



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월03일

(11) 등록번호 10-2738306

(24) 등록일자 2024년11월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 - (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
 - (21) 출원번호 10-2018-7019798
 - (22) 출원일자(국제) 2016년12월14일
심사청구일자 2021년12월06일
 - (85) 번역문제출일자 2018년07월11일
 - (65) 공개번호 10-2018-0094036
 - (43) 공개일자 2018년08월22일
 - (86) 국제출원번호 PCT/US2016/066575
 - (87) 국제공개번호 WO 2017/106291
국제공개일자 2017년06월22일
 - (30) 우선권주장
62/267,649 2015년12월15일 미국(US)
 - (56) 선행기술조사문헌
JP2008524255 A
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 8 항

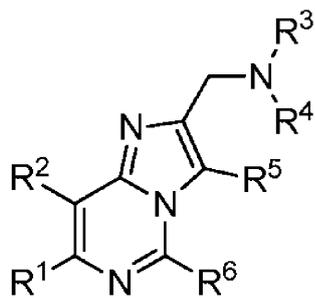
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
슈뢰더, 그레첸 엠.
미국 08638 뉴저지주 유잉 콜린 서클 82
현, 트램 엔.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
페레즈, 하이디 엘.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

(54) 발명의 명칭 CXCR4 수용체 길항제

심사관 : 정현아

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 CXCR4의 길항제인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 제약상 허용되는 염, 조성물, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법, 및 치료적 적응증에 화학식 I의 화합물을 사용하는 방법을 포함한다. (I)



I

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2008511669 A

JP2005511621 A

JP2009524690 A

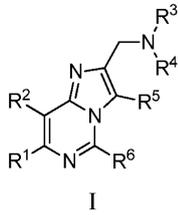
W02007087549 A1

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

R¹은 수소, 시아노, 할로 또는 알콕시이고;

R²는 수소 또는 히드록시알킬이고;

R³은 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;

R⁴는 수소 또는 알킬이고;

R⁵는 수소 또는 히드록시알킬이고;

R⁶은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R⁷)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar¹)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R⁷, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, (R⁷)NCO, (Ar²)아미노카르보닐, 알킬술폰닐, (Ar²)술폰닐 및 Ar²로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환되고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;

R⁷은 (R⁸)(R⁹)N이거나;

또는 R⁷은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 옥타히드로피롤로피라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;

R⁸은 수소 또는 알킬이고;

R⁹는 수소 또는 알킬이고;

Ar¹은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시 및 페녹시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;

Ar²는 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 수소이고; R²는 수소이고; R³은 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐이고;

R⁴는 알킬이고; R⁵는 수소이고; R⁶은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R⁷)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar¹)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R⁷, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, (Ar²)아미노카르보닐, 알킬술포닐 및 (Ar²)술포닐 및 Ar²로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환되고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R⁷은 (R⁸)(R⁹)N이거나, 또는 R⁷은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R⁸은 수소 또는 알킬이고; R⁹는 수소 또는 알킬이고; Ar¹은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 (R⁸)(R⁹)N으로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고; Ar²는 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹은 수소이고; R²는 수소이고; R³은 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐이고; R⁴는 알킬이고; R⁵는 수소이고; R⁶은 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R⁷)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar¹)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R⁷, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, (Ar²)아미노카르보닐, 알킬술포닐 및 (Ar²)술포닐 및 Ar²로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환된 피페라지닐이고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R⁷은 (R⁸)(R⁹)N이거나, 또는 R⁷은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R⁸은 수소 또는 알킬이고; R⁹는 수소 또는 알킬이고; Ar¹은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 R⁷로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고; Ar²는 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

- tert-부틸 4-(2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트;
- 5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드;
- (S)-tert-부틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트;
- (S)-N-메틸-N-((5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올;
- (S)-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올;
- (S)-N-메틸-N-((5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

- (S)-N-메틸-N-((5-모르폴리노이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-1-(4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-일)에탄올;
- (S)-2-(4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-일)에탄올;
- (S)-N-((5-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-메틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트;
- (S)-N-에틸-4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복사미드;
- (S)-N-메틸-N-((5-(4-(메틸술폰일)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-((5-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-((5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(3-메틸부틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(프로판-2-일)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (8S)-N-({5-[4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(2-메틸프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-({5-[4-(시클로헥실피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- 4-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노)메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}메틸)페놀;
- (S)-N-[(5-(4-[(3-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(티오펜-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-[(5-(4-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;
- (S)-N-({5-[4-(시클로부틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(시클로헥틸메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(옥솔란-3-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(2,2-디메틸프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3-페닐프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(에틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(벤질피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(2,2-디페닐에틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(프로판-2-술포닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-3-술포닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(3-클로로벤젠술포닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-N-페닐피페라진-1-카르복사미드;

4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복사미드;

4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-N-(피리딘-3-일)피페라진-1-카르복사미드;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(2-페닐프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-[(5-[4-[(4-페닐페닐)메틸]피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

에틸 2-{4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}아세트레이트;

(S)-N-({5-[4-(1H-이미다졸-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

2-{4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}아세트산;

(S)-N-메틸-N-[(5-[4-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-

5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(푸란-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(3-페녹시페닐)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(옥솔란-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

2-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노)메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일}피페라진-1-일}메틸)페놀;

(8S)-N-{{5-[4-({4-(디메틸아미노)페닐}메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸}-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

4-(2-{4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노)메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일}피페라진-1-일}에틸)페놀;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(티오펜-2-술폰닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-({5-[4-(벤젠술폰닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-{{5-[4-({4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸}-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3-페닐부틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

3-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노)메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일}피페라진-1-일}메틸)벤조니트릴;

(S)-N-메틸-N-({5-[4-(1,3-티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

N-(3-클로로페닐)-4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노)메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-카르복스아미드;

3-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노)메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일}피페라진-1-일}메틸)페놀;

(S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-아민; 및

(S)-(2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

(S)-N-((7-클로로-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-((5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(3-아미노피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-((5-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

((S)-1-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올;

(8S)-N-메틸-N-((5-(3-페닐피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-((5-(3-페닐피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-((5-(5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-((5-(5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-((5-(5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-((5-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

((R)-4-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올;

((S)-4-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올;

(S)-N-((5-((7S,8aS)-7-플루오로헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-((5-(옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-

5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-((5-(헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-메틸-N-((5-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

((R)-1-메틸-4-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올;

((S)-1-메틸-4-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올;

(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-((7-메톡시-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-N-((7-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민;

(S)-(7-메톡시-2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-8-일)메탄올; 및

(S)-2-(((4-아미노부틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 삼중-음성 유방암, 난소암, 결장직장암, 전립선암, 흑색종, 췌장암, 다발성 골수종, T-급성 림프모구성 백혈병 또는 AML인 제약 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2015년 12월 15일에 출원되었으며 그 전문이 참조로 포함된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/267,649를 우선권 주장한다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 CXCR4의 활성을 조정하는 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 본 발명의 화합물을 이용하여 증식성 장애 및 조절이상 아폽토시스의 장애, 예컨대 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

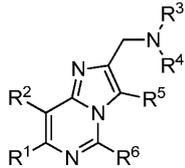
배경 기술

- [0005] 케모카인은 세포 트래킹 및 혈관신생을 조정하고, 또한 종양 미세환경에서 중요한 역할을 하는 약 50개의 소형 단백질의 패밀리아 (Vicari et al., 2002, Cytokine Growth Factor Rev, 13:143-154). 그의 구조에 따라, 케모카인은 C-C 케모카인 (시스테인-시스테인 모티프 함유) 또는 C-X-C 케모카인 (시스테인-X-시스테인 모티프 함유)으로 분류된다. 따라서, 이러한 케모카인에 결합하는 수용체는 각각 CCR 패밀리아 또는 CXCR 패밀리아의 구성원으로 분류된다. CXCR 패밀리아의 한 구성원은 림프구 상에서 우세하게 발현되고 화학주성을 활성화시키는 7개 막횡단 G-단백질 커플링된 수용체인 CXCR4이다. CXCR4는 케모카인 CXCL12 (SDF-1)에 결합한다.
- [0006] CXCR4는 배아발생, 항상성 및 염증에서 역할을 한다. CXCR4 또는 SDF-1이 결핍되도록 조작된 마우스를 사용한 연구는 CXCR4/SDF-1 경로를 기관 혈관화, 뿐만 아니라 면역계 및 조혈계에 연루시킨다 (Tachibana et al., 1998, Nature, 393:591-594). 더욱이, CXCR4는 T 림프항성 HIV-1 단리물에 대한 보조수용체로서 기능하는 것으로 밝혀졌다 (Feng et al., 1996, Science, 272:872-877). CXCR4는 또한 매우 다양한 암 세포 유형 상에서 발현되는 것으로 밝혀졌다. 추가적으로, CXCR4/SDF-1 경로는 많은 상이한 신생물에서 전이 과정을 자극하는 데 수반되는 것으로 밝혀졌다 (Murphy, 2001, N Eng. J Med, 345:833-835). 예를 들어, CXCR4 및 SDF-1은 원발성 종양 부위와 전이 부위 사이에 화학주성 구배를 생성함으로써 기관-특이적 전이를 매개하는 것으로 밝혀졌다 (Muller et al., 2001, Nature, 410:50-56; Murakami et al., 2002, Cancer Res, 62:7328-7334; Hanahan et al., 2003, Cancer Res, 63:3005-3008).

[0007] CXCL12가 면역억제적일 수 있고, 종양을 둘러싼 기질을 지원하여 그렇지 않은 경우 종양 세포 사멸을 일으킬 면역 메커니즘으로부터 이를 보호할 수 있음을 시사하는 증거가 제시되었다 (Feig et al., 2013, Proc Natl Acad Sci, 110:20212-20217; Domanska et al., 2013, Eur J Cancer, 49:219-30; Duda et al., 2011, Clin Cancer Res, 17:2074-80; Burger et al., 2006, Blood, 107:1761-7). 많은 전이성 종양의 불응성 성질은 활성화된 림프구가 종양 부위에 접근하지 못하게 하는, 종양을 둘러싼 면역억제 환경으로부터 유발될 수 있다. 따라서, CXCR4 차단을 통한 기질 미세환경의 파괴가 면역-표적화된 요법에 대한 종양의 감수성을 증가시키고 종양 부위에 대한 면역 세포의 침투를 허용할 수 있는지 결정하는 것이 관심 대상이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이며,



- [0009] I
- [0010] 여기서:
- [0011] R¹은 수소, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시 및 할로알콕시이고;
- [0012] R²는 수소, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시 및 할로알콕시이고;
- [0013] R³은 테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로피라노피리디닐, 테트라히드로신놀리닐, 테트라히드로퀴나졸리닐 또는 테트라히드로퀴놀살리리닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0014] R⁴는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R⁷)알킬, ((R⁷)시클로알킬)알킬, (((R⁷)알킬)시클로알킬)알킬, (R⁷)시클로알킬 또는 ((R⁷)알킬)시클로알킬이고;
- [0015] R⁵는 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, (R⁷)알킬, ((R⁷)시클로알킬)알킬, (((R⁷)알킬)시클로알킬)알킬, (R⁷)시클로알킬 또는 ((R⁷)알킬)시클로알킬이고;
- [0016] R⁶은 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, (R⁷)알킬, ((R⁷)시클로알킬)알킬, (((R⁷)알킬)시클로알킬)알킬, (R⁷)시클로알킬 또는 ((R⁷)알킬)시클로알킬이거나;
- [0017] 또는 R⁶은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 디아자비시클로헵타닐, 옥타히드로피롤로피롤릴, 옥타히드로피롤로피라지닐, 옥타히드로피롤로피리디닐, 옥타히드로피리도피라지닐, 옥타히드로피라지노옥사지닐 또는 테트라히드로트리아졸로피라지닐이고, 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R⁷)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar¹)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R⁷, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, (R⁷)NCO, (Ar²)아미노카르보닐, 알킬술포닐, (Ar²)술포닐 및 Ar²로부터 선택되는 0-4개의 치환기로 치환되고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;
- [0018] R⁷은 (R⁸)(R⁹)N이거나;
- [0019] 또는 R⁷은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 옥타히드로피롤로피라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;
- [0020] R⁸은 수소 또는 알킬이고;

- [0021] R^9 는 수소 또는 알킬이고;
- [0022] Ar^1 은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 R^7 로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0023] Ar^2 는 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 측면은
- [0025] R^1 이 수소, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시 및 할로알콕시이고;
- [0026] R^2 가 수소, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시 및 할로알콕시이고;
- [0027] R^3 이 테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로피라노피리디닐, 테트라히드로신놀리닐, 테트라히드로퀴나졸리닐 또는 테트라히드로퀴놀살리닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0028] R^4 가 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R^7)알킬, ((R^7)시클로알킬)알킬, (((R^7)알킬)시클로알킬)알킬, (R^7)시클로알킬 또는 ((R^7)알킬)시클로알킬이고;
- [0029] R^5 가 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, (R^7)알킬, ((R^7)시클로알킬)알킬, (((R^7)알킬)시클로알킬)알킬, (R^7)시클로알킬 또는 ((R^7)알킬)시클로알킬이고;
- [0030] R^6 이 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, (R^7)알킬, ((R^7)시클로알킬)알킬, (((R^7)알킬)시클로알킬)알킬, (R^7)시클로알킬 또는 ((R^7)알킬)시클로알킬이거나;
- [0031] 또는 R^6 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 옥타히드로피롤로피라지닐 또는 옥타히드로피리도피라지닐이고, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R^7)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar^1)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R^7 , 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, R^7CO , (Ar^2)아미노카르보닐, 알킬술포닐 및 (Ar^2)술포닐로부터 선택되는 0-4개의 치환기로 치환되고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;
- [0032] R^7 이 (R^8)(R^9)N이거나;
- [0033] 또는 R^7 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 옥타히드로피롤로피라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;
- [0034] R^8 이 수소 또는 알킬이고;
- [0035] R^9 가 수소 또는 알킬이고;
- [0036] Ar^1 이 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 R^7 로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0037] Ar^2 가 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 것인

