



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041715
(43) 공개일자 2023년03월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) C07D 213/64 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01) C07D 491/20 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7003174
(22) 출원일자(국제) 2021년06월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/039982
(87) 국제공개번호 WO 2022/006331
국제공개일자 2022년01월06일
(30) 우선권주장
63/046,325 2020년06월30일 미국(US)
- (71) 출원인
4이 테라퓨틱스, 인크.
미국, 텍사스 78756, 오스틴, 스위트 200, 엔. 라
마르 블러바드 3800
(72) 발명자
프라이스, 테오도르 제이.
미국, 텍사스 78756, 오스틴, 스위트 200, 엔. 라
마르 블러바드 3800, 4이 테라퓨틱스, 인크.
산, 제임스 제이.
미국, 텍사스 78756, 오스틴, 스위트 200, 엔. 라
마르 블러바드 3800, 4이 테라퓨틱스, 인크.
(74) 대리인
이내영, 류중우

전체 청구항 수 : 총 37 항

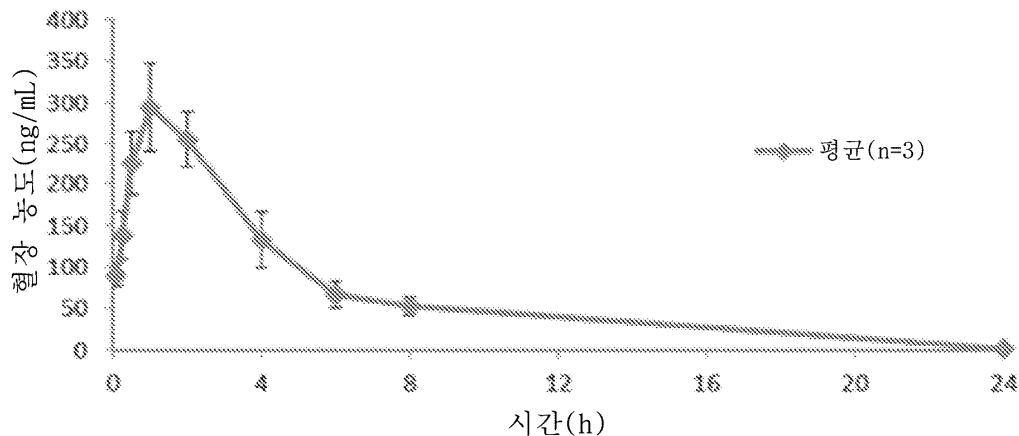
(54) 발명의 명칭 MNK 억제를 나타내는 피리딘-1,5-디온 및 이의 사용 방법

(57) 요약

MNK의 억제제로서 활성을 갖는 화합물이 제공된다. 일 구현예는 하기 구조 II: 화학식 II 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 갖는 화합물을 제공하되, 식에서, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , X, Y, 및 L 은 본원에 정의된 바와 같다. 이러한 화합물의 제조 및 사용과 관련된 방법, 이러한 화합물을 포함 (뒷면에 계속)

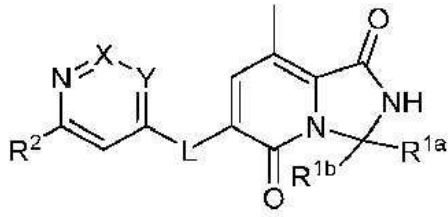
대표도 - 도1

수컷 마우스에서 10 mg/kg의 4 ET-03-009 PO



하는 약학적 조성물 및 MNK의 활성을 조절하는 방법이 또한 제공된다.

[화학식 II]



(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

C07D 213/64 (2013.01)

C07D 471/20 (2013.01)

C07D 491/20 (2013.01)

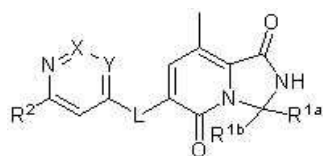
명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조 II를 갖는 화합물:

[구조 II]



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물로서, 식에서,

R^{1a} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이고;

R^{1b} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이거나,

R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

R^2 는 $-NHR^{3a}$, $-NHC(=O)R^{3b}$, $-NHC(=S)R^{3b}$, 또는 $-C(=O)R^{3c}$ 이고;

R^{3a} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이되, 각각은 하이드록실, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, 또는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{3b} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각은 하이드록실, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(R^{3d})R^{3d}$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^{3c} 는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 또는 헤테로사이클릴이고;

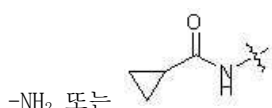
R^{3d} 는, 각각의 경우에, 독립적으로, 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

L은 $-NH-$ 또는 $-CH_2NH-$ 이고; 그리고

X가 N이고 Y는 CH이거나, X가 CH이고 Y가 N이되,

단,

R^{1a} 및 R^{1b} 둘 다 $-CH_3$ 이거나 R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어 5- 또는 6-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하는 경우, R^2 는 하기 구조:



$-NH_2$ 또는 를 갖지 않는 것인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{1a} 는 C_1 - C_6 알킬인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{1a} 는 메틸인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^{1a} 는 아릴인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, R^{1a} 는 페닐인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b} 는 C_1 - C_6 알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b} 는 메틸인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 사이클로알킬은 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알케닐을 형성하는, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 사이클로알케닐은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 또는 사이클로헵테닐인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 13

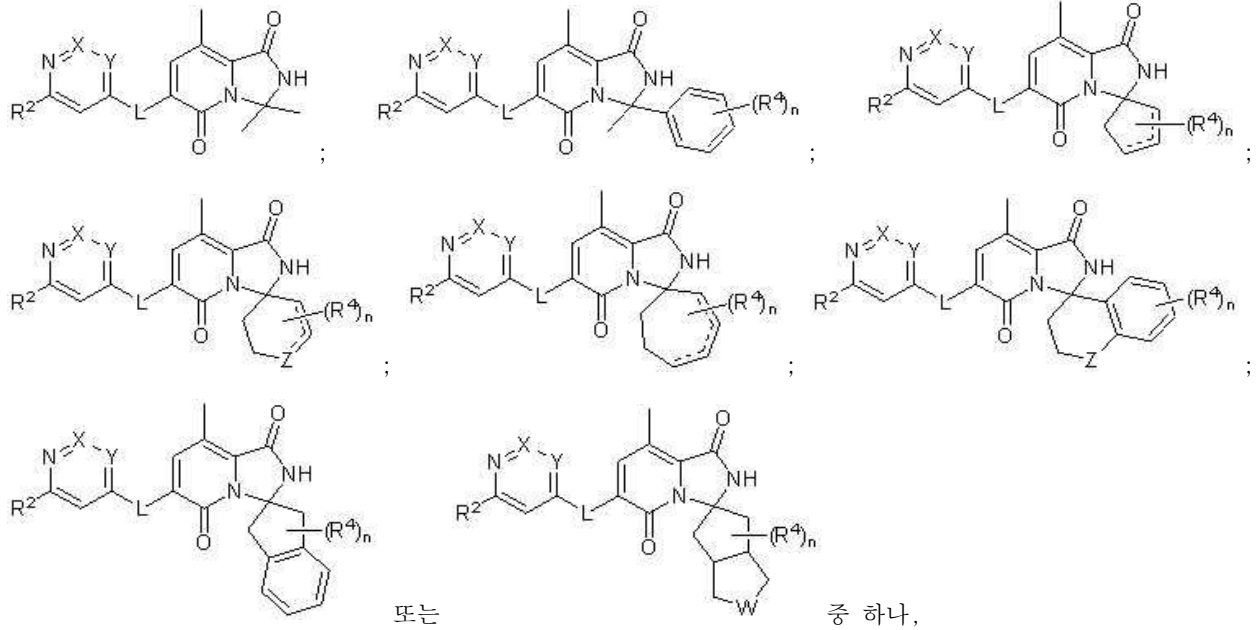
제1항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 아릴을 형성하는, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 헤테로아릴을 형성하는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조:



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 가지되, 식에서,

$\equiv$ 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

R^4 는, 각각의 경우, 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, $-NHS(O)_2CH_3$, 또는 $-C(O)OH$ 이거나,

2개의 R^4 가 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬을 형성하고;

W 는 N 또는 O이고;

Z 는 C 또는 O이고;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 16

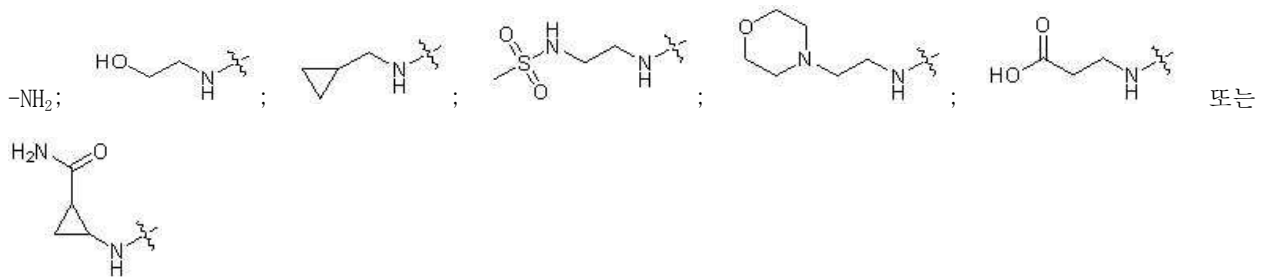
제15항에 있어서, n 은 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 17

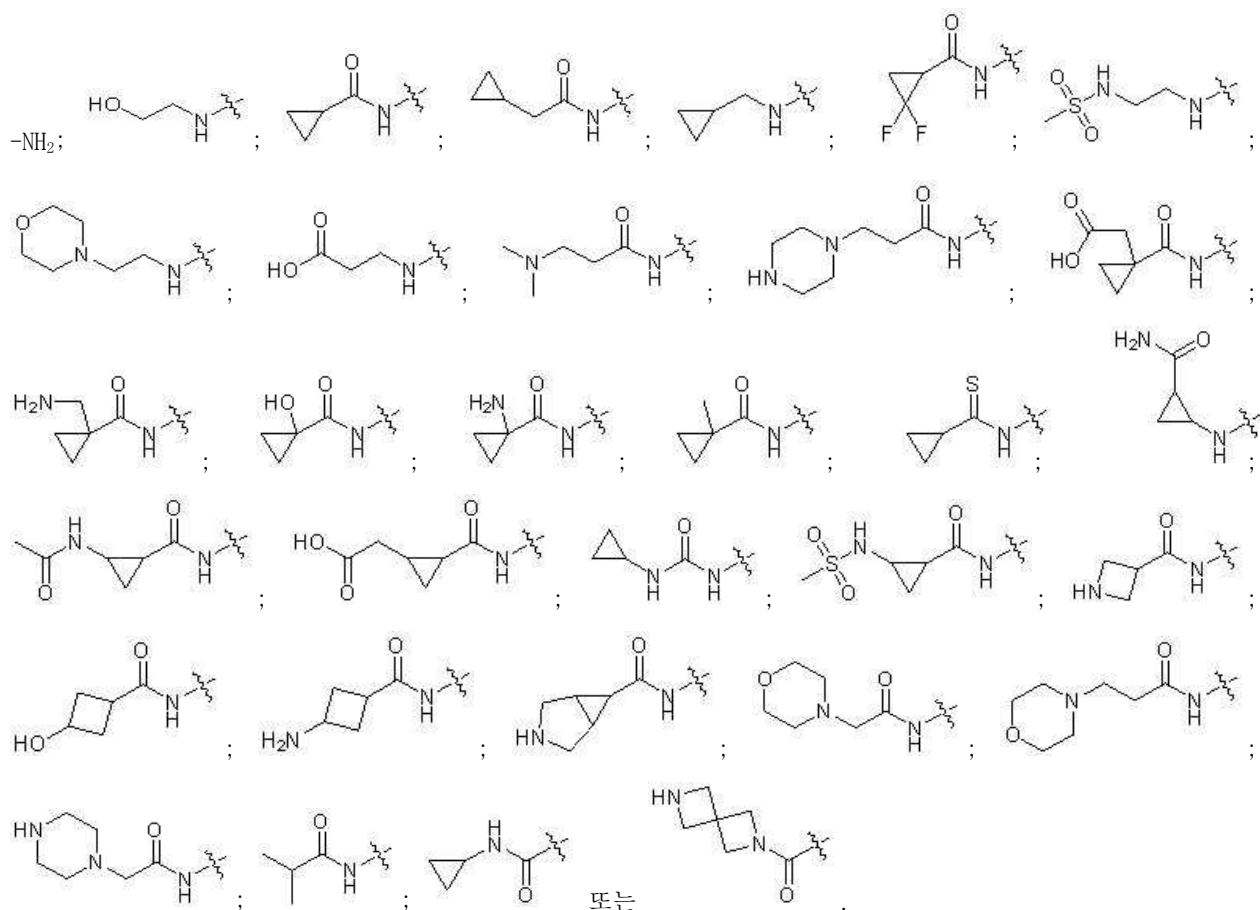
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-NHR^{3a}$ 인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

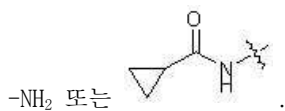


청구항 19



청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CH이고 Y는 N인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N이고 Y는 CH인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -NH-인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -CH₂NH-인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 1, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물로부터 선택되는, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 33

치료적 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제32항의 약학적 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 장애는 신경병성 통증인, 방법.

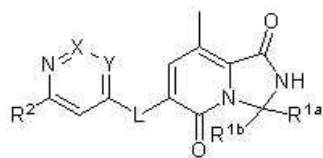
청구항 35

제34항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 헌팅턴 병, 알츠하이머, 고지방 유도 비만, 취약 X 증후군, 루푸스, Covid19 관련 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 바이러스 유도 통증인, 방법.

청구항 36

치료적 유효량의 하기 구조 II를 가지는 화합물:

[구조 II]



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 식에서,

R^{1a} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이고;

R^{1b} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이거나,

R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 모두가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

R^2 는 헤테로사이클릴, $-NHR^{3a}$, $-NHC(=O)R^{3b}$, $-NHC(=S)R^{3b}$, 또는 $-C(=O)R^{3c}$ 이고;

R^{3a} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이되, 각각은 하이드록실, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, 또는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{3b} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각은 하이드록실, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(R^{3d})R^{3d}$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^{3c} 는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 또는 헤테로사이클릴이고;

R^{3d} 는, 각각의 경우에, 독립적으로, 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

L은 $-NH-$ 또는 $-CH_2NH-$ 이고; 그리고

X가 N이고 Y는 CH이거나, X가 CH이고 Y가 N인, 방법.

