린-1,3-디온 (173mg, 0.65mmol) 및 K₂CO₃ (119mg, 0.86mmol)의 현탁액을 마이크로웨이브 조사하 100℃에서 30min 동안 가열했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (35mL)로 희석시키고, 물 (3x)로 세척하고, 농축시켜 조 2-(3-(5-브로모-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온을 제공했고 (MS m/z 420.05 [M+H]⁺), 이를 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0229] THF 및 물 (10mL, 3:2, v/v)의 혼합물 중 조 2-(3-(5-브로모-2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온의 용액에 5-아미노펜타노산 (172.3mg, 1.47mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 조사하 150℃에서 1h 동안 가열했다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 에탄올 및 물 (20mL, 3:2, v/v)의 혼합물 중에 용해시킨 후, 히드라진 (1.5mL)을 첨가했다. 그 후, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열했다. 용매를 제거하고 잔류물을 HPLC 상에서 정제하여 5-((7-(3-아미노프로필)-5-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)펜타노산을 투명한 오일로서 제공했다 (MS m/z 371.10 [M+H]⁺).

[0230] DMF/DCM (120mL, 2:3, v/v) 중 상기 투명한 오일의 용액에 TBTU (115mg) 및 트리에틸아민 (2.2mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 제거하고 잔류물 (MS m/z 353.10 [M+H]⁺)을 디옥산 (6.0mL) 중에 용해시키고, 이어서 4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸페닐보론산 피나콜 에스테르 (135mg, 0.43mmol), Pd(PPh₃)₄ (12mg, 0.01mmol), K₂CO₃ (128mg, 0.93mmol) 및 물 (2.0mL)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 조사하 150℃에서 15min 동안 가열하고, 물 (15mL)로 켄칭하고, 에틸아세테이트 (4x)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 HPLC 상에서 정제하여 목적하는 생성물을 TFA 염으로서 제공했다. 상기 염을 메탄올 중 7N NH₃ 용액으로 중화시키고, 이스코 상에서 정제하여 목적하는 생성물 (UNC2434A)을 백색 고체로서 제공했다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.47–3.40 (m, 2H), 3.19–3.13 (m, 2H), 2.57–2.46 (m, 6H), 2.42–2.38 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 2H); MS m/z 462.30 [M+H]⁺.

[0231]

[0232]

상기 내용은 본 발명의 예시이며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명은 하기 특허청구 범위에 의해 정의되며, 특허청구범위의 등가물은 본 발명에 포함된다.