- [0038] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0039] 본 발명의 또 다른 측면은
- [0040] R^1 이 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;
- [0041] R^2 가 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;
- [0042] R^3 이 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0043] R^4 가 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 (R^7)알킬이고;
- [0044] R^5 가 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;
- [0045] R^6 이 수소, 알킬, 알콕시 또는 알킬티오이거나;
- [0046] 또는 R^6 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R^7)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar^1)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R^7 , 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, (Ar^2)아미노카르보닐, 알킬술포닐, (Ar^2)술포닐 및 Ar^2 로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환되고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;
- [0047] R^7 이 (R^8)(R^9)N이거나;
- [0048] 또는 R^7 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고;
- [0049] R^8 이 수소 또는 알킬이고;
- [0050] R^9 가 수소 또는 알킬이고;
- [0051] Ar^1 이 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 (R^8)(R^9)N으로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0052] Ar^2 가 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 것인
- [0053] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1 이 수소이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐이고; R^4 가 알킬이고; R^5 가 수소이고; R^6 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R^7)알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar^1)알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R^7 , 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, (Ar^2)아미노카르보닐, 알킬술포닐, (Ar^2)술포닐 및 Ar^2 로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환되고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R^7 이 (R^8)(R^9)N이거나, 또는 R^7 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R^8 이 수소 또는 알킬이고; R^9 가 수소 또는 알킬이고; Ar^1 이 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티

아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 $(R^8)(R^9)N$ 으로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고; R^2 가 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1 이 수소이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐이고; R^4 가 알킬이고; R^5 가 수소이고; R^6 이 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R^7) 알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar^1) 알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R^7 , 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, (Ar^2) 아미노카르보닐, 알킬술폰닐, (Ar^2) 술폰닐 및 Ar^2 로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환된 피페라지닐이고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R^7 이 $(R^8)(R^9)N$ 이거나, 또는 R^7 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모피페라지닐이고, 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되고; R^8 이 수소 또는 알킬이고; R^9 가 수소 또는 알킬이고; Ar^1 이 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 비페닐이고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 페녹시 및 $(R^8)(R^9)N$ 으로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고; Ar^2 가 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0056] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3 이 테트라히드로퀴놀리닐 또는 디히드로피라노피리디닐인 화학식 I의 화합물이다.

[0057] 본 발명의 또 다른 측면은 R^6 이 알콕시 또는 알킬티오인 화학식 I의 화합물이다.

[0058] 본 발명의 또 다른 측면은 R^6 이 할로, 알킬, (시클로알킬)알킬, (테트라히드로피라닐)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, (R^7) 알킬, 카르복시알킬, (알콕시카르보닐)알킬, (Ar^1) 알킬, 디페닐알킬, 시클로알킬, R^7 , 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, (Ar^2) 아미노카르보닐, 알킬술폰닐, (Ar^2) 술폰닐 및 Ar^2 로부터 선택되는 0-1개의 치환기로 치환된 피페라지닐이고, 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0059] 화학식 I의 화합물에 대해, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, Ar^1$ 및 Ar^2 를 포함한 임의의 경우의 가변 치환기의 범주는 임의의 다른 경우의 가변 치환기의 범주와 독립적으로 사용될 수 있다. 그에 따라, 본 발명은 상이한 측면의 조합을 포함한다.

[0060] 달리 명시되지 않는 한, 이들 용어는 하기 의미를 갖는다. "알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "알키닐"은 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소로 구성된 모노시클릭 고리계를 의미한다. 탄화수소 모이어티를 갖는 용어 (예를 들어, 알콕시)는 1 내지 6개의 탄소로 구성된 탄화수소 부분에 대한 직쇄형 및 분지형 이성질체를 포함한다. "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 모노할로에서부터 퍼할로까지의 모든 할로겐화 이성질체를 포함한다. "아릴"은 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리계를 의미하며, 여기서 고리 중 하나 또는 둘 다는 방향족이다. 아릴 기의 대표적인 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라히드로나프틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 모노시클릭 또는 8 내지 11원 비시클릭 방향족 고리계를 의미한다. 결합 부착 위치가 명시되지 않은 경우, 결합은 관련 기술분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 임의의 적절한 위치에서 부착될 수 있다. 치환기 및 결합 패턴의 조합은 관련 기술분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이 오직 안정한 화합물을 생성하는 것이다. 괄호 및 다중괄호 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 결합 관계를 명확하게 하

는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 예컨대 ((R)알킬)은 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

- [0061] 본 발명은 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다. 제약상 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않고, 그에 따라 약리학적 등가물로서 기능하는 것이다. 이들 염은 상업적으로 입수가 가능한 시약을 사용하여 통상의 유기 기술에 따라 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 메실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연을 포함한다.
- [0062] 본 발명의 화합물 중 일부는 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함하여, 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함한다. 입체이성질체를 제조 및 분리하는 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 본 발명은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 본 발명은 회전장애이성질체 및 회전 이성질체를 포함한다.
- [0063] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 과정에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는 데 있어서의 표준물 및 시약으로서, 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다.
- [0064] 제약 조성물 및 사용 방법
- [0065] 본 발명의 화합물은 CXCR4의 길항제이다. 따라서, 본 발명의 다른 측면은 CXCR4와 연관된 치료적 상태를 치료하기 위한 제약 조성물 및 방법이다.
- [0066] "제약상 허용되는"은 관련 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이, 타당한 의학적 판단의 범주 내에 있는 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0067] "치료상 유효한"은 관련 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이, 의미있는 환자 이익을 제공하는 데 요구되는 작용제의 양을 의미한다.
- [0068] "환자"는 관련 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이, 요법에 적합한 동물을 의미한다.
- [0069] 본 발명의 또 다른 측면은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 제제화된 화학식 I의 화합물 중 1종 이상의 치료 유효량을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 하기에 상세하게 기재된 바와 같이, 본 발명의 제약 조성물은 하기에 적합화된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특수하게 제제화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어 드렌치 (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 협축, 설하 및 전신 흡수에 표적화된 것들, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속 방출 제제로서 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막의 주사에 의한 것; (3) 국소 적용, 예를 들어 크림, 연고, 또는 제어 방출 패치 또는 피부에 적용되는 스프레이로서; (4) 질내로 또는 직장내로, 예를 들어 페사리, 크림 또는 발포체로서; (5) 설하로; (6) 안구로; (7) 경피로; 또는 (8) 비강으로.
- [0070] "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 데 수반되는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 활석 마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 지칭한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 관점에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화

트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 (22) 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질을 포함한다.

[0071] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼프제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0072] 제약상 허용되는 항산화제의 예는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드록로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0073] 다른 부형제는 시클로텍스트린, 셀룰로스, 리포솜, 미셀 형성제, 예를 들어, 담즙산 및 중합체 담체, 예를 들어, 폴리에스테르 및 폴리무수물을 포함한다.

[0074] 조성물은 경구, 비강, 국소 (협착 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 환자 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중, 이 양은 활성 성분의 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0075] 경구 투여를 위한 조성물은 캡슐, 카세트, 환제, 정제, 로렌지 (향미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸 (불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 및/또는 구강 세정제 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0076] 고체 투여 형태 경구 투여 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립, 트로키 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 하기: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 합습제, 예컨대 글리세롤; (4) 봉해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이이트 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물 및 계면활성제, 예컨대 폴록사머 및 소듐 라우릴 술페이트; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜, 글리세롤 모노스테아레이트 및 비-이온성 계면활성제; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 스테아르산아연, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 및 그의 혼합물; (10) 착색제; 및 (11) 제어 방출 작용제 예컨대 크로스포비돈 또는 에틸 셀룰로스 중 임의의 것과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 부형제 예컨대 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질 외피 젤라틴 캡슐에서의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0077] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 표면 활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

- [0078] 고체 투여 형태는 임의로 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 스코어링 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어, 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로구체를 사용하여, 그 안의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이들은 급속 방출을 위해 제제화, 예를 들어 동결-건조될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)을 단독으로, 또는 우선적으로, 위장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우에, 상기 기재된 부형제 중 1종 이상을 갖는 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.
- [0079] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0080] 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 펄프제 및 보존제를 포함할 수 있다.
- [0081] 활성 화합물에 더하여, 현탁액은 예를 들어 예특실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 및 그의 혼합물로서의 현탁화제를 함유할 수 있다.
- [0082] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 1종 이상의 본 발명의 화합물을 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 실온에서 고체이지만 체온에서는 액체이며, 따라서 직장 또는 질강에서 용융되고 활성 화합물을 방출할 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0083] 질 투여에 적합한 조성물은 또한 적절한 것으로 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제를 포함한다.
- [0084] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0085] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 발명의 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0086] 분말 및 스프레이는, 본 발명의 화합물에 더하여, 부형제 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 습 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로히드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0087] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제가 또한 피부를 가로질러 화합물의 유동을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 유동 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0088] 안과용 제제, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다.
- [0089] 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수용액 또는 비-수용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말을 포함할 수 있으며, 이는 당, 알콜, 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이게 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비-수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합

물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

- [0090] 이들 조성물은 또한 아주반트 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 대상 화합물에 대한 미생물의 작용의 방식은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한, 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능한 제약 형태의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 발생할 수 있다.
- [0091] 일부 경우에, 약물의 효과를 지속시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0092] 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능한 제제는 또한 약물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 포획시킴으로써 제조된다.
- [0093] 본 발명의 화합물이 인간 및 동물에게 제약으로서 투여되는 경우에, 이들은 그 자체로서 또는 예를 들어 제약상 허용되는 담체와 조합된 0.1 내지 99% (보다 바람직하게는, 10 내지 30%)의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0094] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [0095] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 양의 활성 성분이 수득되도록 달라질 수 있다.
- [0096] 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 발명의 특정한 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0097] 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을, 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 출발하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0098] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은 1일에 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위를 일 것이다.
- [0099] 원하는 경우에, 활성 화합물의 유효 1일 용량은 하루 전반에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과 하위-용량으로서, 임의로 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 측면에서, 투여는 1일에 1회 투여이다.
- [0100] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 활성 성분의 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 따라서, 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과 투여될 수 있다. 바람직한 단위 투여량 조성물은 활성 성분의 상기 본원에 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량 (1일 1회 초과 투여를 위함), 또는 그의 적절한 분획을 함유하

는 것이다.

- [0101] 본 발명의 화합물은 그 자체로, 또는 다른 치료제 또는 방사선 요법과 조합으로 또는 공-투여로 특정 유형의 암의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, 화합물은 방사선 요법, 또는 세포증식억제성 또는 항신생물성 활성을 갖는 제2 치료제와 공-투여된다. 적합한 세포증식억제성 화학요법 화합물은 (i) 항대사물; (ii) DNA-단편화제, (iii) DNA-가교제, (iv) 삽입제, (v) 단백질 합성 억제제, (vi) 토포이소머라제 I 독소, 예컨대 캄프토테신 또는 토포테칸; (vii) 토포이소머라제 II 독소, (viii) 미세관-지정 작용제, (ix) 키나제 억제제, (x) 기타 임상시험용 작용제, (xi) 호르몬 및 (xii) 호르몬 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물은 상기 12개 부류에 속하는 임의의 알려져 있는 작용제뿐만 아니라 현재 개발 중인 임의의 미래 작용제와의 조합에 유용할 수 있는 것으로 고려된다. 특히, 본 발명의 화합물은 현행 표준 관리뿐만 아니라 예견가능한 미래에 걸쳐 발전되는 임의의 것과의 조합에 유용할 수 있는 것으로 고려된다. 구체적 투여량 및 투여 요법은 의사의 발전하는 지식 및 관련 기술분야의 일반적 기술에 기초할 것이다.
- [0102] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 면역-항암제와 공-제제화될 수 있다. 면역-항암제는 예를 들어 소분자 약물, 항체, 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-항암제의 예는 암 백신, 항체 및 시토카인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 또는 인간 항체이다.
- [0103] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다 (종종 면역 체크포인트 조절제로 지칭됨).
- [0104] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합된 리간드의 하나의 중요한 패밀리는 B7 패밀리아며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리아며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림포톡신 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림포톡신 α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY 및 NGFR을 포함한다.
- [0105] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, 및 다른 면역억제 시토카인) 또는 면역 반응을 자극하기 위해 T 세포 활성화를 자극하는 시토카인이다.
- [0106] 본 발명의 또 다른 측면에서, T 세포 반응은 본 발명의 화합물, 및 (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 및 TIM-4, 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 효능제 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.
- [0107] 암의 치료를 위해 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리렐 루맵과 조합될 수 있다.
- [0108] 조합 요법을 위한 또 다른 작용제는 CSF-1R 길항제, 예컨대 RG7155를 포함한 CSF-1R 길항제 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.
- [0109] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 양성 공동-자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통해 신호전달을 감소시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맵)를 사용하여 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는

염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.