청구항 37

치료적 유효량의 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경병성 통증을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 6월 30일자로 출원된 미국 가출원 제63/046,325호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 참조로서 본 출원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 본 개시는 신경병성 통증, 루푸스, 바이러스 감염 유도 통증, COVID-19 관련 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 고지방 식이 유도 비만, 알츠하이머 병, 취약 X 증후군 및 관련 병태의 치료에 유용한 MNK 억제제로서 유용한 화합물 및 방법을 기술한다. 본 개시는 비정상적인 MNK 활성화와 관련된 다른 질환 유형 및 다른 질환의 치료에 유용한 신규한 화학형태를 추가로 설명한다.

[0004] 배경기술

[0005] 통증의 부적절한 치료는 미국에서 강력한 건강 문제이다. 모든 미국인의 1/3은 일부 형태의 만성 통증을 앓고 있고, 이들 중 1/3은 현재의 의학적 요법에 내성인 통증을 갖는다. 통증의 경제적 영향은 해마다 약 1000억 달러 정도로 크다. 모르핀으로 형성된 오피오이드 또는 마약성 진통제는 급성 및 만성 중증 통증에 대한 가장 효과적인 치료이다. 그러나, 이들의 임상 유용성은 종종 동등한 통증 완화를 달성하기 위해 용량의 상승을 필요로 하는 진통제 내성의 발달에 의해 방해된다. 또한, 이들 약물은 종종 신경병성 통증 치료에 비효과적이다. 이러한 복잡한 병리생리학적 사이클은 생성된 약물-유도 진정작용, 감소된 신체적 활성화, 변비, 호흡 억제, 높은 중독 가능성 및 기타 부작용으로 인해 이들 환자의 삶의 질에 대하여 중대한 장벽을 나타낸다.

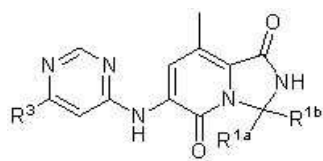
[0006] 따라서, 신경병성 통증을 치료하는데 효과적인 화합물을 개발할 필요가 있다. 본 개시의 구현에는 이러한 요구를 충족시키고 추가적인 관련 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0007] 간단하게, 본 개시의 구현에는 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 및 전구약물을 포함하는 화합물을 제공한다.

[0008] 일 양태에서, 본 개시는 구조 I의 화합물:

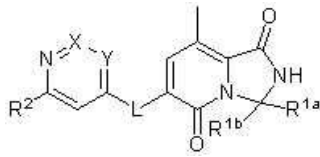
[0009] [구조 I]



[0010] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 제공하되, 식에서, R^{1a} , R^{1b} , 및 R^3 각각은 본원에 정의된 바와 같다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시는 구조 II의 화합물:

[0013] [구조 II]



[0014]

[0015] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 제공하되, 식에서, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , X, Y 및 L은 본원에 정의된 바와 같다.

[0016] 또 다른 양태에서, 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 질환 및 장애(예를 들어, 신경병성 통증)의 치료를 위한 이의 사용 방법이 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0017] 다음의 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 개시의 특정 양태를 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본 개시는 본원에 제시된 구체적인 구현예들의 상세한 설명과 조합하여 이들 도면들 중 하나 이상을 참조하여 더 잘 이해될 수 있다.

도 1은 본 개시에 따른 10 mg/kg의 MNK 억제제가 경구 투여된 마우스에서 4ET-03-009의 시간 경과에 따른 평균 혈청 농도의 그래프이다.

도 2 좌측 패널은 MNK 억제제(4-ET-03-009) 또는 대조군(비히클)을 투여한 마우스의 좌골 신경, 간, 뇌 및 배근 신경절(CRD)로부터 수확된 조직에서 eIF4E 및 인산화된 eIF4E(p-eIF4E)를 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 2 우측 패널은 시험 및 대조군 마우스의 조직에서 평균 p-eIF4E 수준을 정량화하는 일련의 그래프이다.

도 3은 20 mg/kg으로 경구 투여된 마우스에서 4ET-03-009의 시간 경과에 따른 평균 혈청 농도의 그래프이다.

도 4는 IL-6 유발 찡그림 시험(grimace test)에서 화합물의 평가를 나타낸다.

도 5는 IL-6 유발 찡그림 시험에서의 효과 크기의 비교를 도시한다.

도 6은 4ET-01-021의 용량에 대한 IL-6 유발 찡그림 시험에서의 효과 크기를 나타내는 그래프이다.

도 7a 내지 도 7p는 4ET-01-021이 투여된 마우스로부터의 조직에서의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 개시의 화합물은 비정상적인 MNK 활성화와 연관된 질환, 예를 들어 신경병성 통증, 루푸스, 바이러스 감염-유도 통증, COVID-19 관련 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 비알코올성 지방간 질환(NAFD), 고지방 식이 유도 비만, 알츠하이머 병, 취약 X 증후군을 치료하고 예방할 수 있다. MNK는 통증 신호전달에 중요한 역할을 한다는 것이 발견되었다. 그 결과, MNK는 신경병성 통증뿐만 아니라 루푸스, 바이러스 감염-유도 통증, COVID-19 관련 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 비알코올성 지방간 질환(NAFD), 고지방 식이 유도 비만, 알츠하이머 병, 취약 X 증후군을 포함하는 통증 관련 장애의 치료를 위한 잠재적인 약물 표적이다.

[0019] 상세한 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 구성요소를 갖거나 포함하거나 구성되는 것으로 기술되거나, 공정이 특정 공정 단계를 갖거나 포함하거나 구성되는 것으로 기술되는 경우, 본 교시의 조성물은 또한 언급된 성분으로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되며, 본 교시의 공정은 또한 언급된 공정 단계로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 것으로 고려된다.

[0020] 본 출원에서, 요소 또는 구성요소가 언급된 요소 또는 구성요소의 목록에 포함되고/되거나 이로부터 선택되는 경우, 요소 또는 구성요소는 언급된 요소 또는 구성요소 중 어느 하나일 수 있고, 언급된 요소 또는 구성요소 중 둘 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0021] 본 개시는 MNK 억제제 및 MNK 억제제를 사용하는 신경병성 통증을 포함한 질환 및 장애의 치료에 관한 것이다. MNK 억제제는 본원에 기재된 eFT508 유도체를 포함한다. 본 개시의 이러한 MNK 억제제는 eFT508과 상이한 구조를 갖고, 신경병성 통증의 치료에서 유사한 용량의 eFT508보다 더 큰 통증의 감소, eFT508과 비교하여 더 낮은 용량 또는 더 낮은 빈도에서의 동일한 효능 또는 eFT508보다 더 낮은 독성 및 더 양호한 부작용 프로파일과 같

은 상대적인 개선을 나타낼 수 있다. 신경병성 통증의 치료에서 이러한 상대적인 개선은 직접 또는 이러한 개선의 가능성을 나타내는 검정에 의해 측정될 수 있다. 많은 이러한 적합한 검정법이 본원에 개시되어 있다. MNK 억제제는 또한 eFT508과 비교하여 MNK 억제제가 더 낮은 혈액 뇌 장벽 침투, 중추신경계 부작용 감소와 같은 신경병성 통증의 치료에 더 임상적으로 적합하게 된다는 점에서 다른 개선을 가질 수 있다. 다른 질환 및 장애, 특히 본원에 개시된 것과 관련하여 eFT508과 비교하여 유사한 개선이 관찰될 수 있다.

- [0022] 아래의 설명에서, 본 개시의 다양한 구현예에 대한 철저한 이해를 제공하기 위해 특정한 구체적인 세부사항이 기재된다. 그러나, 당업자는 본 개시가 이러한 세부 사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0023]문맥상 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구항 전체에 걸쳐 "포함하다" 및 "포함한다" "포함하는"과 같은 그 변형된 단어들은 개방적이고 포괄적인 의미, 즉, "포함하지만, 이에 제한되지 않는"으로 해석되어야 한다.
- [0024]본 명세서에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는, 달리 명시되지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수의 값, 그리고 적절한 경우, 그의 분수(예컨대, 하나의 정수의 1/10 및 1/100)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"및 "대략"은, 달리 명시되지 않는 한, 표시된 범위, 값 또는 구조의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ 또는 $\pm 1\%$ 를 의미한다. 대안의 사용(예를 들어, "또는")은 대안의 하나, 둘 모두, 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0025]명세서 전체에서 "일 구현예" 또는 "구현예"에 대한 언급은 구현예와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조, 또는 특성이 본 개시의 적어도 하나의 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 명세서 전체의 다양한 곳에서 "일 구현예에서" 또는 "구현예에서"라는 어구의 출현은 반드시 모두 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니다. 더 나아가, 특정 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0026]달리 정의되지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 내용이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다.
- [0027]"아미노"는 $-\text{NH}_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0028]"카르복시" 또는 "카르복실"은 $-\text{CO}_2\text{H}$ 라디칼을 지칭한다.
- [0029]"시아노"는 $-\text{CN}$ 라디칼을 지칭한다.
- [0030]"하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-\text{OH}$ 라디칼을 지칭한다.
- [0031]"니트로"는 $-\text{NO}_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0032]"옥소"는 $=\text{O}$ 치환기를 지칭한다.
- [0033]"티올"은 $-\text{SH}$ 치환기를 지칭한다.
- [0034]"티옥소"는 $=\text{S}$ 치환기를 지칭한다.
- [0035]"알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 또는 이들 범위 내의 임의의 값, 예컨대 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 알킬 등을 갖는, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 온전히 탄소 및 산소 원자로만 이루어진 포화, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), *n*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등을 지칭한다. 언급된 탄소 수는 탄소 골격 및 탄소 분지에 관한 것으로, 임의의 치환기에 속하는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬기는 선택적으로 치환된다.
- [0036]"알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐), 또는 이들 범위 내의 임의의 값을 가지는, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 온전히 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 불포화, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼, 예를 들어, 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등을 지칭한다 언급된 탄소 수는 탄소 골격 및 탄소 분지에 관한 것으로, 임의의 치환기에 속하는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알케닐기는 선택적으로 치환된다.
- [0037]용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐), 2 내지 9개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_9$ 알키닐), 또는 2 내지 6

개의 탄소 원자(C_2 - C_6 알킬닐), 또는 이들 범위 내의 임의의 값을 가지고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 불포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬닐기의 예는 에틸닐, 프로파길, 부트-1-이닐, 부트-2-이닐 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 언급된 탄소 수는 탄소 골격 및 탄소 분지에 관한 것으로, 임의의 치환기에 속하는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬닐기는 선택적으로 치환된다.

[0038] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 지칭하되, 식에서, R_a 는, 위에 정의된 바와 같이, 1 내지 12개의 탄소 원자(C_1 - C_{12} 알콕시), 1 내지 8개의 탄소 원자(C_1 - C_8 알콕시) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(C_1 - C_6 알콕시), 또는 이들 범위 내의 임의의 값을 함유하는 알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알콕시기는 선택적으로 치환된다.

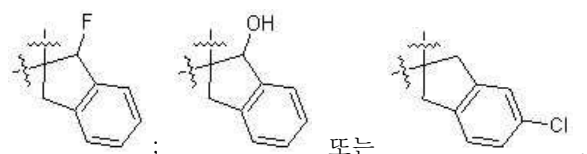
[0039] "아미닐"은 화학식 $-NR_aR_b$ 의 라디칼을 지칭하되, 식에서 R_a 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고, R_b 는 C_1 - C_6 알킬이다(위에서 정의된 바와 같음). 아미닐기의 C_1 - C_6 알킬 부분은 달리 언급되지 않는 한 선택적으로 치환된다.

[0040] "아미닐알킬사이클로알킬"은 화학식 $-R_aR_bNR_cR_d$ 의 라디칼을 지칭하되, 식에서, R_a 는 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬이고, R_b 는 C_1 - C_6 알킬이고, R_c 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이며 R_d 는 C_1 - C_6 알킬이다(위에서 정의된 바와 같음). 아미닐알킬사이클로알킬기의 사이클로알킬 및 각각의 C_1 - C_6 알킬 부분은 달리 언급되지 않는 한 선택적으로 치환된다.

[0041] "방향족 고리"는 동일한 원자 세트를 갖는 다른 결합 배열에 비해 증가된 안정성을 나타내는 공명 결합의 고리를 갖는 환형 평면 분자 또는 분자의 일부(즉, 라디칼)를 지칭한다. 일반적으로, 방향족 고리는 공유결합된 결합된 동일평면 원자의 세트를 함유하고, 다수의 π -전자(예를 들어, 교번하는 이중 및 단일 결합)를 포함하는데, 이는 짝수이지만 4의 배수가 아니다(즉, $4n + 2\pi$ -전자, 여기서 $n = 0, 1, 2, 3$ 등). 방향족 고리는 페닐, 나프테닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리도닐, 피리다지닐, 및 피리미도닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, "방향족 고리"는 선택적으로 치환된 모든 라디칼을 포함한다.

[0042] "아릴"은 6 내지 18개의 탄소 원자, 예를 들어 6 내지 10개의 탄소 원자(C_6 - C_{10} 아릴) 및 적어도 하나의 카르보사이클릭 방향족 고리를 포함하는 카르보사이클릭 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 개시의 구현예의 목적을 위해, 아릴 라디칼은 융합 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 단일환, 이환, 삼환 또는 사환 고리 시스템이다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0043] 본원에 사용된 "아릴"은 비방향족 모이어티를 포함하는 융합 고리 시스템을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 아릴은 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:



[0044] ; 또는 .

[0045] 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 아릴기는 선택적으로 치환된다.

[0046] 용어 "아릴알킬" 또는 "아랄킬"은 -알킬-아릴기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 아릴기는 본원에 정의된 바와 같다. 본 개시의 아랄킬기는 선택적으로 치환된다. 아릴알킬기의 예는, 예를 들어, 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 플루오레닐메틸 등을 포함한다.

[0047] "시아노알킬"은 적어도 하나의 시아노 치환기를 포함하는 알킬기를 지칭한다. $-CN$ 치환기는 1차, 2차 또는 3차 탄소 상에 존재할 수 있다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 시아노알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0048] "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리 원자 각각이 탄소인 고리 시스템을 지칭한다.

[0049] "사이클로알킬"은 오로지 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 비방향족 단일환 또는 다환 카르보사이클릭 라디칼을

지칭하며, 이는 3 내지 15개의 고리 탄소 원자(C_3 - C_{15} 사이클로알킬), 3 내지 10개의 고리 탄소 원자(C_3 - C_{10} 사이클로알킬), 또는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자(C_3 - C_8 사이클로알킬), 또는 이들 범위 내의 임의의 값, 예컨대 3 내지 4개의 탄소 원자(C_3 - C_4 사이클로알킬)를 갖는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 포화되거나 부분적으로 불포화되고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 단일환 라디칼은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환 라디칼은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 테칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 사이클로알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0050] "알킬사이클로알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼기를 지칭하되, 식에서, R_a 는 사이클로알킬기이고, R_b 는 위에 정의된 바와 같은 알킬기이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬사이클로알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0051] "융합된"은 또 다른 고리 구조에 융합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다.

[0052] "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0053] "할로알킬"은 위에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 할로알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0054] "할로사이클로알킬"은 위에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 할로사이클로알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0055] "할로알킬사이클로알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼기를 지칭하되, 식에서, R_a 는 사이클로알킬기이고, R_b 는 할로알킬기이다(위에서 정의된 바와 같음). 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 할로알킬사이클로알킬기는 선택적으로 치환된다.

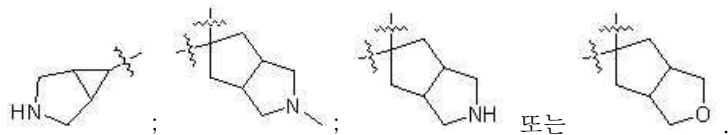
[0056] "할로사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼기를 지칭하되, 식에서 R_a 는 알킬기이고 R_b 는 할로사이클로알킬기이다(위에서 정의된 바와 같음). 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 할로사이클로알킬알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0057] "헤테로사이클릴사이클로알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼기를 지칭하되, 식에서, R_a 는 사이클로알킬기이고, R_b 는 헤테로사이클릴기이다(본원에 정의된 바와 같음). 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴사이클로알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0058] "하이드록실알킬"은, 위에서 정의된 바와 같은, 하나 이상의 하이드록실 라디칼에 의해 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 하이드록실알킬 라디칼은 알킬 탄소 원자를 통해 주 사슬에 연결된다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 하이드록실알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0059] "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭", 또는 "헤테로사이클"은, 1 내지 10개의 고리 탄소 원자(예를 들어, 2 내지 10개) 및 1 내지 6개의 고리 헤테로원자(질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 갖는, 3- 내지 18-원, 예를 들어, 3- 내지 10-원 또는 3- 내지 8-원 비방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화되며, 융합된, 스피로환형 및/또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 단일환, 이환, 삼환 또는 사환 고리 시스템이다. 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 단일 고리를 갖는 헤테로사이클릭 단위의 비제한적인 예는 디아지리닐, 아지리디닐, 우라졸릴, 아제티디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 옥사티아졸리디노닐, 옥사졸리디노닐, 하이단토이닐, 테트라하이드로퓨라닐, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리딘-2-오닐(발레로락탐), 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-아제피닐, 2,3-디하이드로-1H-인돌, 및 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린을 포함한다. 2개 이상의 고리를 갖는 헤테로사이클릭 단위의 비제한적인 예는 헥사하이드로-1H-피롤리디닐, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인돌릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 크로만닐,

이소크로만닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 및 데카하이드로-1*H*-사이클로옥타[b]피롤릴을 포함한다. 본원에 사용된 "헤테로사이클릴"은 추가적인 비헤테로사이클릴 성분을 포함하는 융합 고리 시스템을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:



[0060]

명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴기는 선택적으로 치환된다.

[0061]

"할로헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 할로 치환기를 포함하는 헤테로사이클릴기를 지칭한다. 할로 치환기는 1차, 2차 또는 3차 탄소 상에 존재할 수 있다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 할로헤테로사이클릴기는 선택적으로 치환된다

[0062]

"할로헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼기를 지칭하되, 식에서 R_a 는 알킬기이고 R_b 는 할로헤테로사이클릴기이다(위에서 정의된 바와 같음). 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 할로헤테로사이클릴알킬기는 선택적으로 치환된다.

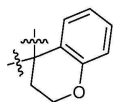
[0063]

"헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ 의 라디칼기를 지칭하되, 식에서 R_a 는 알킬기이고 R_b 는 헤테로사이클릴기이다(위에서 정의된 바와 같음). 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬기는 선택적으로 치환된다.

[0064]

"헤테로아릴"은 1 내지 13개의 고리 탄소 원자, 1 내지 6개의 고리 헤테로원자(질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택됨) 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 18-원, 예를 들어, 5- 내지 6-원 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은 단일환, 이환, 삼환 또는 사환 고리 시스템일 수 있는데, 이는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 예시는, 이에 제한되지는 않으나, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토피라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함한다. 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소 등)가 아릴 모이어티의 일부가 아닌 융합된 고리 시스템을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 하기 구조를 가질 수 있다:

[0065]



[0066]

명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴기는 선택적으로 치환된다.

[0067]

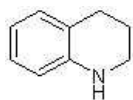
단일 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예는 1,2,3,4-테트라졸릴, [1,2,3]트리아졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 트리아지닐, 티아졸릴, 1*H*-이미다졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 피리미디닐, 2-페닐피리미디닐, 피리디닐, 3-메틸피리디닐 및 4-디메틸아미노피리디닐을 포함한다. 2개 이상의 융합 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예는, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 신놀리닐, 나프티리디닐, 페난트리디닐, 7*H*-푸리닐, 9*H*-푸리닐, 6-아미노-9*H*-푸리닐, 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐, 피리도[2,3-*d*]피리미디닐, 2-페닐벤조[*d*]티아졸릴, 1*H*-인돌릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌릴, 퀴녹살리닐, 5-메틸퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 8-하이드록시-퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐을 포함한다.

[0068]

[0069] 위에 기재된 바와 같은 헤테로아릴기의 하나의 비제한적인 예는 C₁-C₅헤테로아릴로서, 1 내지 5개의 탄소 고리 원자 및 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자인 적어도 하나의 추가의 고리 원자(바람직하게는 헤테로원자인 1 내지 4개의 추가 고리 원자)를 포함한다. C₁-C₅헤테로아릴의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 트리아지닐, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 이미다졸-1-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 이속사졸린-5-일, 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 및 피리딘-4-일을 포함한다.

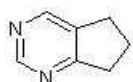
[0070] 달리 언급되지 않는 한, 2개의 치환기가 함께 취해져 명시된 수의 고리 원자를 갖는 고리를 형성할 때(예를 들어, R² 및 R³는 이들이 부착되는 질소(N)와 함께 3개 내지 7개의 고리원을 갖는 고리를 형성함), 고리는 탄소 원자 및 선택적으로 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 3)의 추가 헤테로 원자를 가질 수 있다. 고리는 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있고, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0071] 본 개시의 목적을 위해, 단일 헤테로원자를 포함하는 융합된 고리 단위뿐 아니라 스피로환형 고리, 이환 고리 등은 헤테로원자 함유 고리에 상응하는 환형 부류에 속하는 것으로 간주될 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린은:



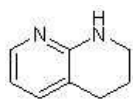
[0072]

[0073] 본 개시의 목적을 위해, 헤테로사이클릭 단위로 간주된다. 하기 화학식을 갖는 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타피리미딘은:



[0074]

[0075] 본 개시의 목적을 위해, 헤테로아릴 단위로 간주된다. 융합 고리 단위가 포화된 및 아릴 고리 둘 모두에 헤테로원자를 함유할 때, 아릴 고리는 우세할 것이고, 고리가 할당되는 카테고리의 유형을 결정한다. 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 1,2,3,4-테트라하이드로-[1,8]나프티리딘은:



[0076]

[0077] 본 개시의 목적을 위해, 헤테로아릴 단위로 간주된다.

[0078] 용어 또는 이의 접두사 어근 중 하나가 치환기의 명칭에 나타날 때마다, 명칭은 본원에 제공된 이러한 제한을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 이들의 접두사 어근 중 하나가 치환기의 명칭에 나타날 때마다(예를 들어, 아릴알킬, 알킬아미노), 이러한 명칭은 "알킬" 및 "아릴"에 대해 위에서 주어진 한계를 포함하는 것으로 해석되어야 한다

[0079] 용어 "치환된"은 명세서 전체에 걸쳐 사용된다. 용어 "치환된"은 본원에서 비환형이든 환형이든지 간에, 본원에서 아래에 정의된 바와 같은 하나의 치환기 또는 수 개(예를 들어, 1 내지 10개)의 치환기로 대체된 하나 이상의 수소 원자를 갖는 모이어티로 정의된다. 치환기는 한 번에 단일 모이어티의 1 또는 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 또한, 이들 치환기는 2개의 인접한 탄소 상의 2개의 수소 원자를 대체하여 상기 치환기, 새로운 모이어티 또는 단위를 형성할 수 있다. 예를 들어, 단일 수소 원자 대체를 필요로 하는 치환된 단위는 할로젠, 하이드록실 등을 포함한다. 2개의 수소 원자 대체는 카르보닐, 옥시미노 등을 포함한다. 인접한 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자 대체는 에폭시 등을 포함한다. 용어 "치환된"은, 본 명세서 전체에 걸쳐, 모이어티가 치환기에 의해 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가질 수 있음을 나타내기 위해 사용된다. 모이어티가 "치환된"으로 기재되는 경우, 임의의 수의 수소 원자가 대체될 수 있다. 예를 들어, 디플루오로메틸은 치환된 C₁알킬이고; 트리플루오로메틸은 치환된 C₁알킬이고; 4-하이드록시페닐은 치환된 방향족 고리이고; (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 치환된 C₈알킬이며; 3-구아니디노프로필은 치환된 C₃알킬이고; 2-카르복시피리디닐은 치환된 헤테로아릴이다.

- [0080] 본원에 정의된 가변기, 예를 들어, 본원에 정의된 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴기는 단독으로 사용되든지 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 선택적으로 치환될 수 있다. 선택적으로 치환된 기가 그렇게 표시된다.
- [0081] "신경병성 통증"은 유해한 강도에 근접하거나 초과하는 자극, 예컨대, 유해한 정도의 열 또는 추위, 신체 조직에 대한 기계적 손상, 신체 조직에 대한 화학적 손상 또는 잠재적으로 유해한 화학물질에 대한 노출에 의해 급성으로 유발되지 않은 통증, 또는 일부 경우에 급성 염증을 지칭한다(이들 자극에 의해 유발된 통증은 통각수용성 통증으로 지칭됨). 신경병성 통증은 뉴런에 영향을 미치는 질환 또는 손상으로부터 발생하며 감각장애(비정상적인 감각, 이질통증(무해하고 일반적으로 비통증적인 자극으로 인한 통증) 또는 둘 다를 특징으로 한다. 신경병성 통증은 상이한 시간에 연속적, 단편적, 또는 둘 다일 수 있다. 단편적 신경병성 통증은 종종 전기 충격과 같은 느낌으로 설명된다. 신경병성 통증은 또한 전기 충격 감각을 포함하거나 포함하지 않는 작열감 또는 한기, "편 및 바늘" 감각, 저림, 가려움증, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 신경병성 통증은 급성 또는 만성일 수 있다. 급성 신경병성 통증은 일반적으로 외상 또는 화학요법 또는 다른 약물 치료에서의 신경 손상으로부터 발생한다. 신경병성 통증은 3개월이 넘게 지속된 경우 만성으로 정의된다.
- [0082] "환자" 또는 "대상체"는 동물, 예컨대, 포유류, 예를 들어, 인간을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료제 및 수의학 적용 모두에서 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류이고, 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 다른 대상체는 오피오이드를 잘 관용하지 않는 포유류 또는 개, 고양이 및 말과 같은 통상적인 애완동물 또는 가축 동물인 포유류를 포함한다.
- [0083] "포유류"는 인간 및 실험실 동물 및 가정용 애완동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼)과 같은 가축 동물, 및 비가축 동물, 예컨대 야생동물 등을 포함한다.
- [0084] "MNK"는 미토겐 활성화 단백질(MAP) 키나제(MAPK) 상호작용 키나제를 나타낸다.
- [0085] "약학적으로 허용 가능한"은 동물 또는 인간에게 투여될 때 유해, 알레르기성 또는 다른 바람직하지 않은 반응을 생성하지 않는 분자 개체 및 조성물을 지칭한다.
- [0086] "약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는, 제한 없이, 임의의 어췌버트, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장제, 용매 또는 유화제를 포함한다.
- [0087] "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.
- [0088] "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 효과를 보유하는 염을 지칭하며, 이는 생물학적으로 용인되거나, 생물학적으로 대상체에 투여하기에 적합하다. 일반적으로, 문헌[S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19], 및 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002]을 참조한다. 바람직한 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 약리학적으로 효과적이고 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하기에 적합한 것이다. 이에 제한되지는 않으나, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 및 이에 제한되지는 않으나, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히프르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 같은 유기산으로 형성된 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염.
- [0089] "약학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 유리 산의 생물학적 효과를 보유하는 염을 지칭하며, 이는 생물학적으로 용인되거나, 생물학적으로 대상체에게 투여하기에 적합하다. 일반적으로, 문헌[S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19], 및 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002]을 참조한다. 바람직한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 약리학적으로 효과적이고 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하기에 적합한 것이다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 염기 또는 유

기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조된다 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다 유기 염기로부터 유도된 염은, 이에 제한되지는 않으나, 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 천연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0090] "약물"은 생물학적으로 활성이고 필요로 하는 환자에게 투여한 후 원하는 생리학적 효과를 제공하는 화합물을 지칭한다.

[0091] "전구약물"은 생리학적 조건 하에서 또는 용매분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물(예를 들어, 구조 I 또는 II의 화합물)로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용 가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 일부 양태에서, 전구약물은 대상체에게 투여될 때 비활성이지만, 생체 내에서, 예를 들어, 가수분해에 의해 활성 화합물로 전환된다. 전구약물 화합물은 종종 포유류 유기체에서 용해도, 조직 상용성 또는 지연 방출에서 이점을 가진다(예를 들어, 문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물의 논의는 문헌[Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987](둘 다 전체가 참조로서 본원에 포함됨)에 제공된다. 용어 "전구약물"은 또한 그러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유결합된 담체를 포함하는 것으로 의도한다 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물의 전구약물은 통상적으로, 일상적인 조작으로 또는 생체 내에서 변형이 절단되는 방식으로 활성 화합물에 존재하는 작용기를 모 활성 화합물로 변형시킴으로써 제조된다. 전구약물은 포유동물 대상체에게 활성 화합물의 전구약물이 투여될 때 하이드록시, 아미노 또는 티올기가 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토기를 형성하는 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 활성 화합물 내 하이드록시 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체, 또는 아민 작용기의 아세트아미드, 폼아미드 및 벤즈아미드 유도체 등을 포함한다.