- [0110] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는 예를 들어, 예르보이(YERVOY) (이필리무맙) 또는 트레벨리무맙을 포함한다.
- [0111] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는 예를 들어, 오피디보(OPDIVO) (니볼루맙), 키트루다(KEYTRUDA) (펄브롤리주맙) 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)을 포함한다. 면역-항암제는 또한 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.
- [0112] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는 예를 들어, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 두르발루맙 (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) 및 MSB0010718C (WO2013/79174)를 포함한다.
- [0113] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG-3 항체는 예를 들어, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.
- [0114] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는 예를 들어, 우렐루맙 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.
- [0115] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는 예를 들어, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.
- [0116] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는 예를 들어, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드 또는 NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)를 포함한다.
- [0117] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 TGF- β 길항제이다. 적합한 TGF- β 길항제는 예를 들어, 갈루니스테립 (WO2004/048382, WO2007/018818) 또는 tew-7197 (WO2012/002680)을 포함한다.
- [0118] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.
- [0119] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는 예를 들어, RG-7888 (WO06/029879)을 포함한다.
- [0120] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-항암제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는 예를 들어, 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.
- [0121] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는 예를 들어, 바를리루맙을 포함한다.
- [0122] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 MGA271 (B7H3에 대함) (WO11/109400)이다.
- [0123] 본 발명의 또 다른 측면은 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방 방법이며, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1종 이상의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 또 다른 본 발명의 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암 유형의 예는 신경모세포종, 장 암종 예컨대 직장암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비-폴립증 결장직장암, 식도 암종, 구순 암종, 후두 암종, 하인두 암종, 설 암종, 타액선 암종, 위 암종, 선암종, 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 신암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 용모막 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 고환 암종, 유방 암종, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만

성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 간세포성 암종, 담낭 암종, 기관지 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 다발성 골수종, 기저세포암종, 기형종, 망막모세포종, 맥락막 흑색종, 정상피종, 횡문근육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유잉 육종 및 형질세포종을 포함한다.

- [0124] 종양에서 발견된 아폽토시스 결함에 더하여, 아폽토시스 저항성으로 인한 면역계의 자기-반응성 세포를 제거하는 능력에서의 결함이 자가면역 질환의 발병기전에서 주요 역할을 하는 것으로 여겨진다. 자가면역 질환은 면역계의 세포가 그 자체의 기관 및 분자에 대한 항체를 생성하거나 조직을 직접 공격하여 분자의 파괴를 일으키는 것을 특징으로 한다. 이들 자기-반응성 세포가 아폽토시스를 겪지 않는 것은 질환의 발현으로 이어진다. 아폽토시스 조절에서의 결함은 자가면역 질환 예컨대 전신 홍반성 루푸스 또는 류마티스 관절염에서 확인되었다.
- [0125] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물이 1종 이상의 면역-항암제와 함께 투여되는 치료 방법이다. 본원에 사용된 면역-항암제 (또한 암 면역요법으로도 알려짐)는 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 상향-조절하는 데 효과적이다. 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물을 종양 성장을 억제하는 데 상승작용적 효과를 갖는 면역-항암제와 함께 투여하는 것이다.
- [0126] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제와 공동으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.
- [0127] 면역-항암제는 예를 들어, 소분자 약물, 항체, 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-항암제의 예는 암 백신, 항체 및 시토카인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 또는 인간 항체이다.
- [0128] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다 (중중 면역 체크포인트 조절제로 지칭됨).
- [0129] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리를 구성한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합된 리간드의 하나의 중요한 패밀리는 B7 패밀리에, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리를 구성한다. 결합하는 분자의 TNF 패밀리에, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림포톡신 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림포톡신 α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY 및 NGFR을 포함한다.
- [0130] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, 및 다른 면역억제 시토카인) 또는 면역 반응을 자극하기 위해 T 세포 활성화를 자극하는 시토카인이다.
- [0131] 한 측면에서, T 세포 반응은 본 발명의 화합물, 및 (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈락틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈락틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 및 TIM-4, 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 효능제 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.
- [0132] 암의 치료를 위해 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리틸 루맙과 조합될 수 있다.
- [0133] 조합 요법을 위한 또 다른 작용제는 CSF-1R 길항제, 예컨대 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.

- [0134] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 양성 공동-자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통해 신호전달을 감소시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맵)를 사용하여 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.
- [0135] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는 예를 들어, 예르보이 (이필리무맵) 또는 트레멜리무맵을 포함한다.
- [0136] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는 예를 들어, 오피디보 (니볼루맵), 키트루다 (렘브롤리주맵) 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)을 포함한다. 면역-항암제는 피딜리주맵 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포의 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.
- [0137] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는 예를 들어, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 두르발루맵 (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) 및 MSB0010718C (WO2013/79174)를 포함한다.
- [0138] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG-3 항체는 예를 들어, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.
- [0139] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는 예를 들어, 우렐루맵 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.
- [0140] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는 예를 들어, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.
- [0141] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는 예를 들어, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드 또는 NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)를 포함한다.
- [0142] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 TGF- β 길항제이다. 적합한 TGF- β 길항제는 예를 들어, 갈루니스테립 (WO2004/048382, WO2007/018818) 또는 tew-7197 (WO2012/002680)을 포함한다.
- [0143] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.
- [0144] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는 예를 들어, RG-7888 (WO06/029879)을 포함한다.
- [0145] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-항암제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는 예를 들어, 루카투무맵 또는 다세투주맵을 포함한다.
- [0146] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는 예를 들어, 바를리루맵을 포함한다.
- [0147] 본 발명의 또 다른 측면에서, 면역-항암제는 MGA271 (B7H3에 대함) (WO11/109400)이다.
- [0148] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉, 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시 방식으로 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 투여 형태를 다중으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직

접 흡수를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제는 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제는 경구로 투여될 수 있거나, 또는 모든 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료제의 조합 및 비-약물 치료의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수일 또는 심지어 수주만큼 일시적으로 제거된 경우에도 여전히 달성된다.

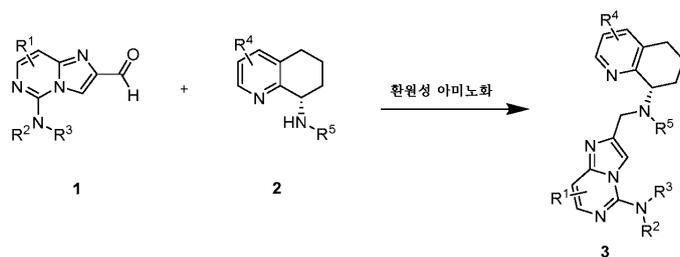
[0149] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

[0150] 합성 방법

[0151] 본 발명의 화합물은 특히 본원에 제공된 기재를 고려하여, 화학 기술분야에 널리 공지된 것들과 유사한 과정을 포함하는 합성 경로에 의해 제조될 수 있다. 예시적 목적을 위해, 하기 반응식 1-8은 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 주요 중간체를 제조하는 일반적 방법을 보여준다. 개별 반응 단계의 보다 상세한 설명에 대해서는, 하기 실시예 섹션을 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 다른 합성 경로가 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 구체적 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고 하기에 논의되지만, 다양한 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 다른 출발 물질 및 시약으로 용이하게 대체될 수 있다. 또한, 하기 방법에 의해 제조된 화합물 중 다수는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 화학을 사용하여 본 개시내용을 고려하여 추가로 변형될 수 있다. 합성 반응식에 제시된 구조 넘버링 및 가변기 넘버링은 청구 범위 또는 본 명세서의 나머지에서의 구조 또는 가변기 넘버링과 별개이고, 이와 혼동되어서는 안된다. 반응식에서의 가변기는 오직 본 발명의 화합물 중 일부를 제조하는 방법을 예시하는 것으로 의도된다.

[0152] 화합물 3은 반응식 1에 제시된 바와 같은 환원성 아미노화에 의한 단편 1 및 2의 커플링에 의해 제조될 수 있다. 환원제 예컨대 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 존재 하의 알데히드 1과 아민 2의 반응은 3을 제공한다. 이러한 반응은 산, 예컨대 아세트산의 존재 또는 부재 하에 실행될 수 있다.

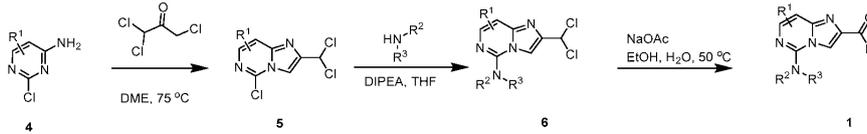
[0153] 반응식 1



[0154]

[0155] 알데히드 중간체 1은 반응식 2에 제시된 바와 같은 상업적으로 입수가능한 피리미딘 4로부터 출발하여 그 자체로 제조될 수 있다. 1,1,3-트리클로로아세톤을 사용한 처리 시에, 피리미딘 4는 이미다조피리미딘 5로 전환될 수 있으며, 이는 이어서 다양한 친핵체 예컨대 1급 및 2급 아민으로 처리되어 디클로라이드 중간체 6을 제공할 수 있다. 예를 들어, 아세트산나트륨을 사용한 디클로라이드의 가수분해는 목적하는 중간체 1을 제공한다. 키랄 아민 중간체 2는 문헌 (예를 들어: Org. Process Res. Dev. 2009, 12, 823)에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

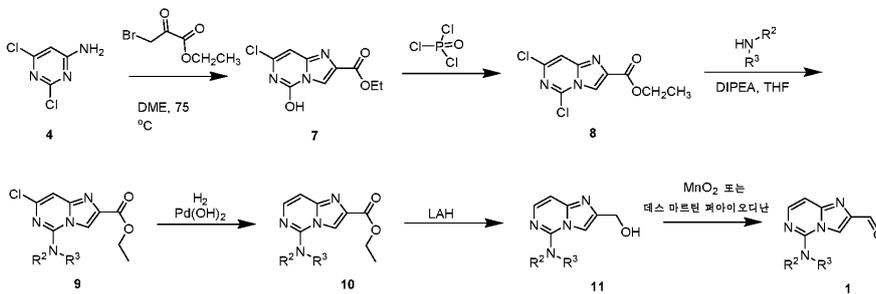
[0156] 반응식 2



[0157]

[0158] 대안적으로, 알데히드 1은 반응식 3에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 디클로로피리미딘 4는 에틸 브로모피루베이트로 처리되어 이미다조피리미딘 7을 제공할 수 있다. POCl₃을 사용한 디클로라이드 8로의 전환은 5-클로로로 거의 선택적 전환으로 이어져 화합물 9를 제공할 수 있다. 팔라듐 촉매 예컨대 펄만 촉매의 존재 하의 수소분해는 중간체 10을 제공한다. 이어서, 에스테르는 LAH를 사용하여 환원되고, 생성된 알콜은 다양한 시약 예컨대 산화망가니즈(IV) 또는 데스 마르틴(Dess Martin) 퍼아이오디난을 사용하여 산화되어 알데히드 중간체 1을 제공할 수 있다.

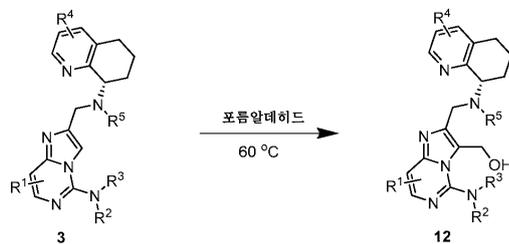
[0159] 반응식 3



[0160]

[0161] 화합물 3은 반응식 4 - 6에 제시된 바와 같이 추가로 정교화될 수 있다. R5가 수소가 아닌 경우, 포름알데히드를 사용한 처리는 히드록시메틸 유도체 12를 제공할 수 있다.

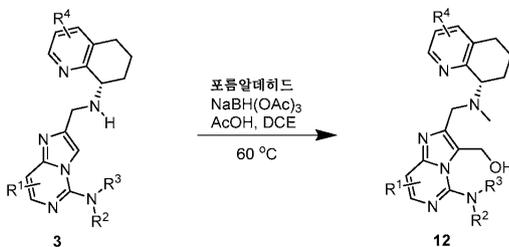
[0162] 반응식 4



[0163]

[0164] 반응식 5에 예시된 바와 같이, R5 = H인 경우 화합물 3은 히드록시메틸 화합물 12로 전환될 수 있으며, 여기서 R5는 또한 메틸화된다.

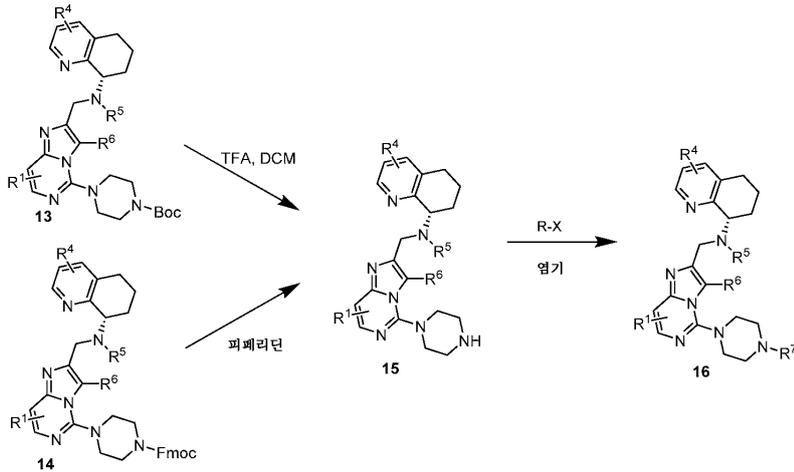
[0165] 반응식 5



[0166]

[0167] 유사체 예컨대 16은 반응식 6에 예시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 아민 13 또는 14의 탈보호는 공통 중간체 15를 제공한다. 적합한 염기의 존재 하에 친전자체 예컨대 알킬할라이드, 산 클로라이드, 술폰닐클로라이드, 이소시아네이트, 클로로포르메이트 등을 사용한 아민 15의 처리는 치환된 피페라진 16을 제공한다.