[0092] 또한, 본 개시의 구현에는 MNK 억제제의 전구약물을 제공할 수 있다. 전구약물은 활성 약물로 전환될 수 있는 화합물이다. 일반적으로, 전구약물은 환자에게 주어지고, 그 다음 생체 내에서 화합물의 생리학적으로 활성인 형태로 전환된다. 일부 경우에, 전구약물은 원하는 생리학적 효과를 가질 수 있다. 본 개시의 전구약물은 에스테르, 아미드, 포스페이트 에스테르, 설폰아미드 또는 이들의 조합을 포함하는 작용기를 포함할 수 있다.

[0093] "유도체"는 하나의 원자를 또 다른 원자 또는 원자의 기로 대체함으로써 모 화합물로부터 합성될 수 있는 화합물을 지칭한다.

[0094] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 하기에 정의된 바와 같은 질환 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 적용을 달성하기에 충분한 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 치료 적용(생체 내) 또는 치료되는 대상체 및 질환 병태, 예를 들어, 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있는데, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이러한 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어, 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도할 용량에 적용된다. 구체적인 용량은 선택된 특정 화합물, 후속될 투여 계획, 다른 화합물과 조합하여 투여되는지 여부, 투여 시점, 투여되는 조직, 및 화합물이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0095] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 치료 효과 및/또는 예방 효과를 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환, 장애 또는 의학적 병태와 관련하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이점은 치료되는 기저 장애의 소거 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 이점은 대상체가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있음에도 불구하고 대상체에서 개선이 관찰되도록 하는 기저 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 소거 또는 개선으로 달성된다. 예방 효과는 질환 또는 병태의 발현을 지연시키거나 제거하거나, 질환 또는 병태의 증상의 개시를 지연 또는 제거하거나, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나, 중단하거나, 역전시키는 것, 또는

이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 예방적 이익을 위해, 이러한 질환의 진단이 이루어지지 않았을 수 있더라도, 특정 질환이 발생할 위험이 있는 대상체, 또는 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상이 보고된 대상체에게 조성물이 투여된다.

- [0096] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공동 투여", "조합하여 투여됨" 및 이들의 문법적 등가물은 인간을 포함하는 동물에게 2개 이상의 제제를 투여하는 것을 포함하며, 따라서 2개의 제제 및/또는 이들의 대사 산물이 동시에 대상체에 존재한다. 공동 투여는 별도의 조성물로 동시 투여, 별도의 조성물로 상이한 시간에 투여, 또는 두 제제가 존재하는 하나의 조성물의 투여를 포함한다.
- [0097] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 4차 암모늄 염, 예컨대, 4차 아민 알킬 할라이드 염(예를 들어, 메틸 브로마이드)을 포함한다.
- [0098] 용어 "생체 내"는 대상체의 신체에서 발생하는 사건을 지칭한다.
- [0099] 본원에 개시된 구현예는 또한 구조 I 또는 II의 모든 약학적으로 허용 가능한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0100] 특정 구현예는 또한 개시된 화합물의 생체 내 대사 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 생성물은, 예를 들어, 주로 효소적 공정으로 인한 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 기인할 수 있다. 따라서, 구현예는 이의 대사 생성물을 생성하기에 충분한 기간 동안 본 개시의 화합물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 공정에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 통상적으로, 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이 또는 인간과 같은 동물에게 검출 가능한 용량으로 본 개시의 방사성 표지된 화합물을 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간을 허용하고, 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 화합물의 전환 생성물을 분리함으로써 식별된다.
- [0101] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리 및 효과적인 치료제로의 제형화에서 생존하도록 충분히 강한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0102] 종종 결정화는 본원에 개시된 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 함께 하나 이상의 본 개시의 화합물을 포함하는 응집체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용매는 물이며, 이 경우 용매화물은 수화물이다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 용매는 유기 용매이다. 따라서, 본 개시물의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함하는 수화물 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있는 반면, 다른 경우에 본 개시의 화합물은 단순히 우발적으로 물을 보유할 수 있거나 또는 물과 일부 우발적인 용매의 혼합물이다.
- [0103] "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 기재되는 상황 이벤트가 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하며, 그 기재는 상기 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있으며, 이러한 기재는 치환된 아릴 라디칼 및 치환이 없는 아릴 라디칼 둘 모두를 포함함을 의미한다.
- [0104] "약학적 조성물"은 본 개시의 화합물의 제형 및 본 개시의 화합물을 포유류, 예를 들어, 인간에게 전달하기 위해 당업계에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 이러한 매질은 모든 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0105] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 교환될 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시는 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포괄하고, 분자들이 서로 중첩되지 않는 거울 상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.
- [0106] 본 개시의 화합물(즉, 구조 I 또는 II의 화합물) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 기하학적 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 면에서 (R)- 또는 (S)-, 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 기타 입체이성질체 형태와 같은 입체이성질체가 생기게 할 수 있다. 따라서, 구현예는 이러한 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함한다. 광학적 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신포논(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있거나, 통상적인 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정을 사용하여 분리될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은, 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 적합한 광학적으로 순

수한 전구체 또는 분리물로부터의 키랄 합성을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하고, 달리 명시되지 않는 경우, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태도 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0107] 본 개시의 구현에는 모든 방식의 회전이성질체 및 본 개시의 화합물의 구조적으로 제한된 상태를 포함한다. 단일 결합에 대한 부자유 회전으로 인해 발생하는 입체이성질체인 회전장애이성질체도 또한 포함되는데, 여기서 입체 스트레인 또는 다른 기여자로 인한 에너지 차이가 개별 형태이성질체의 단리를 허용하기에 충분히 강한 회전에 대한 장벽을 생성한다. 일 예로서, 본 개시의 특정 화합물은 회전장애이성질체의 혼합물로서 존재하거나 하나의 회전장애이성질체의 존재를 위해 정제되거나 하나의 회전장애이성질체가 풍부할 수 있다.

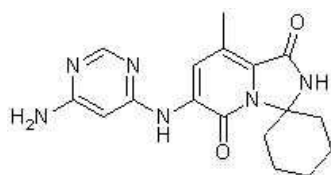
[0108] 일부 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물이다. 다른 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물은 실질적으로 1개의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.

[0109] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 따라서, 구현예는 개시된 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

[0110] 본원에 사용된 화학적 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name Version 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Profeefintional Version 17.0.0.206 소프트웨어 명명 프로그램(CambridgeSoft)을 사용하는 I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형된 형태이다. 본원에 사용된 복잡한 화학명의 경우, 치환기는 통상적으로 치환기가 부착되는 기 앞에 명명된다. 예를 들어, 사이클로프로필에틸은 사이클로프로필 치환기를 갖는 에틸 골격을 포함한다. 하기에 기재된 것을 제외하고는, 원자가를 완전하게 하기 위해 충분한 수소 원자에 결합되는 것으로 가정되는 일부 탄소 원자 상의 모든 결합을 제외하고는, 본원의 화학 구조 다이어그램에서 모든 결합이 식별된다.

[0111] 화합물

[0112] 본 개시의 MNK 억제제는 eFT508 유도체이다. eFT508의 구조가 하기에 나타나 있다:



[0113]

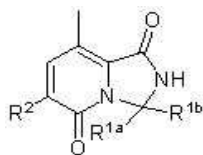
[0114] eFT508

[0115] eFT508은 두 가지 이소형에 대해 1 내지 2 nM의 IC₅₀을 갖는 경구로 생체이용 가능한 MNK1 및 MNK2 억제제이다. 따라서, 일부 구현예에서 치료제로서 사용되는 본 개시의 MNK 억제제는 MNK1, MNK2, 또는 둘 모두에 대해 1 내지 2 nM 미만(포함하지 않음)의 IC₅₀을 가질 수 있다.

[0116] 시험관 내에서, eFT508은 다양한 종양 세포주에서 2 내지 16 nM 사이의 IC₅₀을 가지며 209번 세린에서 용량 의존적으로 eIF4E 인산화를 감소시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 치료 용도를 위한 본 개시의 MNK 억제제는 동일한 종양 세포주에서 eFT508보다 낮은 IC₅₀ 값을 나타낼 수 있다. eFT508은 다수의 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL) 세포주에 대한 항증식 활성을 나타냈다. 일부 구현예에서, 본 개시의 MNK 억제제는 또한 eFT508보다 낮은 농도에서 이러한 DLBCL 세포주에 대한 항증식 활성을 나타낼 수 있다. MNK2에 결합된 eFT508의 공결정 구조는 Lys161과 Met162의 주요 수소 결합 상호작용을 나타낸다(J. Med. Chem. 2018, 61, 3516-3540, 참조로서 본원에 포함됨). 특정 구현예에서, 본 개시의 MNK 억제제는 또한 MNK2와 동일한 수소 결합 상호작용을 나타낼 수 있다.

[0117] 본 개시는 eFT508을 포함하지 않는 MNK 억제제를 제공한다. MNK 억제제는 하기 구조 Ia:

[0118] [구조 Ia]



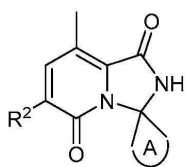
[0119]

[0120] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 가질 수 있되, 식에서:

[0121] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 동일하다. 특정 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 상이하다. R^{1a} 또는 R^{1b} 는 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 *tert*-부틸기일 수 있다. R^{1a} 또는 R^{1b} 치환기는 동일한 알킬기, 또는 상이한 알킬기일 수 있다. 예를 들어, R^{1a} 는 메틸기일 수 있는 반면, R^{1b} 는 에틸기일 수 있다. 다른 예로서, R^{1a} 는 이소프로필 기일 수 있는 반면, R^{1b} 는 *tert*-부틸기일 수 있다. 치환기 R^{1a} 또는 R^{1b} 의 임의의 알킬기 조합을 사용할 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 연결되어 사이클릭 모이어티를 형성한다. 특정 구현예에서, 화합물은 하기 구조 Ib:

[0123] [구조 Ib]



[0124]

[0125] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 가지되, 식에서:

[0126] R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 연결되어 고리 A를 형성할 수 있다.

[0127] 구조 Ib, 치환기 R^{1a} 또는 R^{1b} 는 함께 환형 모이어티 A로 표시된 환형 화합물을 형성할 수 있다. 예를 들어, 구조 Ib의 환형 모이어티 A는 5-원 고리를 포함할 수 있다. 구조 Ib의 환형 모이어티 A는 비치환된 환형 화합물일 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 비치환된 5-원 고리, 예컨대 사이클로펜탄일 수 있다. 또한, 구조 Ib의 환형 모이어티 A는 하나 이상의 알킬 치환을 가질 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A 상의 알킬 치환은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 또는 *tert*-부틸기를 포함할 수 있다. 치환된 위치는 사이클로펜탄의 2-, 3-, 4-, 또는 5-번 위치일 수 있다. 치환의 정도는 단일-, 이-, 삼 또는 사치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 2,2,5,5-테트라메틸사이클로펜탄일 수 있다. 합성 경로를 사용하여 사이클로펜탄 고리에 상이한 치환 패턴을 설치할 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 3,3,4,4-테트라메틸사이클로펜탄일 수 있다.

[0128] 추가적으로, 환형 모이어티 A는 융합 고리를 가질 수 있다. 환형 모이어티 A의 일부는 융합 벤젠 고리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 고리를 갖는 융합 벤젠 고리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 벤젠 융합된 사이클로헥실 화합물을 제조하기 위한 합성 경로는 1-테트라론의 사용을 포함할 수 있다. 또한, 환형 모이어티 A는 다른 환형 구조를 갖는 융합된 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 고리를 포함할 수 있다.

[0129] 환형 모이어티 A는 6-원 고리를 포함할 수 있다. 환형 모이어티 A는 비치환된 환형 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 사이클로헥산과 같은 비치환된 6-원 고리일 수 있다. 또한, 환형 모이어티 A는 하나 이상의 알킬 치환을 가질 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A 상의 알킬 치환은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필 또는 *tert*-부틸기를 포함할 수 있다. 환형 모이어티 A는 하나 이상의 헤테로원자 함유 치환기, 예컨대 알코올, 설포아미드, 또는 카르복실산을 가질 수 있다. 치환된 위치는 사이클로헥산의 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-번 위치일 수 있다. 치환의 정도는 단일-, 이-, 삼 또는 사치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 3,5-디메틸사이클로헥산일 수 있다. 합성 경로는 사이클로헥산 고리에 상이한 치환 패턴을

설치하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 2,3,4,5,6-펜타메틸사이클로헥산일 수 있다.

[0130] 환형 모이어티 A는 헤테로사이클릭 화합물을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릭 화합물은 적어도 2개의 상이한 원소의 원자, 예컨대, 탄소 및 산소 원자를 갖는 환형 화합물이다. 예를 들어, 환형 모이어티 A는 테트라하이드로피란일 수 있다. 테트라하이드로피란은 6-원 고리에 1개의 산소 원자 및 5개의 탄소 원자를 포함한다. 헤테로사이클릭 화합물은 알킬 치환기 또는 작용기로 다양한 위치에서 다양한 치환 정도로 추가로 치환될 수 있다. 본 개시에 도시된 구조들 중 일부는 환형 화합물 내에 산소 원자를 포함하지만, 이러한 구조는 단지 예시적인 목적을 위해 제공된다는 것에 유의한다. 합성 경로는 환형 화합물에 상이한 헤테로원자를 설치하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 구조 Ib의 환형 모이어티 A는 피페리딘(질소 원자), 포스포네이트(인 원자), 실리난(규소 원자) 또는 티안(황 원자)을 포함할 수 있다.

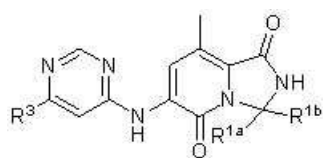
[0131] 환형 모이어티 A는 불포화될 수 있다. 불포화 환형 화합물은 벤젠, 피리딘, 디아진, 옥사진, 디옥신 또는 티아진과 같은 방향족 환형 화합물을 포함할 수 있다. 대안적으로, 환형 모이어티 A는 포화될 수 있다.

[0132] 환형 모이어티 A는 하나 이상의 작용기 치환을 가질 수 있다. 예를 들어, 작용기는 하이드록실, 아민, 아마이드, 카르복실산, 에테르 또는 설포아미드를 포함할 수 있다. 따라서, 환형 모이어티 A는 4-하이드록실 사이클로헥산, 4-카르복실산 사이클로헥산, 4-메톡실 사이클로헥산, 또는 4-알킬설포아미드 사이클로헥산을 포함할 수 있다. 치환된 위치는 사이클로헥산의 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-번 위치일 수 있다. 치환의 정도는 단일-, 이-, 삼-, 사-, 또는 오-치환을 포함할 수 있다. 하나 이상의 작용기가 다양한 치환 위치 및 정도로 헤테로사이클릭 화합물 상에 설치될 수 있다.

[0133] 구조 Ia 및 Ib의 치환기 R^2 는 질소 함유 작용기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 치환기 R^2 의 질소 함유 작용기는 아마이드, 아마이드, 아민, 아민 옥사이드, 아조, 카르바메이트, 카르보디이미드, 엔아민, 방향족 헤테로사이클, 비방향족 헤테로사이클, 하이드라존, 하이드록삼산, 이미드, 이민, 니트릴, 설포아미드 또는 우레아를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방향족 헤테로실은 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 또는 트리아진을 포함할 수 있다. 치환기 R^2 의 질소 함유 작용기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 예를 들어, 이하 4ET-004-006에 나타난 바와 같이, 피리다진은 3번 위치에서 아민기로 치환될 수 있다. 다른 예에서, 피리다진은 이하 4ET-004-003에 나타난 바와 같이 3번 위치에서 사이클로프로필 고리를 함유하는 아마이드로 치환될 수 있다. 질소 함유 작용기 상의 치환의 정도 및 위치는 상이할 수 있다. 치환기 R^2 의 질소 함유 작용기는 $-C_nH_{2n}-$ (여기서, n 은 0 내지 5임)로 나타낸 알킬 사슬을 통해 부착될 수 있다. 이와 관련하여, 치환기 R^2 의 질소 함유 작용기 및 골격 구조 Ia 및 Ib는 n 탄소 원자로 분리된다.

[0134] 구조 Ia 및 Ib의 치환기 R^2 는 방향족 헤테로사이클을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 치환기 R^2 는 4-아미노피리미디닐 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 화합물은 구조 Ic의 화합물:

[0135] [구조 Ic]



[0136]

[0137] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물이되, 식에서,

[0138] R^3 는 아민을 포함할 수 있다.

[0139] 일부 구현예에서, 아민은 1차 아민이다. 일부 구현예에서, R^3 는 $-NH_2$ 이다.

[0140] 일부 구현예에서, R^3 는 이차 아민을 포함할 수 있다. 아민이 2차 아민인 경우, R^3 는 하나의 단부에 작용기를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 작용기는 하이드록실, 설포아미드, 카르복실산, 에스테르, 아민, 아마이드, 모폴린, 피페라진 또는 티오모폴린을 포함할 수 있다. 2차 아민 및 작용기는 $-C_nH_{2n}-$ (식에서, n 은 1 내지 5임)으로 나타낸 알킬 사슬을 통해 부착될 수 있다. 따라서, 치환기 R^3 의 2차 아민 및 작용기는 n 탄소 원자로 분리될 수 있다. 예를 들어, 탄소 원자에 의해 분리된 하이드록실기에 부착된 2차 아민은 아미노알코올($HO-$

C_2H_4NH-)을 형성하는데, 이는 이하에서 실시예 4ET-02-001, 4ET-03-004, 4ET-03-007, 및 4ET-03-011로 나타낸다. 또 다른 예로서, 2개의 탄소 원자에 의해 분리된 설폰아미드기에 부착된 2차 아민은 아미노 설폰아미드($CH_3SO_2NHC_2H_4NH-$)를 형성하고, 이는 이하에서 실시예 4ET-02-004, 4ET-03-012, 4ET-03-013, 및 4ET-03-014로 나타낸다.

[0141] 치환기 R^3 의 아민은 3차 아민을 포함할 수 있다. 치환기 R^3 의 3차 아민은 환형일 수 있다. 치환기 R^3 의 환형 3차 아민은 포화 5-원 고리 또는 6-원 고리의 일부일 수 있다. 예를 들어, 포화된 5-원 고리에서 치환기 R^3 의 환형 3차 아민은 피롤리딘, 이미다졸리딘, 또는 피라졸리딘일 수 있다. 포화된 6-원 고리에서 치환기 R^3 의 환형 3차 아민은 피페리딘 또는 피페라진일 수 있다.

[0142] 3차 아민은 하나의 단부에 작용기를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 작용기는 하이드록실, 설폰아미드, 카르복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 모폴린, 피페라진 또는 티오모폴린을 포함할 수 있다. 3차 아민 및 작용기는 $-C_nH_{2n}-$ (식에서, n 은 1 내지 5임)으로 나타내는 알킬 사슬을 통해 부착될 수 있다. 따라서, 치환기 R^3 및 작용기의 3차 아민은 n 탄소 원자로 분리될 수 있다.

[0143] 치환기 R^3 의 3차 아민은 환형일 수 있다. 치환기 R^3 의 환형 3차 아민은 불포화 5-원 고리 또는 6-원 고리의 일부일 수 있다. 예를 들어, 불포화 5-원 고리에서 치환기 R^3 의 환형 3차 아민은 피라졸, 이미다졸 또는 옥사졸일 수 있다. 불포화 6-원 고리에서 치환기 R^3 의 환형 3차 아민은 피리딘, 디아진, 트리아진 또는 옥사진일 수 있다.

[0144] 치환기 R^3 의 아민은 또한 아미드기를 포함할 수 있다. 치환기 R^3 의 아미드기는 하나의 단부에 작용기를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 작용기는 하이드록실, 설폰아미드, 카르복실산, 에스테르, 아민, 아미드, 모폴린, 피페라진 또는 티오모폴린을 포함할 수 있다.

[0145] 치환기 R^3 의 아미드 및 작용기는 $-C_nH_{2n}-$ (식에서, n 은 0 내지 5임)으로 나타낸 알킬 사슬을 통해 부착될 수 있다. 따라서, 치환기 R^3 의 아미드 및 작용기는 n 탄소 원자로 분리될 수 있다. 예를 들어, 하나의 메틸렌에 의해 모폴린기에 부착된 아미드는 모폴린 아미드를 형성하며, 이는 이하에서 실시예 4ET-02-007, 4ET-03-027, 및 4ET-03-028로 나타낸다. 2개의 메틸렌에 의해 모폴린기에 부착된 아미드는 모폴린 아미드를 형성하며, 이는 이하에서 실시예 4ET-02-031로 나타낸다. 치환기 R^3 의 아미드는, 또한, 작용기 중 하나에 직접 부착될 수 있다.

[0146] 치환기 R^3 의 아미드는 환형 구조에 직접 부착될 수 있다. 예를 들어, 치환기 R^3 의 아미드는 사이클로프로판에 직접 부착될 수 있다. 이 경우, 아미드와 사이클로프로판 사이에는 탄소 원자가 존재하지 않는다. 치환기 R^3 의 일부로서 사이클로프로판에 직접 부착된 아미드기를 갖는 구조는 이하에서 4ET-02-003, 4ET-02-009, 4ET-02-010, 4ET-02-011, 4ET-02-012, 4ET-02-016, 4ET-03-002, 4ET-03-009, 4ET-03-017, 4ET-03-019, 4ET-03-020, 4ET-03-023, 4ET-03-026, 4ET-03-034, 및 4ET-04-003을 포함한다. 사이클로프로판은 치환되지 않거나 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 치환된 사이클로프로판은 사이클로프로판 고리에 부착된 플루오린, 하이드록실, 하이드록실메틸렌, 알킬, 카르복실산, 아민, 아미노메틸렌, 에스테르, 에테르, 아미드, 설폰아미드, 모폴린, 피페라진 또는 티오모폴린기를 포함할 수 있다. 작용기가 부착된 사이클로프로판 상의 치환된 위치는 1-, 2-또는 3-번 위치일 수 있다. 사이클로프로판에 부착된 작용기는 작용기와 사이클로프로판 사이에 추가의 알킬 사슬($-C_nH_{2n}-$)(식에서, n 은 0 내지 5임)을 가질 수 있다. n 이 0과 동일한 경우, 작용기와 사이클로프로판 사이에는 메틸렌이 존재하지 않는다. 따라서, 작용기는 1-, 2-또는 3-번 위치 상에서 사이클로프로판에 직접 부착될 수 있다. 유사하게, n 이 1인 경우, 작용기와 사이클로프로판 사이에는 하나의 메틸렌이 존재한다. 이 경우, 작용기는 사이클로프로판으로부터 하나의 탄소만큼 떨어져 있고, 이는 구조에 추가의 자유도를 제공한다. 치환기 R^3 의 일부로서 치환된 사이클로프로판에 직접 부착된 아미드기를 갖는 구조는 이하에서 4ET-02-009, 4ET-02-010, 4ET-02-011, 4ET-02-012, 4ET-02-016, 4ET-03-019, 4ET-03-020, 4ET-03-023, 4ET-03-026, 및 4ET-03-034를 포함한다.

- [0147] 치환기 R^3 의 아미드는 사이클로부탄에 직접 부착될 수 있다. 이 경우, 아미드와 사이클로부탄 사이에는 탄소 원자가 존재하지 않는다. 사이클로부탄은 작용기를 추가로 가질 수 있다. 예를 들어, 작용기는 하이드록실, 알킬, 카르복실산, 아민, 에스테르, 에테르, 아미드, 설펜아미드, 모폴린, 피페라진 또는 티오모폴린을 포함할 수 있다. 작용기가 부착된 사이클로부탄 상의 치환된 위치는 1-, 2-, 3-또는 4-번 위치일 수 있다. 작용기는 작용기와 사이클로부탄 사이에 추가의 알킬 사슬(C_nH_{2n})(식에서, n 은 0 내지 5임)을 가질 수 있다.
- [0148] 알킬 사슬을 통해 또는 직접적으로 아미드에 부착되는 환형 구조는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하여 헤테로사이클릭 화합물을 형성할 수 있다. 헤테로사이클릭 화합물은 하나의 헤테로원자를 갖는 3-원 고리 또는 하나의 헤테로원자를 갖는 4-원 고리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나의 헤테로원자를 갖는 3-원 고리는 아지리딘 또는 에틸렌 옥사이드를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 하나의 헤테로원자를 갖는 4-원 고리는 아제티딘 또는 옥세탄을 포함할 수 있다. 아미드에 직접 부착된 아제티딘은 예를 들어, 이하에서 실시예 4ET-02-017에 나타난다. 전술된 바와 같이, 작용기는 헤테로사이클릭 화합물에 부착될 수 있다. 에틸렌 옥사이드(에폭시드)의 경우, 사플리스 에폭시화가 키랄 에폭사이드를 생성하는데 사용될 수 있다.
- [0149] 본원의 실시예는 환형 구조에 대한 단일치환만을 가지지만, 이러한 형태는 단지 예시적인 목적을 위해 제공된다. 본 개시의 구현에는 마찬가지로 이치환된 환형 구조를 포함한다. 예를 들어, 총 2개의 아민기가 사이클로프로판에 부착될 수 있는데; 제1 아민기는 사이클로프로판의 1-번 위치에 부착될 수 있는 반면, 제2 아민기는 사이클로프로판의 2-번 위치에 부착된다.
- [0150] 치환기 R^3 의 아미드는 역 아미드일 수 있다. 치환기 R^3 의 아미드의 질소 원자가 구조 Ic에 직접 부착되는 대신, 치환기 R^3 의 아미드의 탄소 원자가 구조 Ic에 부착될 수 있다. 구조 Ic에 부착된 역 아미드는 이하에서 실시예 4ET-03-024에 나타난다. 치환기 R^3 에 아미드를 포함하는 전술된 본 개시의 구현에도 또한 역 아미드로 대체될 수 있다. 예를 들어, 4ET-02-003, 4ET-02-009, 4ET-02-010, 4ET-02-011, 4ET-02-012, 4ET-02-016, 4ET-03-002, 4ET-03-009, 4ET-03-017, 4ET-03-019, 4ET-03-020, 4ET-03-023, 4ET-03-026, 4ET-03-034, 4ET-04-003, 4ET-02-007, 4ET-03-027, 4ET-03-028, 및 4ET-02-031과 같은 실시예의 아미드기는 역 아미드로 대체될 수 있다.
- [0151] 구조 Ic는 치환기 R^3 의 아미드 유사체가 장착될 수 있다. 예를 들어, 이하에서 4ET-02-013에 도시된 아미드기 대신에 티오아미드기가 사용될 수 있다. 아미드 치환기와 유사하게, 티오아미드기는 역 티오아미드로 대체될 수 있다. 이와 관련하여, 치환기 R^3 의 티아미드의 질소 원자가 구조 Ic에 직접 부착되는 대신에 치환기 R^3 의 티오아미드의 탄소 원자가 구조 Ic에 부착될 수 있다.
- [0152] 추가적으로, 치환기 R^3 의 다른 아미드 유사체가 구조 Ic에 대해 사용될 수 있다. 예를 들어, 이하 4ET-02-015에 도시된, 아미드기 대신에 우레아가 사용될 수 있다. 또 다른 예로서, 아미드기 대신에 티오우레아가 사용될 수 있다. 치환기 R^3 의 일부로서, 아미드, 역 아미드, 티오아미드, 역 티오아미드, 우레아, 및 티오우레아는 구조 Ic에서 상호 교환 가능하다.
- [0153] 본 개시의 일부 MNK 억제제에서, 구조 Ic 내 4-아미노피리미딘 모이어티가 변형될 수 있다. 구조 Ia 또는 Ib에 나타난 바와 같은 피리미딘 모이어티 및 모 구조는 구조 Ic에서 아민 링커(-NH-)를 통해 연결된다. 아민 링커는 연장될 수 있다. 예를 들어, 아민 링커는 아민과 피리미딘 모이어티 사이에 추가의 알킬 사슬($-C_nH_{2n}-$)(식에서, n 은 1 내지 5임)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 4ET-04-004에 나타난 바와 같이, 아민 링커 및 피리미딘이 모 구조로부터 하나의 탄소만큼 떨어져 있도록 하나의 추가 탄소 원자($n=1$)가 첨가될 수 있으며, 이는 추가의 자유도를 통해 구조 Ic에 더욱 구조적인 유연성을 제공한다. 아민과 피리미딘 모이어티 사이의 메틸렌 단위 삽입인 하나의 탄소 연장은 벤질피리미딘 모이어티를 제공한다. 또 다른 예로서, 구조 Ia 또는 Ib로서 도시된 모 구조와 아민 사이에, 아민 링커는 추가의 알킬 사슬($-C_nH_{2n}-$)(식에서, n 은 1 내지 5임)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나의 추가 탄소 원자($n=1$)가 4ET-04-015에 도시된 바와 같이 첨가될 수 있어서, 구조 Ia 또는 Ib로 도시된 아민 링커 및 모 구조는 모 구조로부터 하나의 탄소만큼 떨어져 있다. 아민과 구조 Ia 또는 Ib 사이의 메틸렌 단위의 삽입인 하나의 탄소 연장은 메틸아미노피리미딘 모이어티를 제공한다. 이와 관련하여, 메틸렌 단위는 구조 Ic의 아민 링커의 양쪽 측면에 첨가될 수 있다. 추가의 메틸렌 단위를 갖는 아민 링커 연장은 본원에 개시된 구조 Ia, Ib 및 Ic의 다른 변형과 함께 사용될 수 있다.