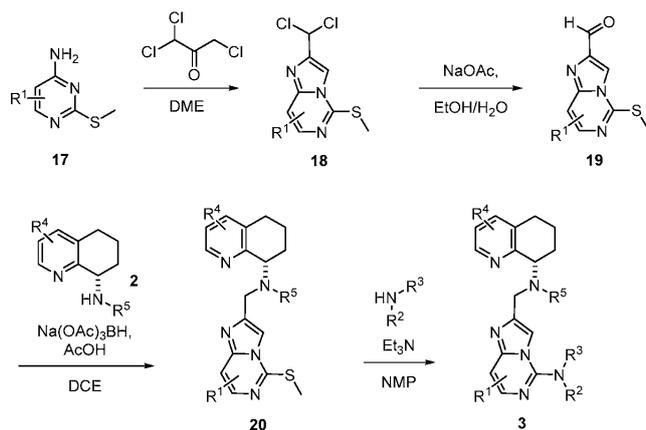
[0168] 반응식 6



[0169]

[0170] 화합물 3에 대한 대안적 접근법은 반응식 7에 제시된다. 티오에테르 치환된 피리미딘 17은 먼저 1,1,3-트리클로로아세톤으로 처리되어 이미다조피리미딘 18을 제공할 수 있다. 디클로라이드 모이어의 가수분해는 알데히드 19를 제공한다. 환원제 예컨대 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 존재 하에 아민 2를 사용한 환원성 아미노화는 티오에테르 화합물 20을 제공한다. 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 아민 친핵체를 사용한 처리는 화합물 3을 제공한다.

[0171] 반응식 7

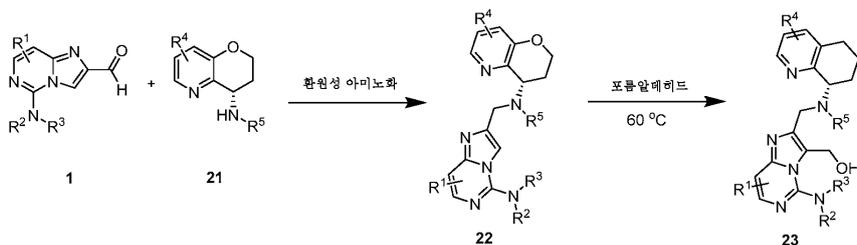


[0172]

[0173] 피란 유사체 22는 반응식 8에 제시된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해 알데히드 1 및 아민 21로부터 제조될 수 있다. 환원제 예컨대 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 존재 하에 알데히드 1과 아민 21의 반응은 22를 제공한다. 이러한 반응은 산, 예컨대 아세트산의 존재 또는 부재 하에 실행될 수 있다. 키랄 아민 중간체 21은 문헌 (예를 들어: WO2006/076131)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0174] 화합물 22는 상기 기재된 바와 같이 추가로 정교화될 수 있다. 예를 들어, 포름알데히드를 사용한 처리는 알콜 23을 생성한다.

[0175] 반응식 8



[0176]

[0177] 실시예

- [0178] 모든 반응은 건조 질소 또는 아르곤의 분위기 하에 연속적인 자기 교반과 함께 수행하였다. 모든 증발 및 농축은 감압 하에 회전 증발기 상에서 수행하였다. 상업용 시약은 추가 정제 없이 제공받은 대로 사용하였다. 용매는 상업용 무수 등급이었고, 추가 건조 또는 정제 없이 사용하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 사전패킹된 레디셉(RediSep)® R_f 실리카 겔 칼럼 또는 사전패킹된 레디셉® R_f 골드 C18 칼럼을 사용하여 콤비플래쉬 (CombiFlash) R_f 기계 상에서 수행하였다.
- [0179] 정제용 역상 (RP) HPLC를 하기 칼럼 중 1개 상에서 0.1% 트리플루오로아세트산 또는 10 mM NH₄OAc로 완충된 H₂O/MeOH 또는 H₂O/MeCN 혼합물을 사용하는 선형 구배 용리 및 220 nm에서의 검출을 사용하여 수행하였다: C18 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) S5 ODS 30 x 100 mm (유량 = 30 mL/분), 또는 C18 페노메넥스 루나 악시아 (Phenomenex Luna Axia) 21.20x100mm 칼럼 (유량 = 20 mL/분), 또는 C18 페노메넥스 루나 악시아 21.20x250mm 칼럼 (유량 = 30 mL/분), 또는 워터스 엑스브리지(Waters XBridge) C18 19 x 250 mm (유량 = 20 mL/분), 또는 워터스 엑스브리지 C18 19 x 200 mm (유량 = 20 mL/분).
- [0180] 모든 최종 생성물은 ¹H NMR, RP HPLC 및 전기분무 이온화 (ESI) 또는 대기압 이온화 (API) 질량 분석법 (MS)에 의해 특징화하였다.
- [0181] ¹H NMR 스펙트럼은 500 MHz 또는 400 MHz 브루커(Bruker) 기기에서 취득하였다. 자장 강도는 용매 피크에 대한 δ의 단위 (백만분율, ppm)로 표시되고, 피크 다중도는 하기와 같이 지정된다: s, 단일선; d, 이중선; dd, 이중선의 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; sxt, 육중선; br s, 넓은 단일선; m, 다중선.
- [0182] 약어

[0183] 합성 방법, 반응식 및 실시예에 사용된 약어는 일반적으로 관련 기술분야에서 사용되는 규정을 따른다.

2D	2 드램
20D	20 드램
Ac	아세틸
AcOH	아세트산
aq	수성
Boc	<i>t</i> -부톡시카르보닐
Boc ₂ O	디- <i>t</i> -부틸 디카르보네이트
conc	농축
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DMAP	4- <i>N,N</i> -디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
eq	당량
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Et ₂ O	디에틸 에테르
Et ₃ N	트리에틸아민
Fmoc	9-플루오레닐메톡시카르보닐
h	시간
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
<i>i</i> -PrOH	이소프로판올
LAH	수소화알루미늄리튬

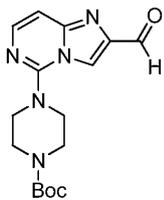
[0184]

m 또는 min	분
Me	메틸
MeCN	아세트니트릴
MeOH	메탄올
NaOAc	아세트산나트륨
Na(OAc) ₃ BH	소듐 트리아세톡시보로히드라이드
NH ₄ OAc	아세트산암모늄
NMP	N-메틸피롤리디논
NMR	핵 자기 공명
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Ph	페닐
POCl ₃	옥시염화인(III)
RT 또는 rt	실온
sat	포화
<i>t</i> -Bu	3급 부틸
<i>t</i> -BuOH	3급 부탄올
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란

[0185]

[0186]

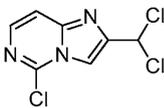
실시예 1



[0187]

[0188]

tert-부틸 4-(2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0189]

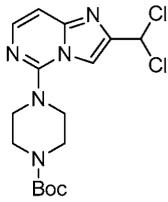
[0190]

A) 5-클로로-2-(디클로로메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘

[0191]

250 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로피리미딘-4-아민 (10 g, 77 mmol) 및 DME (100 ml)를 채웠다. 1,1,3-트리클로로아세톤 (16.5 ml, 154 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 냉각시키고, 여과하고, 침전물을 디에틸 에테르로 세척하였다. 생성물을 함유하는 여과물을 거의 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 이스코(ISCO) 120 g 칼럼에 의해 0-100% 에틸 아세테이트 / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (1.14 g, 6.24% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0192] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.4, 0.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 235.9 (M+H)⁺.



[0193]

[0194] B) tert-부틸 4-(2-(디클로로메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0195] 플라스크에 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 5-클로로-2-(디클로로메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘 (1.12 g, 4.74 mmol), 1-boc-피페라진 (0.882 g, 4.7 mmol) 및 DIPEA (0.827 mL, 4.74 mmol)를 채웠다. 반응 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 풀링된 유기 추출물을 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 이스코 40 g 칼럼에 의해 0-100% 에틸 아세테이트 / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (1.86 g, 100% 수율)을 고체로서 수득하였다.

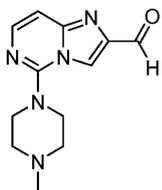
[0196] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 6.4, 0.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 4H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 387 (M+H)⁺.

[0197] C) tert-부틸 4-(2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0198] EtOH (10 mL) 및 물 (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(디클로로메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.87 g, 4.84 mmol) 및 아세트산나트륨 (0.993 g, 12.1 mmol)의 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 이스코 80 g 칼럼에 의해 0-10% 메탄올 / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.12 g, 69.8% 수율)을 고체로서 수득하였다.

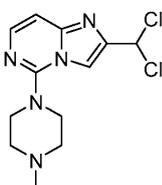
[0199] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 332 (M+H)⁺.

[0200] 실시예 2



[0201]

[0202] 5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드



[0203]

[0204] A) 2-(디클로로메틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘

[0205] 실온에서 THF (2 mL) 중 5-클로로-2-(디클로로메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘 (134 mg, 0.567 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (0.063 mL, 0.567 mmol)에 이어서 DIPEA (0.119 mL, 0.680 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 15분 교반한 후, LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 직접 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

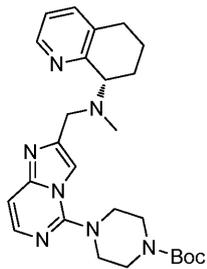
[0206] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 4H), 3.10 - 3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 300.0 (M+H)⁺.

[0207] B) 5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드

[0208] EtOH (0.3 mL) / 물 (0.6 mL) 중 2-(디클로로메틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (50 mg, 0.167 mmol) 및 아세트산나트륨 (34.2 mg, 0.416 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 50°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 직접 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-20% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 31.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0209] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 4H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 246.1 (M+H)⁺.

[0210] 실시예 3



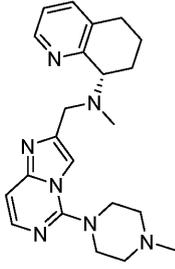
[0211]

[0212] (S)-tert-부틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0213] tert-부틸 4-(2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 1.51 mmol) 및 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (0.269 g, 1.66 mmol)의 혼합물을 DCE (15 mL) 및 아세트산 (0.15 mL) 중에서 15분 동안 교반하였다. 고체 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (0.480 g, 2.26 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, DCM (3x)으로 추출하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 80 g 이스코 칼럼에 의해 0-70% (20% NH₃ / MeOH) / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 농축시켜 생성물 (575 mg, 80%)을 고체로서 수득하였다.

[0214] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.67 (q, J = 4.6 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.95 - 2.63 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 - 1.91 (m, 6H), 1.82 - 1.58 (m, 1H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 478.3 (M+H)⁺.

[0215] 실시예 4



[0216]

[0217] (S)-N-메틸-N-((5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

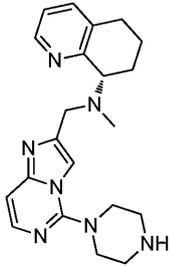
[0218]

DCM (1 mL) 중 5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보알데히드 (13 mg, 0.053 mmol) 및 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (8.60 mg, 0.053 mmol)의 혼합물에 한 방울의 아세트산에 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (14.60 mg, 0.069 mmol)를 채웠다. 실온에서 1시간 교반한 후, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나(Phen Luna) S5 ODS 21.20x100mm 칼럼을 사용하여 0-100% 용매 A/B로 15분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 생성물-함유 분획은 4.7-8.7분에 넓은 피크로서 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (12 mg, 58% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0219]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.92 - 2.78 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 392.2 (M+H)⁺.

[0220] 실시예 5



[0221]

[0222] (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

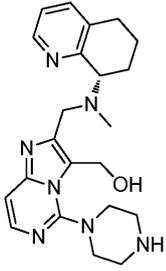
[0223]

(S)-tert-부틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (375 mg, 0.785 mmol)를 DCM 및 TFA (0.012 mL, 0.151 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 화합물을 정제용 LC/MS를 통해 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 0.1% TFA를 함유한 0-40% 수성 CH₃CN으로 20분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, PL-HCO₃ 카트리지에 통과시키고, 농축시켜 생성물 (250 mg, 80%)을 고체로서 수득하였다.

[0224]

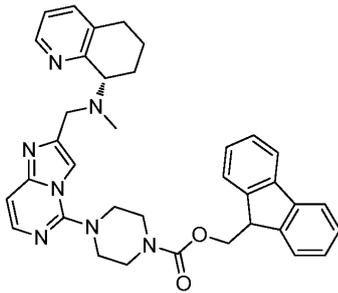
¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 4.52 - 4.27 (m, 3H), 3.72 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 3.00 - 2.66 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 378.3 (M+H)⁺.

[0225] 실시예 6



[0226]

[0227] (S)-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올

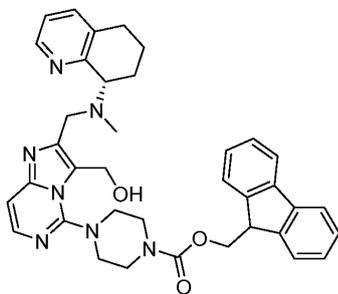


[0228]

[0229] A) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0230] 플라스크에 DCM (5 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (120 mg, 0.318 mmol), TEA (0.111 mL, 0.795 mmol)를 채우고, 9-플루오레닐메틸 클로로포름레이트 (90 mg, 0.350 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올로 킨칭한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 C18 골드 50 g 이스코 칼럼에 의해 0.1% TFA를 함유한 0-100% 수성 MeOH로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (110 mg, 58% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0231] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 5H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.70 (br s, 4H), 3.39 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.00 - 2.59 (m, 3H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 1.91 (m, 8H), 1.87 - 1.61 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 600 (M+H)⁺.



[0232]

[0233] B) (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-4-(3-(히드록시메틸)-2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0234] DCE (2 mL) 중 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (105 mg, 0.175 mmol)의 용액에 포름알데히드, 37% 수성 (0.096 mL, 3.50 mmol) 및 아세트산 (0.5 mL)을 채웠다. 이어서, 고체 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (37.1 mg, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고,

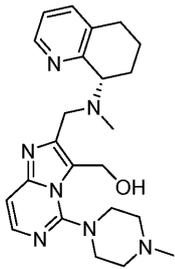
물로 켄칭하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 이스코 40 g 칼럼을 사용하여 0-50%의 (20% NH₃ / MeOH) / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물을 고체로서 수득하였다; MS (ES): m/z = 630 (M+H)⁺.