[0154] 추가적으로, 구조 Ic에서의 피리미딘 모이어티는 2개의 질소 원자 이성질체를 갖는 상이한 불포화 6-원 고리, 예를 들어, 1,2-디아진(피리다진) 또는 1,4-디아진(피라진)을 치환하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 이하 실시예 4ET-04-003 및 4ET-04-006에 나타난 구조 Ic에서 1,3-디아진(피리미딘) 대신에 1,2-디아진(피리다진)이 사용될 수 있다. 이들 변형은 본원에 개시된 구조 Ia, Ib, 및 Ic의 다른 변형 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다.

[0155] 구조 Ic에서의 피리미딘은 5-원 헤테로사이클릭 화합물로 대체될 수 있다. 피리미딘은 2개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로사이클릭 화합물이다. 일반적으로, 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 6-원 헤테로사이클릭 화합물과 상이한 화학적 및 물리적 특성을 갖는다. 본 개시의 일부 MNK 억제제는 5- 및 6-원 헤테로사이클릭 화합물 사이의 이러한 차이를 이용할 수 있다. 예를 들어, 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 질소 및 황 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, N 및 S를 갖는 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 이하의 실시예 4ET-04-001에 나타난 바와 같이 티아졸을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, S를 갖는 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 티오펜을 포함할 수 있다. 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 질소 및 산소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, N 및 O를 갖는 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 옥사졸 또는 이속사졸을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 2개의 질소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 2개의 질소 원자를 갖는 5-원 헤테로사이클릭 화합물은 이미다졸 또는 피라졸을 포함할 수 있다. 이들 변형은 본원에 개시된 구조 Ia, Ib, 및 Ic의 임의의 다른 변형과 함께 사용될 수 있다.

[0156] 본원에 개시된 다양한 변형이 어떻게 서로 조합하여 사용될 수 있는지의 예로서, 추가적인 탄소 원자를 갖는 아민 링커는 피리다진 모이어티에 부착될 수 있고, 피리다진 모이어티는 아민 또는 설포아미드와 함께 피리돈 스캐폴드에 연결될 수 있다. 또 다른 예로서, 추가적인 탄소 원자를 갖는 아민 링커는 피리다진 모이어티에 부착될 수 있고, 피리다진 모이어티는 아미노기에 직접 연결될 수 있다.

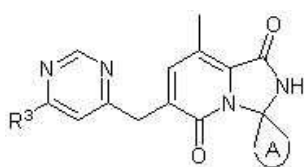
[0157] 본 개시의 일부 MNK 억제제에서, 4-아미노피리미딘 모이어티 및 모 구조, 예를 들어, 구조 Ic에서의 피리돈 모이어티는 다른 질소 함유 링커를 통해 부착될 수 있다. 구조 Ia 또는 Ib에 나타난 바와 같은 피리미딘 모이어티 및 모 구조는 구조 Ic에서 아민 링커(-NH-)를 통해 연결된다. 본 개시의 구현예는 4-아미노피리미딘 모이어티와 모 구조 사이에 아마이드기를 설치하도록 구성될 수 있다. 이것은 실시예 1-MNK 억제제 합성에 기재된 Buchwald-Hartwig 아미노화에서 아마이드 함유 출발 물질을 사용함으로써 합성될 수 있다. 예를 들어, 생성된 MNK 억제제는 이하 실시예 4ET-04-013에 나타난 아마이드 또는 실시예 4ET-04-014에 나타난 역 아마이드를 4-아미노피리미딘 모이어티와 모 구조 사이에 포함할 수 있다.

[0158] 또한, 본 개시의 구현예는 4-아미노피리미딘 모이어티와 모 구조 사이에 설포아미드기를 설치하도록 구성될 수 있다. 이것은 실시예 1-MNK 억제제 합성에 기재된 Buchwald-Hartwig 아미노화에서 설포아미드 함유 출발 물질을 사용함으로써 합성될 수 있다. 또 다른 접근법은 설포닐 클로라이드 시약 또는 중간체를 사용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 생성된 MNK 억제제는 이하 실시예 4ET-04-010 및 4ET-04-011에 나타난 설포아미드 또는 실시예 4ET-04-012에 나타난 역 설포아미드를 4-아미노피리미딘 모이어티와 모 구조 사이에 포함할 수 있다.

[0159] 또한, 본 개시의 구현예는 4-아미노피리미딘 모이어티와 모 구조 사이에 에테르기가 설치되도록 구성될 수 있다. 이것은 실시예 1-MNK 억제제 합성에 기재된 Buchwald-Hartwig 아미노화에서 알코올을 함유하는 출발 물질을 사용함으로써 합성될 수 있다. 또 다른 접근법은 Ullmann 유형 커플링 반응에서 알코올을 함유하는 출발 물질을 사용하는 것을 포함한다.

[0160] 구조 Ic의 치환기 R^{1a} 또는 R^{1b} 는 위의 구조 Ia에서 논의된 바와 같이 알킬기일 수 있다. 대안적으로, 구조 Ic의 치환기 R^{1a} 또는 R^{1b} 는 함께 하기 고리 구조 A로 표시된 환형 화합물을 형성할 수 있다. 구조 Ib의 고리 구조 A에 대한 상세한 논의는 또한 하기 구조 Id:

[0161] [구조 Id]



[0162]

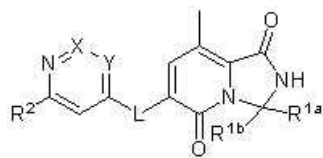
[0163] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물에도 적용될 수 있되, 식에

서,

R^3 는 아민을 포함할 수 있다.

일 구현예는 하기 구조 II를 갖는 화합물:

[구조 II]



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 제공하되, 식에서,

R^{1a} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이고;

R^{1b} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이거나,

R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

R^2 는 $-NHR^{3a}$, $-NHC(=O)R^{3b}$, $-NHC(=S)R^{3b}$, 또는 $-C(=O)R^{3c}$ 이고;

R^{3a} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이되, 각각은 하이드록실, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, 또는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{3b} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각은 하이드록실, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(R^{3d})R^{3d}$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^{3c} 는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 또는 헤테로사이클릴이고;

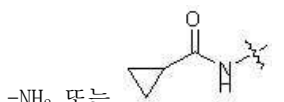
R^{3d} 는 각각의 경우에 독립적으로, 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

L은 $-NH-$ 또는 $-CH_2NH-$ 이고; 그리고

X가 N이고 Y는 CH이거나, X는 CH이고 Y가 N이되,

단,

R^{1a} 및 R^{1b} 둘 다가 $-CH_3$ 이거나 R^{1a} 및 R^{1b} 가 연결되어 5- 또는 6-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하는 경우, R^2 는 하기 구조를 갖지 않는다:



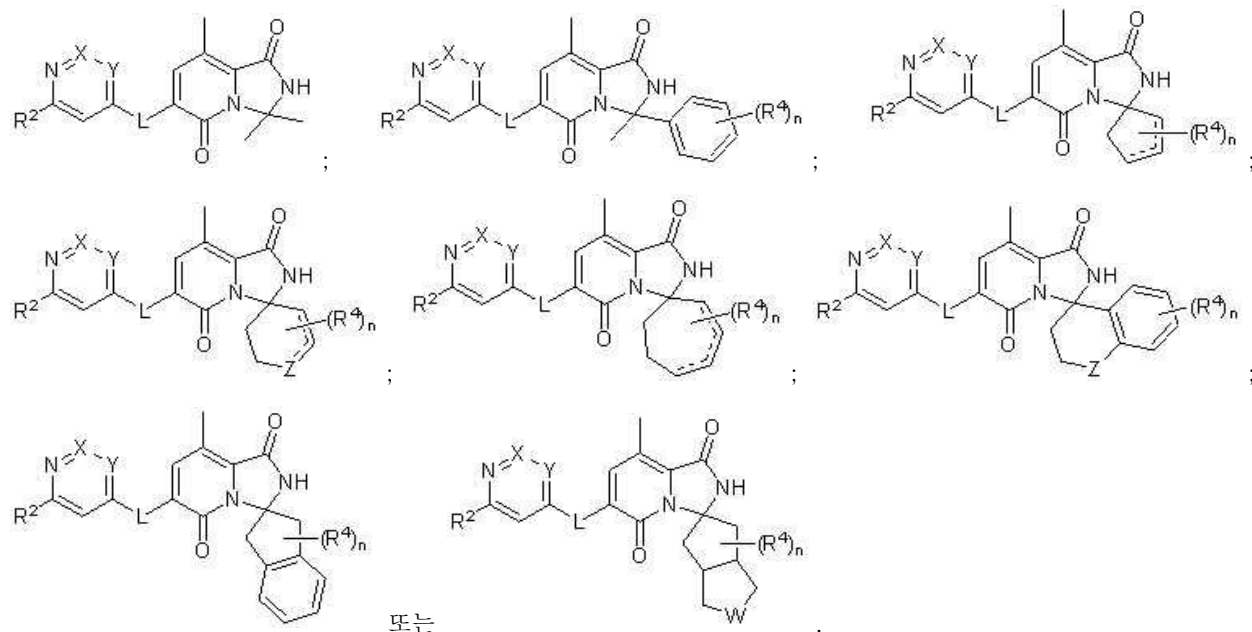
$-NH_2$ 또는 .

일부 구현예에서, R^{1a} 는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1a} 는 메틸이다. 특정한 구현예에서, R^{1a} 는 아릴이다. 특정한 구현예에서, R^{1a} 는 페닐이다.

특정한 구체적인 구현예에서, R^{1b} 는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1b} 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{1a} 및

R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬을 형성한다. 보다 구체적인 구현예에서, 사이클로알킬은 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께, 연결되어 사이클로알케닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 사이클로알케닐은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 또는 사이클로헵테닐이다. 특정한 구체적인 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구체적인 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 헤테로아릴을 형성한다.

[0184] 보다 구체적인 구현예에서, 화합물은 하기 구조 중 하나:



[0186] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 가지되, 식에서,

[0187] $\equiv$ 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

[0188] R^4 는, 각각의 경우, 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, $-NHS(O)_2CH_3$, 또는 $-C(O)OH$ 이거나,

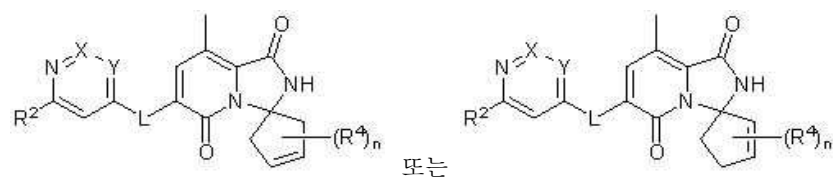
[0189] 2개의 R^4 가 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬을 형성하고;

[0190] W는 N 또는 O이고;

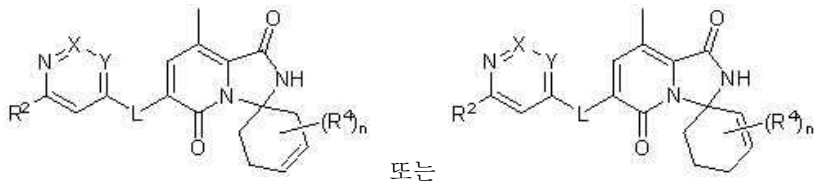
[0191] Z는 C 또는 O이고;

[0192] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

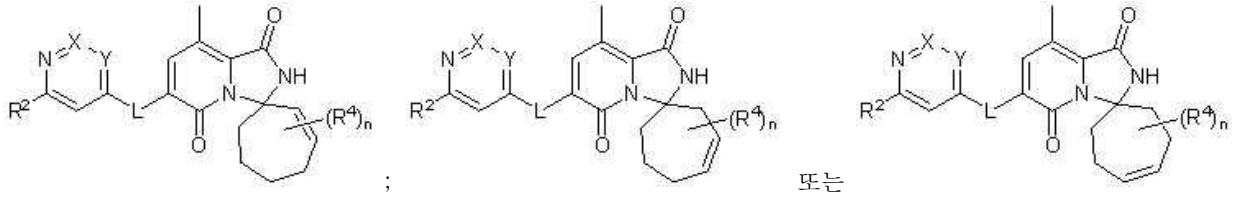
[0193] 일부 구현예에서 n은 0, 1 또는 2이다. 일부 더 구체적인 구현예에서, $\equiv$ 에 도시된 하나의 위치만 이중 결합이고 나머지는 단일 결합이다. 일부 구현예에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



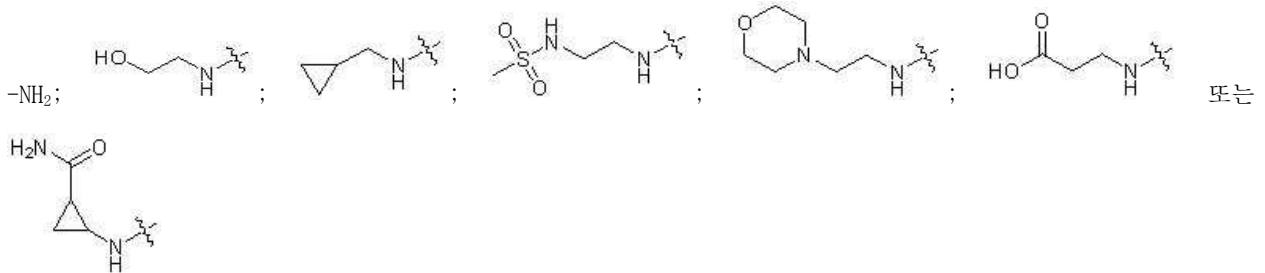
[0195] 일부 더 구체적인 구현예에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