[0235] C) (S)-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올

[0236] DMF (4 mL) 중 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(3-(히드록시메틸)-2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (36 mg, 0.057 mmol)의 용액에 피페리딘 (113 μl, 1.14 mmol)을 채웠다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 조 생성물 혼합물을 C18 펜 루나 약시아 21.20x250mm 칼럼을 사용하여 0.1% TFA를 함유한 10- 50% 수성 CH₃CN으로 10분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, PL-HCO₃ 카트리지에 통과시키고, 동결-건조시켜 생성물 (13 mg, 53% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0237] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 - 8.28 (m, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.25 - 3.85 (m, 4H), 3.57 - 3.22 (m, 8H), 3.12 (t, J = 4.6 Hz, 6H), 2.17 (s, 9H); MS (ES): m/z = 408.1 (M+H)⁺.

[0238] 실시예 7



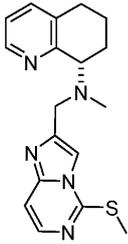
[0239]

[0240] (S)-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올

[0241] DCE (1 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (40 mg, 0.102 mmol)의 용액에 포름알데히드, 37% 수성 (0.056 mL, 2.043 mmol) 및 아세트산 (0.5 mL)을 채웠다. 이어서, 고체 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (21.65 mg, 0.102 mmol)를 첨가하였다. 60°C에서 48시간 교반한 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, 20% MeOH / DCM (3x)으로 추출하였다. 풀링된 유기 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 직접 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나 약시아 21.20x250mm 칼럼을 사용하여 0-100% 용매 A/B로 30분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 알콜 생성물이 16.8분에 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (14 mg, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0242] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4, 1 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 3.05 - 2.78 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 1H); MS (ES): m/z = 422.3 (M+H)⁺.

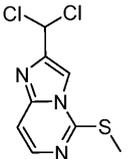
[0243] 실시예 8



[0244]

[0245] (S)-N-메틸-N-((5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0246]



[0247]

A) 2-(디클로로메틸)-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘

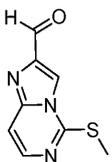
[0248]

DME (1.5 mL) 중 2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (아스타테크(AstaTech), 150 mg, 1.06 mmol) 및 1,1,3-트리클로로프로판-2-온 (알드리치(Aldrich), 0.17 mL, 1.59 mmol)의 투명한 용액을 70°C에서 밤새 교반하였다. 추가의 1,1,3-트리클로로프로판-2-온 (0.17 mL, 1.59 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. DMF (2.0 mL)를 첨가하고, 이어서 추가의 1,1,3-트리클로로프로판-2-온 (0.17 mL, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 갈색 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 1,1,3-트리클로로프로판-2-온 (0.17 mL, 1.59 mmol)을 첨가하고, 가열을 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃을 함유하는 분리 깔때기에 부었다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (광범위 에멀전)로 3x 추출하였다. 유기 추출물을 10% LiCl 및 포화 NaCl로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 에멀전과 함께 건조시켰다. 진공 하에 농축하여 조 고체를 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 이스코 시스템 (330 g 칼럼, 35분에 걸쳐 0에서 40% EtOAc/헥산의 구배) 상에서 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 17% 수율)을 수득하였다.

[0249]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 248.0 (M+H)⁺.

[0250]



[0251]

B) 5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드

[0252]

EtOH (1.2 mL) 및 물 (1.6 mL) 중 2-(디클로로메틸)-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 (45 mg, 0.18 mmol)의 용액에 아세트산나트륨 (37 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 N₂의 스트림 하에 농축시킨 다음, 직접 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 이스코 시스템 (12 g 칼럼, 11분에 걸쳐 0에서 10% MeOH/CH₂Cl₂의 구배) 상에서 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 91% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0253]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 194.1 (M+H)⁺.

[0254]

C) (S)-N-메틸-N-((5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

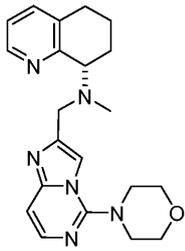
[0255]

DCE (1.5 mL) 중 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (27 mg, 0.17 mmol) 및 5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드 (32 mg, 0.17 mmol)의 용액에 한 방울의 AcOH을 첨가하였다. 10분 동안 교

반한 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (53 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, N₂의 스트림 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 이스코 시스템 (12 g 칼럼, 10분에 걸쳐 0에서 8% MeOH/CH₂Cl₂, 이어서 5분에 걸쳐 10에서 20% NH₃/MeOH/CH₂Cl₂의 구배) 상에서 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 79% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0256] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 2.93 - 2.64 (m, 5H), 2.41 (br s, 3H), 2.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 340.1 (M+H)⁺.

[0257] 실시예 9

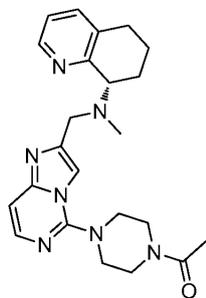


[0258] [0259] (S)-N-메틸-N-((5-모르폴리노이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0260] NMP (0.5 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (10 mg, 0.029 mmol) 및 모르폴린 (8 μL, 0.09 mmol)을 함유하는 마이크로웨이브 바이알에 Et₃N (20 μL, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 100℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브에서 조사하였다. 추가의 모르폴린 (100 μL)을 첨가하고, 이어서 Et₃N (100 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 6시간 동안 조사한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 모르폴린 (200 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 180℃에서 8시간 동안 조사한 다음, N₂의 스트림 하에 ~300 μL로 농축시켰다. 용액을 DMF로 희석하고 직접 정제용 LC/MS (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 0-40% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)를 통해 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 31% 수율)을 수득하였다.

[0261] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 3H), 3.83 (br s, 4H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H), 1.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 379.2 (M+H)⁺.

[0262] 실시예 10



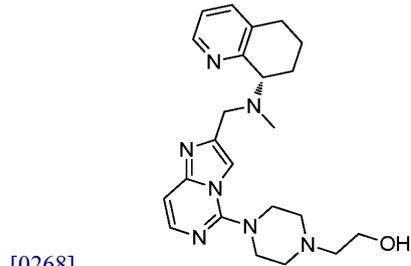
[0263] [0264] (S)-1-(4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-일)에탄논

[0265] 바이알에 DCM (1 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (25 mg, 0.066 mmol), TEA (0.023 mL, 0.166 mmol)를 채우고, 아세틸 클로라이드 (5.18 μl, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공 하에 제거하였

다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 10-50% 이동상 B (이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유)로 25분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (2.3 mg, 53% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0266] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.68 (br s, 3H), 3.53 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.60 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.57 (m, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 420.3 (M+H) $^+$.

[0267] 실시예 11



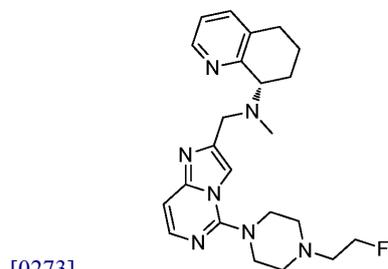
[0268]

[0269] (S)-2-(4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-일)에탄올

[0270] 2D 바이알에 DMF (2 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (20 mg, 0.053 mmol), 탄산칼륨 (7.32 mg, 0.053 mmol) 및 2-브로모에탄올 (6.62 mg, 0.053 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 65°C로 6시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 0-50% 이동상 A / B (이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유)로 25분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켜 생성물 (7 mg, 30% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0271] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 5H), 2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.57 (m, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 422.3 (M+H) $^+$.

[0272] 실시예 12



[0273]

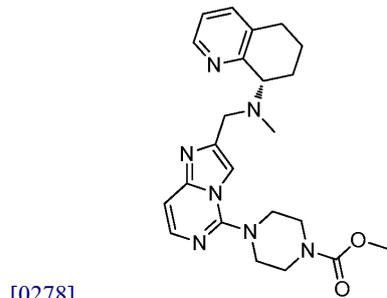
[0274] (S)-N-((5-(4-(2-(플루오로에틸)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0275] 2D 바이알에 아세트니트릴 (2 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (20 mg, 0.053 mmol), 탄산칼륨 (7.32 mg, 0.053 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (7.40 mg, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 65°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제를 위해 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 조 생성물 혼합물을 정제용 LC/MS에 의해 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 20-60% 이동상 A / B (이동상 A: 5:95

아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유)로 25분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (7.5 mg, 33% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0276] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.03 (m, 2H), 4.69 - 4.47 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 3H), 3.58 - 3.30 (m, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.03 - 1.43 (m, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 424.3 (M+H) $^+$.

[0277] 실시예 13



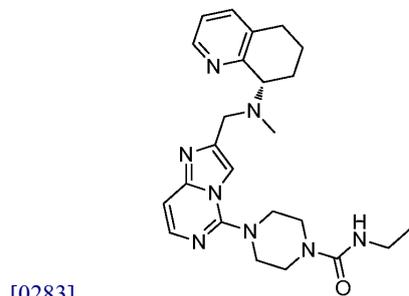
[0278]

[0279] (S)-메틸 4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0280] 2D 바이알에 DCM (1 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (25 mg, 0.066 mmol), TEA (0.023 mL, 0.166 mmol)를 채우고, 메틸 카르보노클로리데이트 (6.88 mg, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 0-50% 이동상 A / B (이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유)로 25분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (5 mg, 17% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0281] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 2H), 4.22 - 3.58 (m, 2H), 3.40 (br s, 4H), 2.97 - 2.71 (m, 6H), 2.59 - 2.35 (m, 7H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 436.3 (M+H) $^+$.

[0282] 실시예 14



[0283]

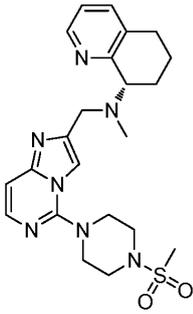
[0284] (S)-N-에틸-4-(2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복스아미드

[0285] 바이알에 DCM (1 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (20 mg, 0.053 mmol)을 채우고, 이소시아네이트에탄 (4.14 mg, 0.058 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공 하에 농축시키고, 정제를 위해 DMF 중에 용해시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 0-100% 이동상 A / B (이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-

mM 아세트산암모늄 함유)로 25분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (24.8 mg, 100% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0286] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.05 (m, 2H), 6.64 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.83 (m, 2H), 3.58 - 3.01 (m, 4H), 2.89 - 2.61 (m, 2H), 2.53 (d, J = 19.5 Hz, 6H), 2.42 - 1.59 (m, 8H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 449.3 (M+H) $^+$.

[0287] 실시예 15



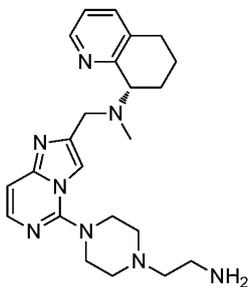
[0288]

[0289] (S)-N-메틸-N-((5-(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0290] 바이알에 DCM (1 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (20 mg, 0.053 mmol)을 채우고, 메탄술폰닐 클로라이드 (6.68 mg, 0.058 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공 하에 제거하고, 조 잔류물을 정제용 LC/MS에 의해 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 0-50% 이동상 A / B (이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유)로 17분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (11.1 mg, 45.4% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0291] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.54 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (br s, 6H), 2.12 - 1.62 (m, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 456.2 (M+H) $^+$.

[0292] 실시예 16



[0293]

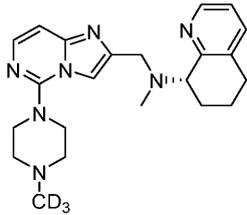
[0294] (S)-N-((5-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0295] 2D 바이알에 DMF (2 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (23 mg, 0.061 mmol), 탄산칼륨 (8.42 mg, 0.061 mmol) 및 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (13.65 mg, 0.061 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 65°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 상기 혼합물을 DCM (5 mL) 및 TFA (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 정제용

LC/MS에 의해 루나 페노메넥스 칼럼, 30 X 100 mm를 사용하여; 0-60% 이동상 A / B (이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유)로 17분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, PL-HCO₃ 카트리지에 통과시키고, 동결-건조시켜 생성물 (5 mg, 19% 수율)을 고체로서 수득하였다.

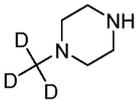
[0296] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 4H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 8H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 1.87 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 421.2 (M+H)⁺.

[0297] 실시예 17



[0298]

[0299] (S)-N-메틸-N-((5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

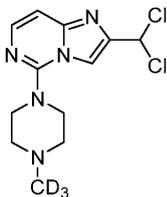


[0300]

[0301] A) 1-(메틸-d3)피페라진. 2 TFA 염

[0302] tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1.27 g, 6.82 mmol) 및 탄산칼륨 (0.942 g, 6.82 mmol)을 실온에서 DMF (5 mL) 중에서 교반하였다. 아이오도메탄-d3 (0.646 mL, 6.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 계속해서 교반하였다. 분취물은 LC/MS (M+H)⁺ 204.1에 의해 목적 물질을 나타내었다. 반응 혼합물을 10% 수성 LiCl로 켄칭하고, 용액을 에틸 아세테이트 3x로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 LiCl로 3x 세척하였다. 유기 분획을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 용해시킨 다음, 실온에서 5 ml의 TFA로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 추가로 고진공 하에 건조시켜 목적 고체 생성물 (1.0 gm, 42% 수율)을 2.TFA 염으로서 수득하였다.

[0303] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.36 - 3.25 (m, 4H), 2.39 - 2.24 (m, 4H).



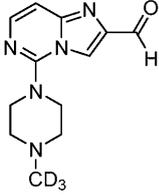
[0304]

[0305] B) 2-(디클로로메틸)-5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘

[0306] 0.5 ml의 THF 중 1-(메틸-d3)피페라진. 2 TFA 염 (0.087 g, 0.846 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.147 mL, 0.846 mmol)의 용액에 실온에서 0.5 ml의 THF 중 5-클로로-2-(디클로로메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.2 g, 0.846 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 0.1% TFA를 함유한 0-100% 수성 CH₃CN으로 13분 구배에 걸쳐 용리시키면서 C-18 50 gm 이스코 칼럼 상에 MeOH로 습윤 로딩하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 용액을 DCM 3x로 추출하고, 합한 유기 분획을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시

켰다. 잔류물을 추가로 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (0.030 gm, 12% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0307] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 1H), 6.91 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 4H), 2.80 - 2.52 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 303.1 (M+H)⁺.

[0308] 

[0309] C) 5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드

[0310] 2-(디클로로메틸)-5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (0.025 g, 0.082 mmol)을 에탄올 (0.2 mL, 0.082 mmol) 및 물 (0.4 ml) 중에 용해시킨 다음, 생성된 용액을 아세트산나트륨 (0.017 g, 0.206 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaCl로 희석하고, 용액을 DCM 3x로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 목적 생성물 (0.020 gm, 98% 수율)을 오일로서 수득하였다.

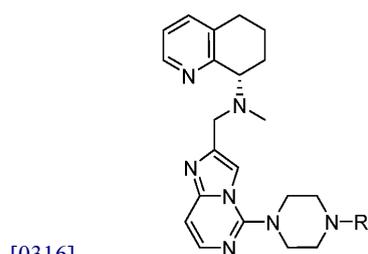
[0311] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 4H), 2.73 - 2.56 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 249.1 (M+H)⁺.

[0312] D) (S)-N-메틸-N-((5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

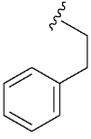
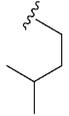
[0313] 5-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드 (0.02 g, 0.081 mmol) 및 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (0.013 g, 0.081 mmol)을 실온에서 2 방울의 아세트산과 함께 1/1 DCE (0.5 mL) / 2-프로판올 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.017 g, 0.081 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LC/MS는 목적 생성물을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 1 ml의 1/1 1N HCl/MeOH 중에 용해시켰다. 용액을 0.1% TFA를 함유한 0-70% 수성 CH₃CN으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 C-18 이스코 50 gm 골드 칼럼 상에 습윤 로딩하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 10% 수성 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 용액을 DCM 3x로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 수성 CH₃CN 중에 용해시키고, 동결-건조시켜 목적 생성물 (0.025 gm, 76% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0314] ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 - 8.31 (m, 1H), 7.88 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.4, 0.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.21 - 1.96 (m, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 395.2 (M+H)⁺.

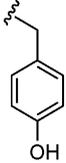
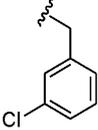
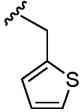
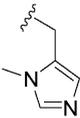
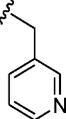
[0315] 실시예 18-69



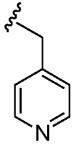
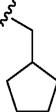
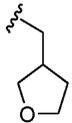
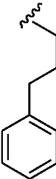
[0317] 하기 실시예를 실시예 10-16의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다:

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
18		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	482.3
19		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3-메틸부틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	448.3
20		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(프로판-2-일)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	420.3
21		(8S)-N-({5-[4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	432.2
22		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(2-메틸프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	434.4

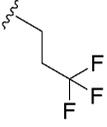
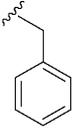
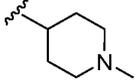
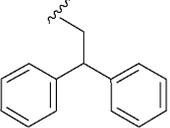
[0318]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
23		(S)-N-{{5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸}-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	460.4
24		4-{{4-[2-{{메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸]이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일}피페라진-1-일}메틸}페놀	484.1
25		(S)-N-[(5-{{4-[(3-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	502.2
26		(S)-N-메틸-N-{{5-[4-(티오펜-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸}-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	474.3
27		(S)-N-메틸-N-[(5-{{4-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	472.4
28		(S)-N-메틸-N-{{5-[4-(피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸}-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	469.2

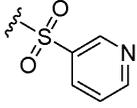
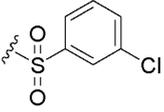
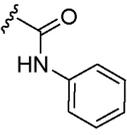
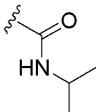
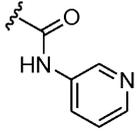
[0319]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
29		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	469.4
30		(S)-N-{{5-[4-(시클로부틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]메틸}-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	432.2
31		(S)-N-({5-[4-(시클로펜틸메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	460.2
32		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(옥솔란-3-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	462.4
33		(S)-N-({5-[4-(2,2-디메틸프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	448.3
34		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3-페닐프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	496.3

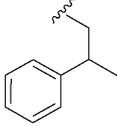
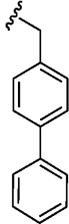
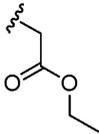
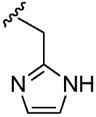
[0320]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
35		(S)-N-{[5-(4-에틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]메틸}-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	406.2
36		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	474.3
37		(S)-N-{[5-(4-벤질피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]메틸}-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	468.3
38		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	475.4
39		(S)-N-({5-[4-(2,2-디페닐에틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	558.3
40		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(프로판-2-술포닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	484.0

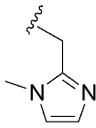
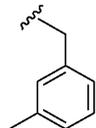
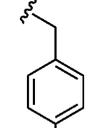
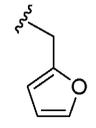
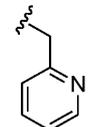
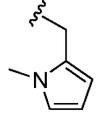
[0321]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
41		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-3- 술포닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2- c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8-아민	519.0
42		(S)-N-({5-[4-(3- 클로로벤젠술포닐)피페라진-1- 일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)- N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8- 아민	552.3
43		4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8- 일]아미노}메틸)이미다조[1,2- c]피리미딘-5-일]-N-페닐피페라진-1- 카르복스아미드	497.2
44		4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8- 일]아미노}메틸)이미다조[1,2- c]피리미딘-5-일]-N-(프로판-2- 일)피페라진-1-카르복스아미드	463.1
45		4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8- 일]아미노}메틸)이미다조[1,2- c]피리미딘-5-일]-N-(피리딘-3- 일)피페라진-1-카르복스아미드	498.0

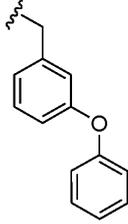
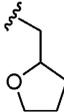
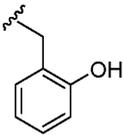
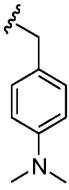
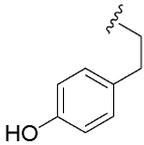
[0322]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
46		(S)-N-메틸-N-((5-[4-(2-페닐프로필)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	496.4
47		(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(4-페닐페닐)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	544.1
48		에틸 2-{4-[2-((메틸(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}아세테이트	464.1
49		(S)-N-((5-[4-(1H-이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	458.1
50		2-{4-[2-((메틸(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}아세트산	436.1

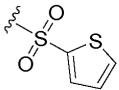
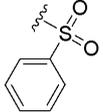
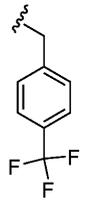
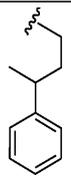
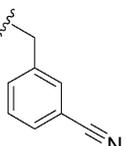
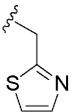
[0323]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
51		(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(1-메틸-1H- 이미다졸-2-일)메틸]피페라진-1- 일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]- 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	472.4
52		(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(3- 메틸페닐)메틸]피페라진-1- 일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]- 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	482.4
53		(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(4- 메틸페닐)메틸]피페라진-1- 일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]- 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	482.1
54		(S)-N-({5-[4-(푸란-2-일)메틸]피페라진-1- 일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)- N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8- 아민	458.3
55		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(피리딘-2- 일)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2- c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8-아민	469.1
56		(S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(1-메틸-1H-피롤-2- 일)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2- c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8-아민	471.4

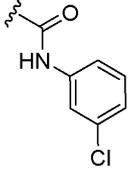
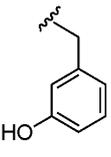
[0324]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
57		(8S)-N-메틸-N-[(5-{4-[(3-페녹시페닐)메틸]피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	560.2
58		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(옥솔란-2-일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	462.1
59		2-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}메틸)페놀	484.1
60		(8S)-N-{{5-(4-{4-(디메틸아미노)페닐}메틸)피페라진-1-일}이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸}-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	511.3
61		4-(2-{4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}에틸)페놀	498.2

[0325]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
62		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(티오펜-2- 술포닐)피페라진-1-일]이미다조[1,2- c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8-아민	523.9
63		(S)-N-({5-[4-(벤젠술포닐)피페라진-1- 일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일}메틸)- N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8- 아민	518.0
64		(S)-N-메틸-N-{{5-[4-{{4- (트리플루오로메틸)페닐}메틸}피페라진- 1-일]이미다조[1,2-c]피리미딘-2- 일}메틸}-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8- 아민	536.4
65		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(3- 페닐부틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2- c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8-아민	510.4
66		3-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8- 일]아미노}메틸)이미다조[1,2- c]피리미딘-5-일]피페라진-1- 일}메틸)벤조니트릴	493.1
67		(S)-N-메틸-N-({5-[4-(1,3-티아졸-2- 일메틸)피페라진-1-일]이미다조[1,2- c]피리미딘-2-일}메틸)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린-8-아민	475.0

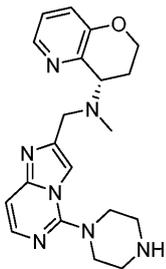
[0326]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
68		N-(3-클로로페닐)-4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-카르복스아미드	531.0
69		3-({4-[2-({메틸[(S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일]아미노}메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페라진-1-일}메틸)페놀	484.1

[0327]

[0328]

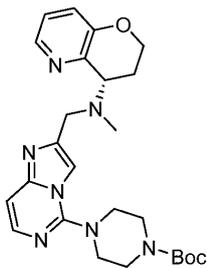
실시예 70



[0329]

[0330]

(S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-아민



[0331]

[0332]

A) tert-부틸 (S)-4-(2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0333]

DCE (1 mL) 중 tert-부틸 4-(2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.121 mmol) 및 (S)-N-메틸-3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-아민 (23.79 mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 고체 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (64.0 mg, 0.302 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-15% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 59% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0334]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 4H), 3.46 - 3.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.15

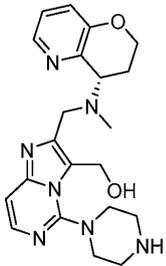
(m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 480.2 (M+H)⁺.

[0335] B) (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-아민

[0336] DCM (3 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (27 mg, 0.056 mmol)의 용액을 TFA (1 mL)로 처리하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 직접 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나 약시아 21.20x250 mm 칼럼을 사용하여 0-100% 용매 A/B로 30분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 생성물이 10.4분에 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (15 mg, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

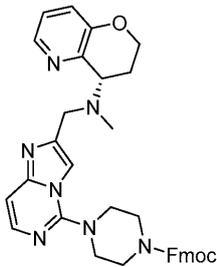
[0337] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 4H), 3.43 - 3.40 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 380.2 (M+H)⁺.

[0338] 실시예 71



[0339]

[0340] (S)-2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올



[0341]

[0342] A) (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-4-(2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0343] THF (2 mL) 중 (S)-N-메틸-N-((5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-아민, 4 TFA (46.8 mg, 0.056 mmol)의 용액에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (22.67 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.098 mL, 0.560 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 직접 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-20% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (43 mg, 128% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

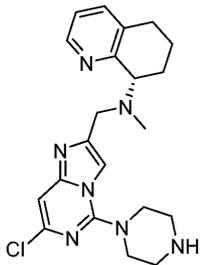
[0344] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.20 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 4H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 602.2 (M+H)⁺.

[0345] B) (S)-(2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올

[0346] DCE (1 mL) 중 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(2-(((3,4-디히드로-2H-피라노[3,2-b]피리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (33.7 mg, 0.056 mmol)의 용액에 포름알데히드, 37% 수성 (0.031 mL, 1.120 mmol) 및 아세트산 (0.5 mL)을 채웠다. 이어서, 고체 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (11.87 mg, 0.056 mmol)를 첨가하였다. 50°C에서 주말에 걸쳐 및 이어서 60°C에서 24시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 풀링된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 불순한 Fmoc-보호된 알콜 (13 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. Fmoc-보호된 알콜을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 피페리딘 (0.017 mL, 0.168 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나 S5 21.20x100mm 칼럼을 사용하여 0-100% 용매 A/B로 15분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 생성물이 7.2분에 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (2.3 mg, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

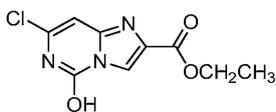
[0347] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 5.19 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.05 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.80 - 3.55 (m, 8H), 2.38 - 2.34 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 410.2 (M+H)⁺.

[0348] 실시예 72



[0349]

[0350] (S)-N-((7-클로로-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

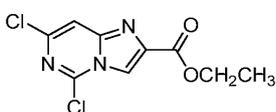


[0351]

[0352] A) 에틸 7-클로로-5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0353] 20D 바이알에 아세트산 (20 mL) 중 2,6-디클로로피리미딘-4-아민 (2 g, 12.2 mmol), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (3.84 mL, 30.5 mmol)를 채웠다. 반응물을 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과된 암갈색 침전물 (2.95 g, 100% 수율)을 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0354] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 6.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 242.1 (M+H)⁺.

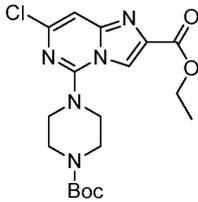


[0355]

[0356] B) 에틸 5,7-디클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0357] 20D 바이알에 에틸 7-클로로-5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (2.95 g, 12.19 mmol) 및 옥시염화인 (12.74 ml, 137 mmol)을 채웠다. 반응물을 환류 응축기를 사용하여 120°C에서 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 잉여량의 POCl₃을 제거하고, 빙수를 첨가하였다. 수용액을 NaOH (1N 용액)을 사용하여 pH = 8로 염기성화시키고, 생성물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체 (2.7 g, 85% 수율)를 수득하였으며, 이를 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0358] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 260.1 (M+H)⁺.