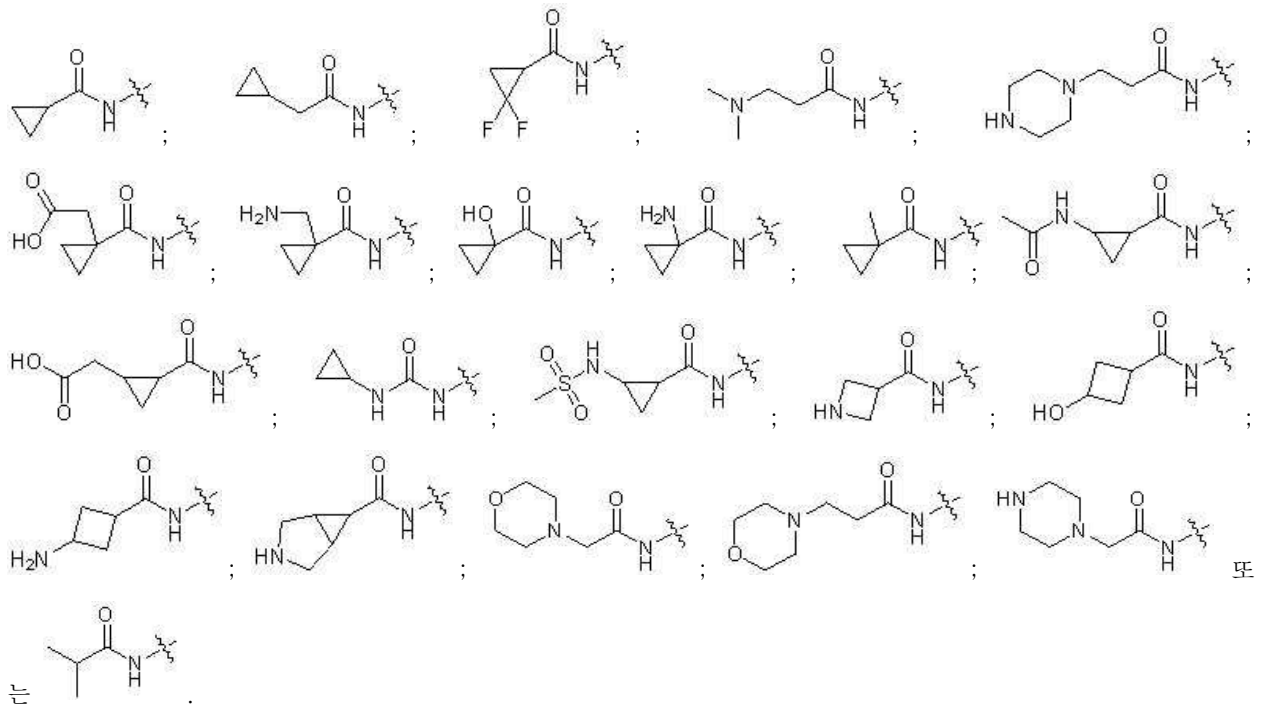
[0197] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



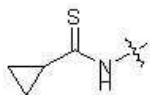
[0199] 보다 구체적인 구현예에서, R^2 는 $-NHR^{3a}$ 이다. 보다 구체적인 구현예에서, R^2 는 하기 구조 중 하나를 가진다:



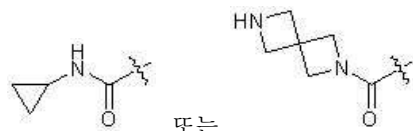
[0201] 일부 구현예에서, R^2 는 $-NHC(=O)R^{3b}$ 이다. 보다 구체적인 구현예에서, R^2 는 하기 구조 중 하나를 가진다:



[0203] 특정 구현예에서, R^2 는 $-NHC(=S)R^{3b}$ 이다. 특정 구현예에서, R^2 는 하기 구조를 갖는다:



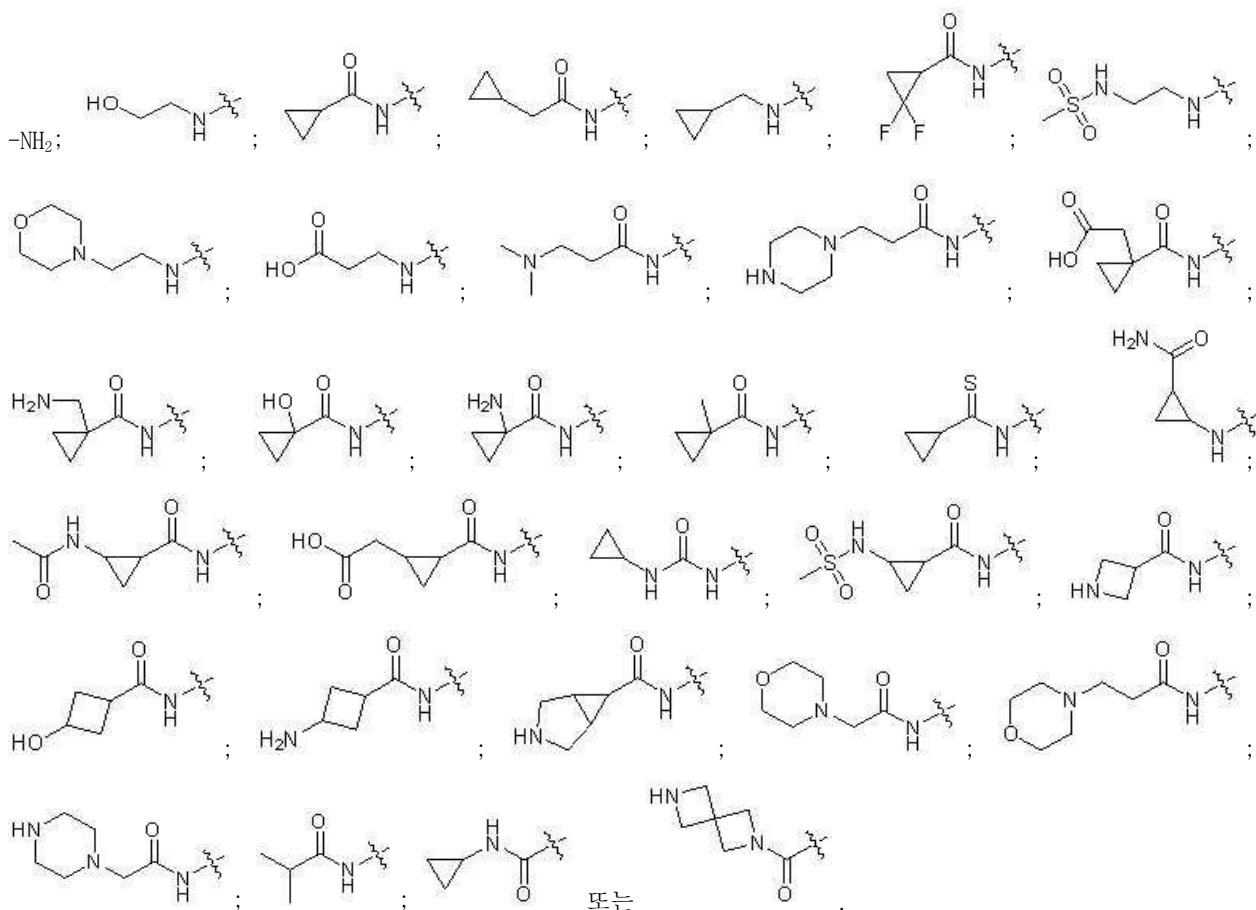
[0205] 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(=O)R^{3c}$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0206]

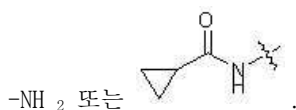
[0207] 일부 구현예에서, R^2 는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

[0208]



[0209] 특정한 구체적인 구현예에서, R^2 는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

[0210]



[0211]

일부 구현예에서, X는 CH이고, Y는 N이다. 특정 구현예에서, X는 N이고, Y는 CH이다. 일부 구현예에서, L은 $-NH-$ 이다. 다른 구현예에서, L은 $-CH_2NH-$ 이다.

[0212]

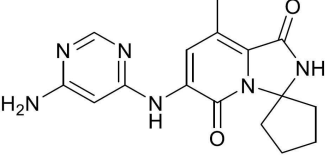
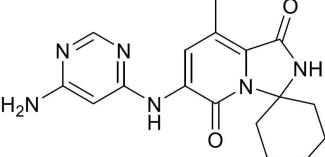
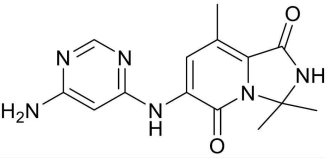
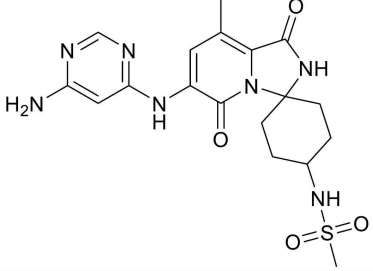
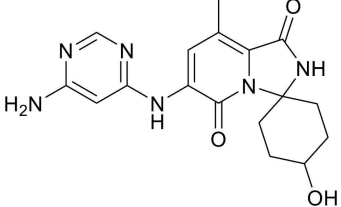
일부 구현예에서, R^{3a} 는 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{3a} 는 이소-프로필이다.

[0213]

다양한 상이한 구현예에서, 화합물은 하기 표 1에 제시된 구조들 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 갖는다. 표 1의 화합물을 실시예에 기재되고/기재되거나 당 업계에 공지된 방법으로 제조하였다.

[0214] [표 1]

대표적인 화합물

번호	구조
4ET-01-001	
4ET-01-002	
4ET-01-003	
4ET-01-004	
4ET-01-005	

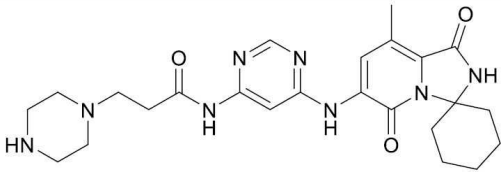
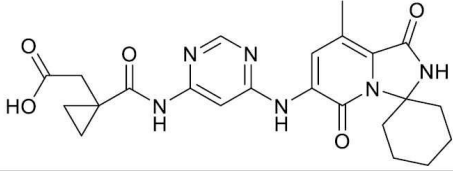
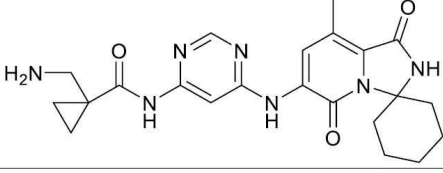
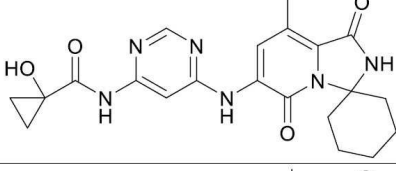
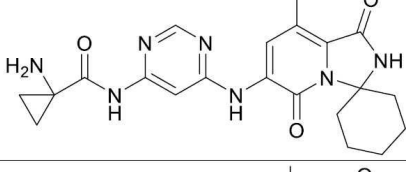
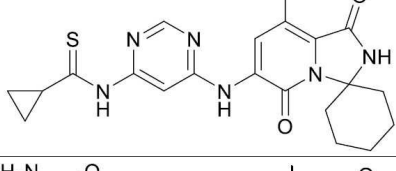
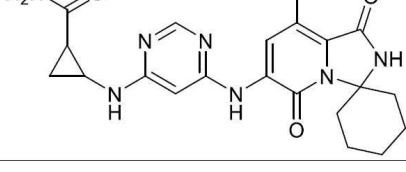
[0215]

번호	구조
4ET-01-010A	
4ET-01-010B	
4ET-01-014A	
4ET-01-014B	
4ET-01-021	
4ET-01-058	

[0216]

번호	구조
4ET-02-001	
4ET-02-002	
4ET-02-003	
4ET-02-004	
4ET-02-005	
4ET-02-006	
4ET-02-007	

[0217]

번호	구조
4ET-02-008	
4ET-02-009	
4ET-02-010	
4ET-02-011	
4ET-02-012	
4ET-02-013	
4ET-02-014	

[0218]

번호	구조
4ET-02-015	
4ET-02-016	
4ET-02-017	
4ET-02-018	
4ET-02-019	
4ET-02-020	
4ET-02-021	

[0219]

번호	구조
4ET-02-022	
4ET-02-023	
4ET-03-001	
4ET-03-002	
4ET-03-003	
4ET-03-004	
4ET-03-005	

[0220]

번호	구조
4ET-03-006	
4ET-03-007	
4ET-03-008	
4ET-03-009	
4ET-03-010	
4ET-03-011	
4ET-03-012	

[0221]

번호	구조
4ET-03-013	
4ET-03-014	
4ET-03-015	
4ET-03-016	
4ET-03-017	
4ET-03-018	

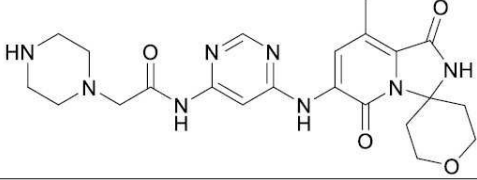
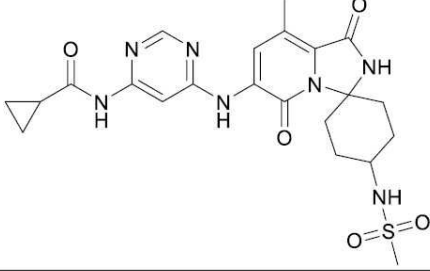
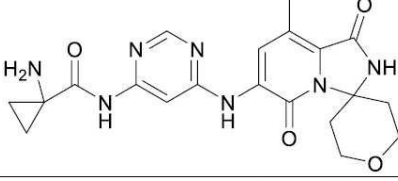
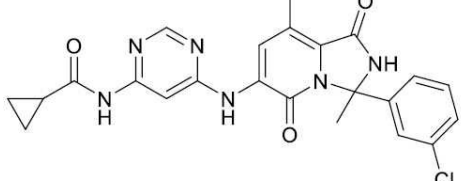
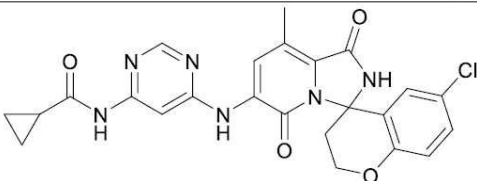
[0222]

번호	구조
4ET-03-019	
4ET-03-020	
4ET-03-021	
4ET-03-022	
4ET-03-023	
4ET-03-024	

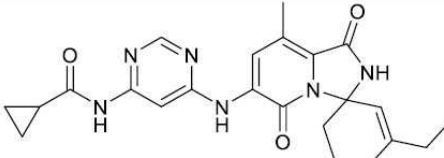
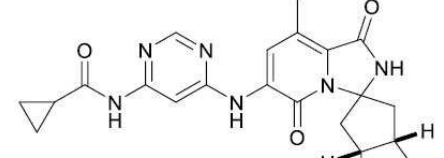
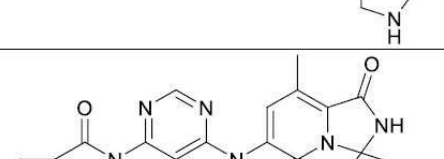
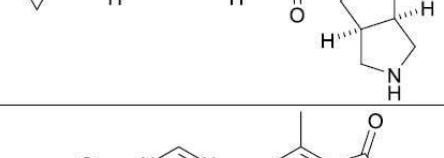
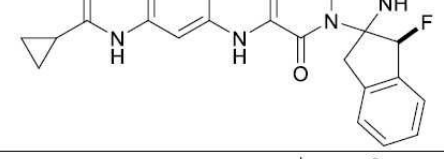
[0223]