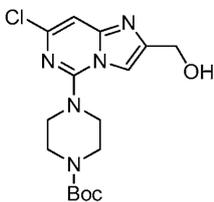


[0359]

[0360] C) 에틸 5-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0361] 플라스크에 DCM (15 mL) 중 에틸 5,7-디클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (2.7 g, 10.4 mmol) 및 1-boc-피페라진 (2.31 g, 12.5 mmol)을 채웠다. 반응 용액을 0°C에서 교반한 다음, 실온으로 3일 동안 가온하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM (3x)으로 추출하고, 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 이스코 40 g 칼럼에 의해 0 - 100%의 에틸 아세테이트 / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (1.2 g, 3 단계에 걸쳐 28% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0362] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 6.1, 3.8 Hz, 4H), 3.59 - 3.34 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.34 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 410.1 (M+H)⁺.

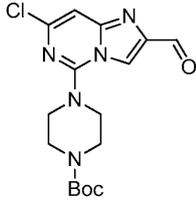


[0363]

[0364] D) tert-부틸 4-(7-클로로-2-(히드록시메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0365] 0°C에서 THF (12 mL) 중 에틸 5-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (.375 g, 0.915 mmol)의 용액에 LiAlH₄의 용액 (THF 중 1M, 1.10 mL, 1.10 mmol)을 적가하였다. 0°C에서 60분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 이어서 1N 수성 NaOH 용액으로 적가 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 무수 황산나트륨을 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 이스코 12 g 칼럼에 의해 0 - 100%의 에틸 아세테이트 / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (60 mg, 18% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0366] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 3.59 - 3.43 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 368.1 (M+H)⁺.



[0367]

[0368]

[0369]

E) tert-부틸 4-(7-클로로-2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

플라스크에서, tert-부틸 4-(7-클로로-2-(히드록시메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.163 mmol)를 1/1 아세토니트릴 / CHCl₃ 중에 용해시킨 다음, 생성된 용액을 이산화망가니즈 (142 mg, 1.63 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CHCl₃의 여러 부분을 사용하여 셀라이트를 세척하면서 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 30 g Rf 골드® 역상 C18 칼럼에 의해 아세토니트릴 중 0.1% TFA / 물 중 0.1% 아세트산암모늄의 10%에서 100%로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (40 mg, 67% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0370]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.14 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.85 - 3.38 (m, 11H), 2.21 - 1.88 (m, 2H), 1.54 - 1.34 (m, 15H); MS (ESI⁺) m/z 366 (M+H)⁺.

[0371]

F) (S)-N-((7-클로로-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0372]

DCE (10 mL) 중 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (21.3 mg, 0.131 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(7-클로로-2-포르밀이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.109 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (34.8 mg, 0.164 mmol)를 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 1N NaOH 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 12 g 이스코 칼럼에 의해 0-70% (20% NH₃ / MeOH) / DCM으로 15분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(7-클로로-2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (32 mg, 57% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0373]

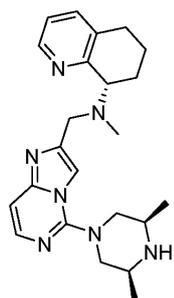
상기 생성물을 DCM (8 mL) 중에 용해시키고, TFA (1.4 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켰다. 조 화합물을 정제용 LC/MS를 통해 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 200 mm를 사용하여; 0.1% TFA를 함유한 0-70% 수성 메탄올로 20분 구배에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 적절한 분획을 단리시키고, PL-HCO₃ 카트리지에 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물 (13 mg, 27%)을 고체로서 수득하였다.

[0374]

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 4H), 3.21 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 4H), 3.03 - 2.73 (m, 2H), 2.51 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 1.66 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 412.2 (M+H)⁺.

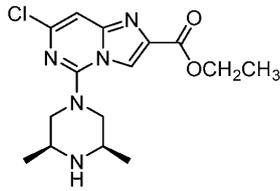
[0375]

실시예 73



[0376]

[0377] (S)-N-((5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

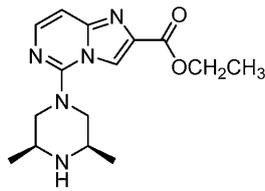


[0378]

[0379] A) 에틸 7-클로로-5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0380] THF (3 mL) 중 에틸 5,7-디클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (0.5 g, 1.92 mmol, 실시예 72의 단계 B)의 용액에 DIPEA (1.68 mL, 9.61 mmol)에 이어서 시스 2,6-디메틸피페라진 (0.66 g, 5.8 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 80g 칼럼을 사용하여 0-5% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (135 mg, 21% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0381] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.43 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 1.42 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 8 Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 338.1 (M+H) $^+$.

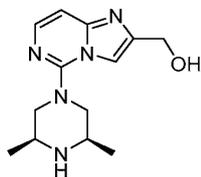


[0382]

[0383] B) 에틸 5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0384] 질소 하에 MeOH (2 mL) 중 에틸 7-클로로-5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (135 mg, 0.40 mmol)의 용액에 펄만 촉매 (28.1 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 수소로 채워진 풍선을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응물을 질소로 플러싱한 다음, 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (103 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0385] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 4 Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 304.1 (M+H) $^+$.

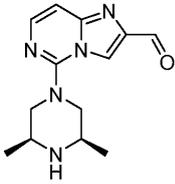


[0386]

[0387] C) (5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메탄올

[0388] -78°C에서 THF (2 mL) 중 에틸 5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 LAH, 1M THF (0.49 mL, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C로 천천히 가온한 다음, 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.5 mL)으로 켄칭하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 직접 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-20% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (49 mg, 57% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0389] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.78 (d, J = 4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.17 (d, J = 4 Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 262.2 (M+H) $^+$.



[0390]

[0391] D) 5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드

[0392] DCM (5 mL) 중 (5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메탄올 (49 mg, 0.188 mmol)의 용액에 이산화망가니즈 (163 mg, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM을 사용하는 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 조 생성물 (25 mg, 51% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

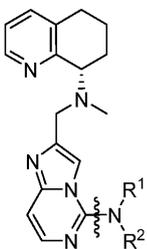
[0393] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 10.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.17 (d, J = 4 Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 260.2 (M+H) $^+$.

[0394] E) (S)-N-((5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0395] DCE (1.5 mL) 중 5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르브알데히드 (25 mg, 0.096 mmol) 및 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (23.5 mg, 0.145 mmol)의 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (30.7 mg, 0.145 mmol)를 채웠다. 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시킨 다음, 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나 S5 ODS 21.20x100 mm 칼럼을 사용하여 0-90% 용매 A/B로 15분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 생성물이 6.3분에 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (29 mg, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

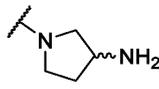
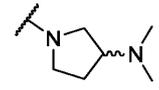
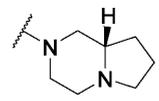
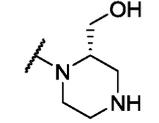
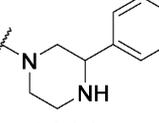
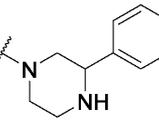
[0396] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4, 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.12 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 406.2 (M+H) $^+$.

[0397] 실시예 74-96



[0398]

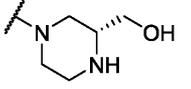
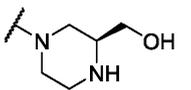
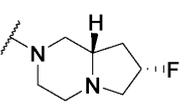
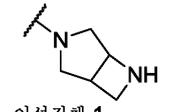
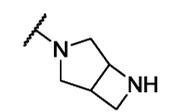
[0399] 하기 실시예를 실시예 73의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다:

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
74		(8S)-N-((5-(3-아미노피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	378.2
75		(8S)-N-((5-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	378.2
76		(S)-N-((5-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	418.1
77		((S)-1-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올	408.2
78	 이성질체 1	(8S)-N-메틸-N-((5-(3-페닐피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	454.1
79	 이성질체 2	(8S)-N-메틸-N-((5-(3-페닐피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	454.1

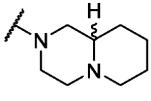
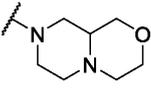
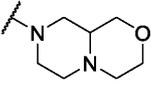
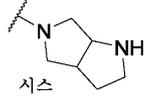
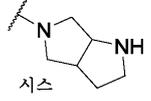
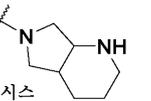
[0400]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
80		(8S)-N-((5-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	404.1
81		(8S)-N-메틸-N-((5-(5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	418.0
82		(S)-N-((5-(5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	416.0
83		(S)-N-((5-(5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	415.0
84		(S)-N-메틸-N-((5-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	460.0

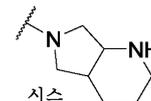
[0401]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
85		(R)-4-(2-((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올	408.0
86		(S)-4-(2-((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올	408.1
87		(S)-N-((5-((7S,8aS)-7-플루오로헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	436.1
88	 이성질체 1	(8S)-N-((5-(3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	390.0
89	 이성질체 2	(8S)-N-((5-(3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	390.0

[0402]

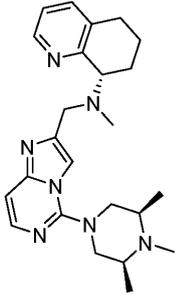
실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
90		(8S)-N-메틸-N-((5-(옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	432.0
91	 이성질체 1	(8S)-N-((5-(헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	433.9
92	 이성질체 2	(8S)-N-((5-(헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	433.9
93	 시스 이성질체 1	(8S)-N-((5-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	403.9
94	 시스 이성질체 2	(8S)-N-((5-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	403.9
95	 시스 이성질체 1	(8S)-N-((5-(헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	417.9

[0403]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
96	 시스 이성질체 2	(8S)-N-((5-(헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	417.9

[0404]

[0405] 실시예 97



[0406]

[0407] (S)-N-메틸-N-((5-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0408]

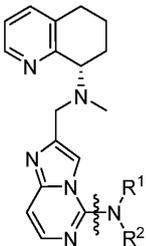
DCE (2 mL) 중 (S)-N-((5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (18 mg, 0.044 mmol, 실시예 73)의 용액에 포름알데히드, 37% 수성 (0.024 mL, 0.89 mmol) 및 아세트산 (0.2 mL)을 채웠다. 이어서, 고체 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (18.8 mg, 0.089 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시킨 다음, 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나 S5 ODS 21.20x100 mm 칼럼을 사용하여 0-90% 용매 A/B로 15분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 생성물이 7.2분에 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (9 mg, 48% 수율)을 황색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0409]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 1H), 4.13 - 4.11 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 2.99 - 2.71 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 420.3 (M+H)⁺.

[0410]

실시예 98-103



[0411]

[0412] 하기 실시예를 실시예 97의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다:

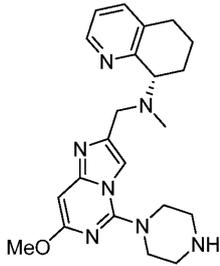
실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
98		((R)-1-메틸-4-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올	422.1
99		((S)-1-메틸-4-(2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-2-일)메탄올	422.1
100	 시스 이성질체 1	(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	417.9
101	 시스 이성질체 2	(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	417.9
102	 시스 이성질체 1	(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	431.9

[0413]

실시예 번호	구조	명칭	LC/MS (M+H) ⁺
103	 시스 이성질체 2	(8S)-N-메틸-N-((5-(1-메틸옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민	431.9

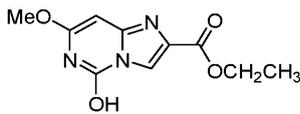
[0414]

[0415] 실시예 104



[0416]

[0417] (S)-N-((7-메톡시-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

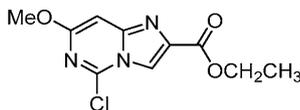


[0418]

[0419] A) 에틸 5-히드록시-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0420] 50 mL 플라스크에 2,6-디메톡시피리미딘-4-아민 (1 g, 6.45 mmol)을 채웠다. THF (2.5 mL) 및 디에틸 에테르 (2.5 mL)를 첨가하고, 이어서 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (1.62 mL, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 불균질 반응물을 0°C로 냉각시키고, 침전된 중간체 염 (MW 269)을 진공 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하였다. 침전물을 MeOH (8 mL) 중에 용해시키고, 60°C에서 8시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 DCM / MeOH 중에 현탁시키고, 여과하여 생성물 (667 mg, 44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

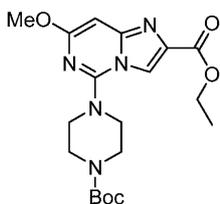
[0421] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 6.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 238.1 (M+H)⁺.



[0422]

[0423] B) 에틸 5-클로로-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0424] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 5-히드록시-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (1.1 g, 4.64 mmol)를 채웠다. 옥시염화인 (5 ml, 53.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 두 방울의 DMF를 첨가하였다. 반응물을 110°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI⁺) m/z 256.0 (M+H)⁺.



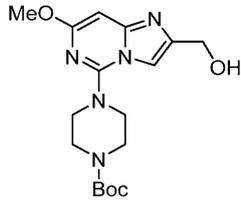
[0425]

[0426] C) 에틸 5-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0427] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 5-클로로-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (0.2 g, 0.78 mmol)를 채웠다. DCM (5 mL)을 첨가하고, 플라스크를 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 1-BOC-피페라진 (0.29 g, 1.57 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIPEA (0.410 mL, 2.35 mmol)를 첨가하였다 (발열). 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로

세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-100% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (190 mg, 60% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

[0428] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.43 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.25 (t, J = 8 Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 406.2 (M+H) $^+$.



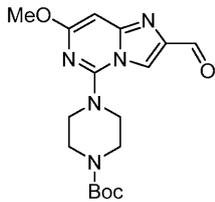
[0429]

D) tert-부틸 4-(2-(히드록시메틸)-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0430] D) tert-부틸 4-(2-(히드록시메틸)-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0431] -78℃에서 THF (5 mL) 중 에틸 5-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (170 mg, 0.419 mmol)의 용액에 LAH, 1M THF (0.63 mL, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃로 천천히 가온한 다음, 1N 수성 수산화나트륨 용액 (1 mL)으로 켄칭하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 직접 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (72 mg, 47% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0432] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.49 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.68 - 3.67 (m, 4H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 364.1 (M+H) $^+$.

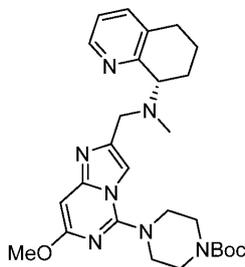


[0433]

E) tert-부틸 4-(2-포르밀-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0434] DCE (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(히드록시메틸)-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (72 mg, 0.198 mmol)의 용액에 이산화망가니즈 (172 mg, 1.98 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 8시간 동안 및 이어서 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 10% MeOH / DCM을 사용하여 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 조 생성물 (60 mg, 84% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI $^+$) m/z 362.1 (M+H) $^+$.

[0435]



[0436]

F) tert-부틸 (S)-4-(7-메톡시-2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0437]

[0438] DCE (1.5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-포르밀-7-메톡시이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.166 mmol) 및 (S)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (40.4 mg, 0.249 mmol)의 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (52.8 mg, 0.249 mmol)를 채웠다. 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10%

MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (58 mg, 69% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

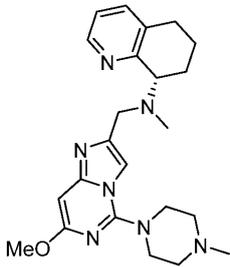
[0439] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.70 - 3.68 (m, 4H), 3.52 - 3.49 (m, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 - 1.76 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 508.2 (M+H) $^+$.

[0440] G) (S)-N-((7-메톡시-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0441] DCM (1 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(7-메톡시-2-((메틸(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)피페라진-1-카르복실레이트 (58 mg, 0.114 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시킨 다음, 아세토니트릴 / 물로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (26 mg, 53% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0442] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 4H), 3.09 - 3.07 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 408.2 (M+H) $^+$.

[0443] 실시예 105



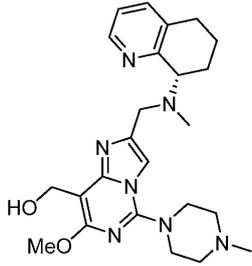
[0444]

[0445] (S)-N-((7-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민

[0446] DCE (2 mL) 중 (S)-N-((7-메톡시-5-(피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (20 mg, 0.049 mmol, 실시예 104)의 용액에 포름알데히드, 37% 수성 (0.027 mL, 0.982 mmol) 및 아세트산 (0.2 mL)을 채웠다. 이어서, 고체 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (20.8 mg, 0.098 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-20% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시킨 다음, 아세토니트릴 / 물로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (13 mg, 57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0447] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8, 4, Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 4H), 2.91 - 2.72 (m, 6H), 2.43 (s, 6H), 2.24 - 2.03 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 422.2 (M+H) $^+$.

[0448] 실시예 106



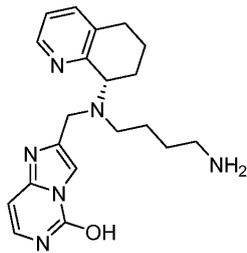
[0449]

[0450] (S)-2-((7-메톡시-2-((메틸(5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-8-일)메탄올

[0451] 실시예 105에서, 0-20% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 이스코 칼럼을 추가 용리하여 생성물을 수득하였다. 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시킨 다음, 아세트니트릴 / 물로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (8 mg, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

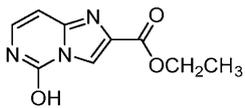
[0452] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8, 4, Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 2.89 - 2.72 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 452.2 (M+H)⁺.

[0453] 실시예 107



[0454]

[0455] (S)-2-(((4-아미노부틸)(5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올

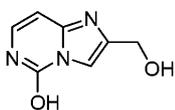


[0456]

[0457] A) 에틸 5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트

[0458] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 7-클로로-5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (2.9 g, 12.2 mmol, 실시예 72의 단계 A) 및 MeOH (50 mL)를 채웠다. 플라스크를 질소로 플라싱한 다음, 10% Pd/C (343 mg, 0.244 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 3일 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를 MeOH 중에 현탁시키고, 여과하여 조 생성물 (997 mg, 39% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0459] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 8 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 208.1 (M+H)⁺.

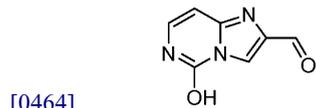


[0460]

[0461] B) 2-(히드록시메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올

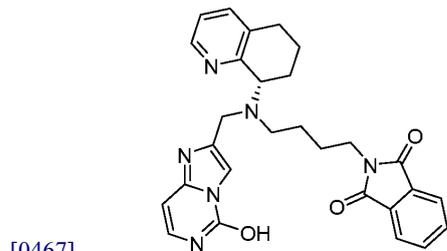
[0462] 0℃에서 THF (10 mL) 중 에틸 5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르복실레이트 (345 mg, 1.67 mmol)의 용액에 LAH (2.5 mL, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, LAH의 제2 샷 (1.5 당량, 2.5 mL)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 습윤 황산나트륨으로 킨칭하였다. 버블링을 멈춘 후, 반응물을 여과하고, 고체를 매우 따뜻한 20% MeOH / DCM으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-20% MeOH / DCM으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (155 mg, 56% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0463] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6 Hz), 4.48 (d, J = 6 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 166.1 (M+H)⁺.



[0465] C) 5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보알데히드

[0466] DCM (5 mL) 중 2-(히드록시메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올 (150 mg, 0.91 mmol)의 용액에 이산화망가니즈 (395 mg, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이산화망가니즈의 제2 샷을 첨가하였다 (5 당량). 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 조 생성물 (82 mg, 55% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI⁺) m/z 164.1 (M+H)⁺.



[0468] D) (S)-2-(4-(((5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸)이소인돌린-1,3-디온

[0469] DCE (2 mL) 중 5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보알데히드 (17 mg, 0.104 mmol) 및 (S)-2-(4-((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸)이소인돌린-1,3-디온 (54.6 mg, 0.156 mmol)의 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (33.1 mg, 0.156 mmol)를 채웠다. 실온에서 1시간 교반한 후, LCMS는 어떠한 반응도 나타내지 않았다. MeOH (1 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 가용화시켰다. 실온에서 1시간 교반한 후, LCMS는 목적 생성물을 나타내었다. 조 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 직접 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하여 생성물 (21 mg, 41% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0470] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.58 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.43 - 1.40 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 497.2 (M+H)⁺.

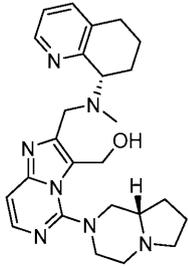
[0471] E) (S)-2-(((4-아미노부틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-올

[0472] EtOH (1 mL) 중 (S)-2-(4-(((5-히드록시이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸)이소인돌린-1,3-디온 (21 mg, 0.042 mmol)의 용액에 히드라진 (0.023 mL, 0.254 mmol) (35% 수성)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-10% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 100% 수율)을 백색 고체로서

수득하였다.

[0473] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 5H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 367.2 (M+H) $^+$.

[0474] 실시예 108



[0475]

[0476] (5-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-2-((메틸((S)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)메탄올

[0477] 아세트산 (2 mL) 중 (S)-N-((5-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (80 mg, 0.192 mmol)의 용액에 포름알데히드, 37% 수성 (1 mL, 36.3 mmol)을 채웠다. 60°C에서 2일 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 여과하여 중합된 포름알데히드를 제거한 다음, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 40g 칼럼을 사용하여 0-15% MeOH / DCM (2N 암모니아 함유)으로 용리시키면서 정제하여 불순한 생성물 (57 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. 불순한 생성물을 MeOH 중에 용해시킨 다음, 정제용 hplc에 의해 C18 펜 루나 약시아 21.20x250 mm 칼럼을 사용하여 0-100% 용매 A/B로 30분 구배 (용매 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 용매 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc)에 걸쳐 재차 정제하였다. 생성물이 19.5분에 용리되었다. 목적 분획을 합한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물 (30 mg, 0.066 mmol, 34% 수율)을 백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0478] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.40 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4, 1 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 3H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 3H), 2.95 - 2.47 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.20 - 1.55 (m, 8H); MS (ES): m/z = 448.1 (M+H) $^+$.

[0479] 생물학적 검정

[0480] 예시적인 본 발명의 화합물을 CCRF-CEM 세포에서 칼슘 유동을 유도 또는 억제하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 실험 절차 및 결과는 하기에 제공된다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물 및/또는 그의 염을 사용하여 수행하였다.

[0481] CXCR4-CEM 칼슘 유동 검정. 내인성 CXCR4 수용체를 발현하는 인간 T 림프모구 세포 (CCRF-CEM)를 현탁 배양에서 성장시키고, 검정 완충제 [20 mM HEPES (깁코(Gibco) Cat# 15630-080) 및 0.1% 지방산 유리 BSA (시그마(Sigma) Cat# A9205)로 보충된 헝크(Hank) 완충 염수 용액 (깁코 Cat# 14025-092)] 중에서 투명한 바닥 384-웰 마이크로플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner bio-one) Cat# 789146) 내에 웰당 40,000개 세포로 플레이팅하였다. 세포를 37°C에서 30분 동안 동등 부피의 칼슘 지시자 염료 (AAT 바이오퀘스트 인크(AAT Bioquest Inc), Cat# 34601)와 로딩하였다. 이어서, 세포를 검정 전에 실온으로 30분 동안 평형화하였다. 가용화되고 DMSO 중에 연속적으로 희석된 시험 화합물을 384 웰 플레이트 (매트릭스(Matrix) Cat# 4307)로 옮겼다. 연속적으로 희석된 화합물을 0.5% DMSO에 대한 동일한 검정 완충제를 사용하여 작업 농도로 희석하였다. 이를 FDSS6000 (하마마츠(Hamamatsu))에 의해 25,000 nM 내지 0.423 nM 범위의 최종 농도로 세포에 첨가하였다. 칼슘 유동을 유도하는 화합물의 활성을 FDSS에 의해 "효능제 모드"에서 90초 동안 모니터링하였다. "길항제 모드" 평가의 경우, 세포를 후속적으로 실온에서 25분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, SDF-1 α (알앤디 시스템(R&D System) Cat# 350-NS/CF)를 4 nM의 최종 농도로 첨가하여 세포를 자극하였다. SDF-1 α -유도된 칼슘 유동의 억제를

FDSS6000에 의해 90초 동안 모니터링하였다.

[0482] 농도의 범위에 걸친 시험 화합물에 대한 활성화 데이터를 시험 화합물의 백분율 활성화로서 플롯팅하였다 (100% = SDF-1 α 의 포화 농도, 즉, 160 nM에 의해 촉발된 최대 반응). 배경에 대해 보정한 후, EC₅₀ 값을 결정하였다. EC₅₀은 최대 반응의 50%를 생성하는 시험 화합물의 농도로 정의되며, 데이터를 피팅하기 위한 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 정량화하였다. 농도의 범위에 걸친 시험 화합물에 대한 억제 데이터를 내부 대조군 화합물에 비한 시험 화합물의 백분율 억제로서 플롯팅하였다. IC₅₀은 최대 반응의 50%를 억제하는 시험 화합물의 농도로 정의되며, 데이터를 피팅하기 위한 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 정량화하였다.

[0483] 시험된 화합물 중 어떠한 것도 칼슘 유동 검정에서 효능제 활성을 나타내지 않았다. 모든 화합물은 >30 μ M의 EC₅₀을 나타내었다. 대조적으로, 화합물은 하기 표에 제시된 바와 같이 SDF-1 α -유도된 칼슘 유동을 억제하는데 있어서 다양한 효력을 나타내었다.

[0484] 표

실시에 번호	IC ₅₀ (μ M)
3	>30
4	0.0025
5	0.0081
6	0.0038
7	0.0024
8	0.089
9	25.5
10	8.60
11	0.013
12	0.054
13	5.67
14	1.23
15	0.75
16	0.54
17	0.0037
18	0.014
19	0.014
20	0.0096
21	0.017
22	0.042
23	0.77
24	0.011
25	0.012
26	0.014
27	0.075
28	0.011
29	0.077

[0485]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
30	0.19
31	0.17
32	0.31
33	1.0
34	0.12
35	0.51
36	30.7
37	0.023
38	0.42
39	0.063
40	14.4
41	7.50
42	22.7
43	0.13
44	9.36
45	0.066
46	0.0073
47	0.0097
48	0.30
49	0.0028
50	0.092
51	0.006
52	0.0029
53	0.017
54	0.0056
55	0.009
56	0.0046
57	0.028
58	0.060
59	0.025

[0486]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
60	0.0076
61	0.033
62	19.6
63	16.7
64	0.011
65	0.016
66	0.0094
67	0.042
68	0.050
69	0.0038
70	0.0042
71	0.0027
72	0.33
73	0.12
74	0.079
75	0.011
76	0.0064
77	0.25
78	0.011
79	0.056
80	0.023
81	0.032
82	3.78
83	0.15
84	>16
85	0.0017
86	0.0017
87	0.20
88	0.22
89	0.28

[0487]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
90	0.0025
91	>30
92	0.29
93	0.027
94	0.065
95	0.024
96	0.22
97	0.48
98	0.0019
99	0.027
100	0.21
101	0.22
102	0.21
103	0.26
104	0.19
105	0.10
106	0.37
107	0.029
108	0.0021

[0488]

[0489]

본 개시내용이 상기 예시적인 실시예에 제한되지 않고, 그의 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 면에서 제한적인 것이 아니라 예시적인 것으로 고려되며, 상기 실시예보다는 첨부된 청구범위를 참조하고, 따라서 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 속하는 모든 변화가 그 안에 포괄되도록 의도되는 것이 바람직하다.