번호	구조
4ET-03-025	
4ET-03-026	
4ET-03-027	
4ET-03-028	
4ET-03-029	
4ET-03-030	

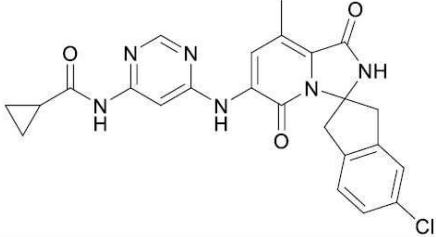
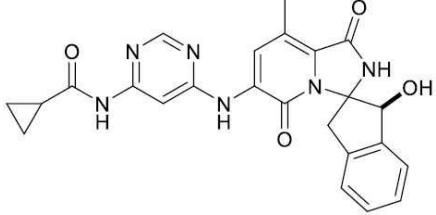
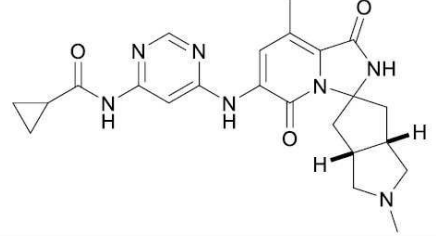
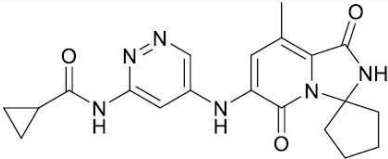
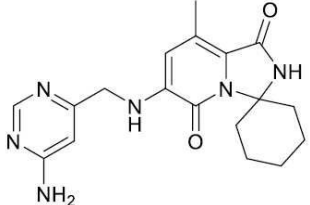
[0224]

번호	구조
4ET-03-031	
4ET-03-032	
4ET-03-033	
4ET-03-034	
4ET-03-035	
4ET-03-036	

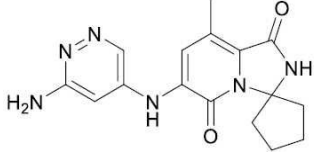
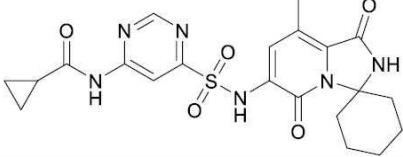
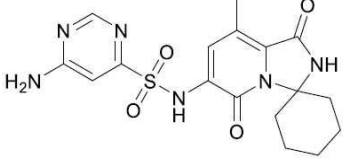
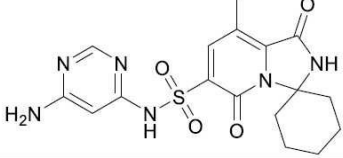
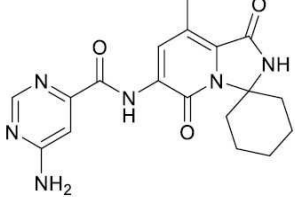
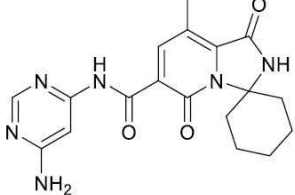
[0225]

번호	구조
4ET-03-039	
4ET-03-050A	
4ET-03-050B	
4ET-03-052A	
4ET-03-052B	

[0226]

번호	구조
4ET-03-054	
4ET-03-063	
4ET-03-066	
4ET-04-003	
4ET-04-004	

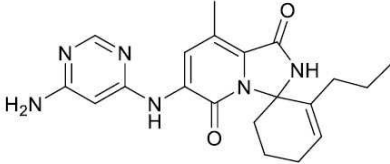
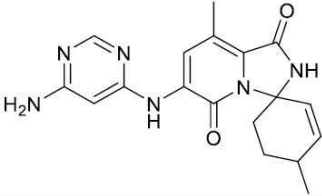
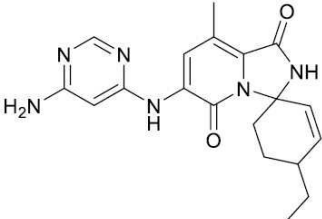
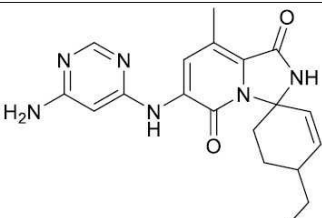
[0227]

번호	구조
4ET-04-006	
4ET-04-010	
4ET-04-011	
4ET-04-012	
4ET-04-013	
4ET-04-014	

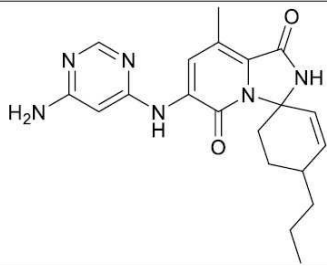
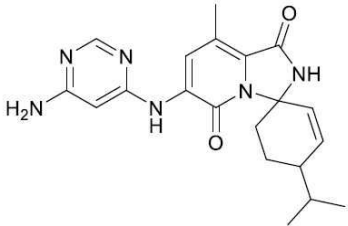
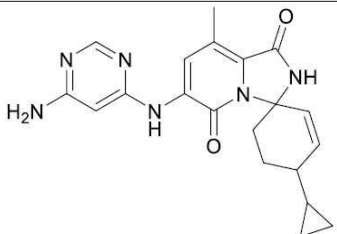
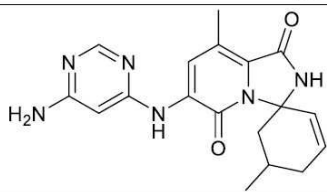
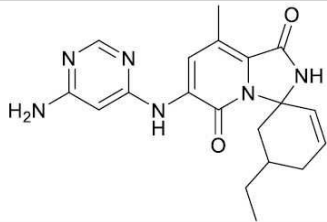
[0228]

번호	구조
4ET-04-015	
1	
2	
3	
4	
5	

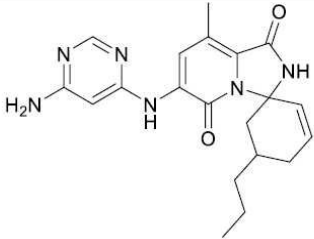
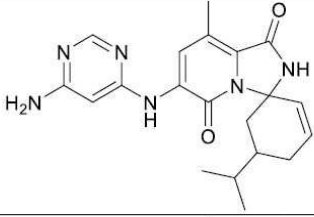
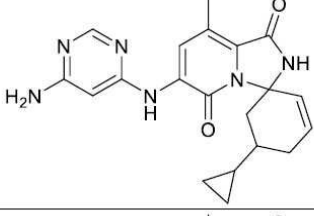
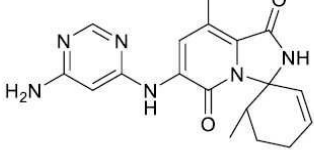
[0229]

번호	구조
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0230]

번호	구조
12	
13	
14	
15	
16	

[0231]

번호	구조
17	
18	
19	
20	
21	

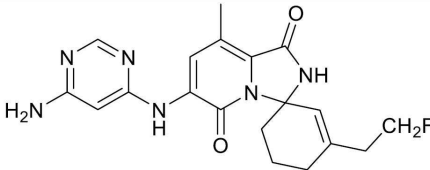
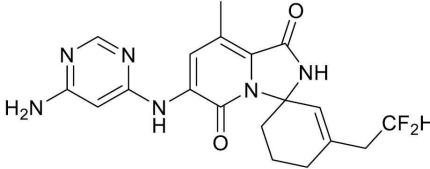
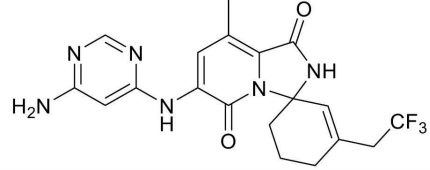
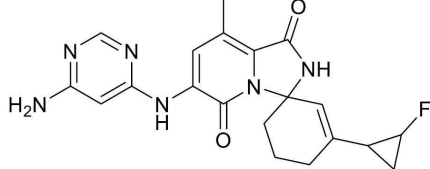
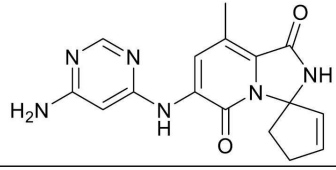
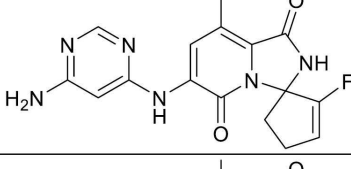
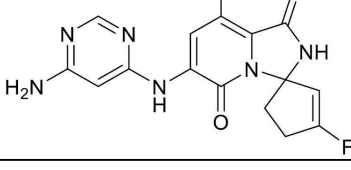
[0232]

번호	구조
22	
23	
24	
25	
26	
27	

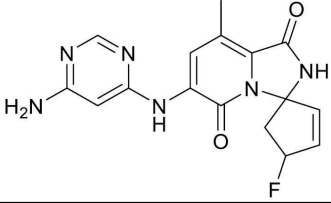
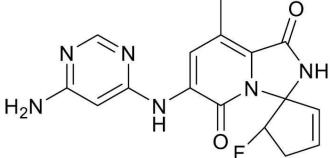
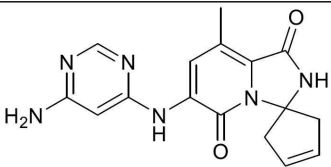
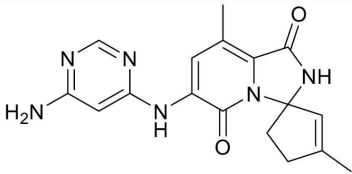
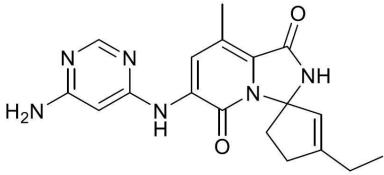
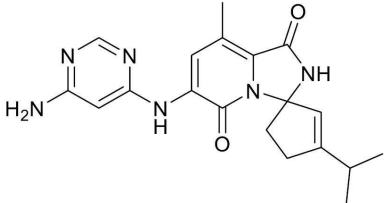
[0233]

번호	구조
28	
29	
30	
31	
32	
33	

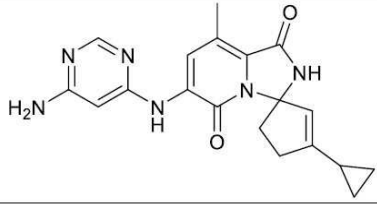
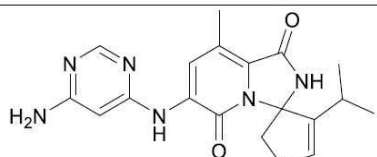
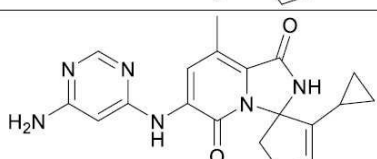
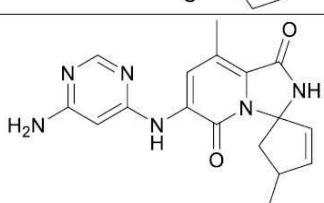
[0234]

번호	구조
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

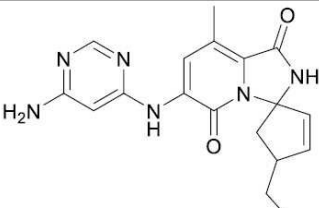
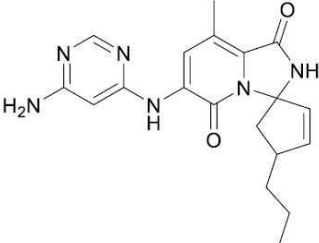
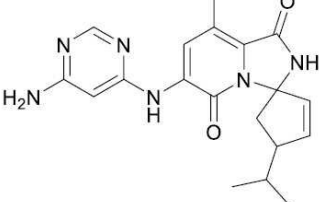
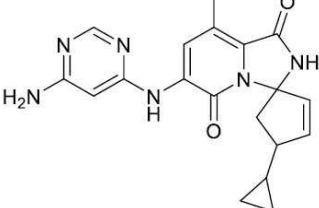
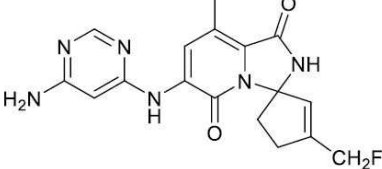
[0235]

번호	구조
41	
42	
43	
44	
45	
46	

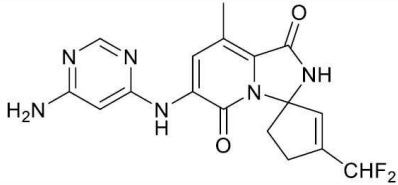
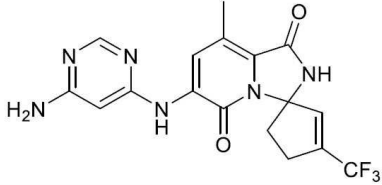
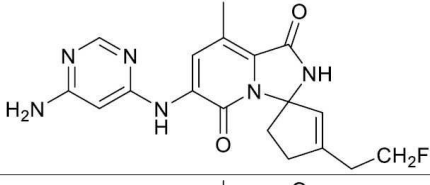
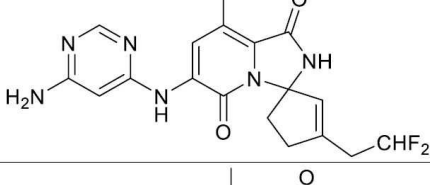
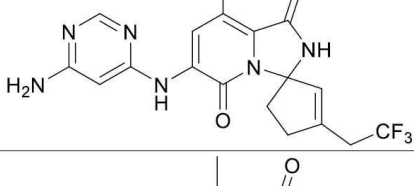
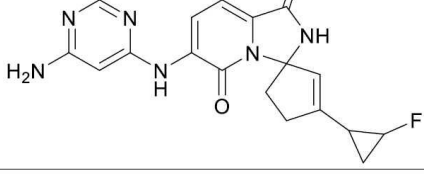
[0236]

번호	구조
47	
48	
49	
50	
51	
52	

[0237]

번호	구조
53	
54	
55	
56	
57	

[0238]

번호	구조
58	
59	
60	
61	
62	
63	

[0239]

번호	구조
64	
65	
66	
67	
68	
69	

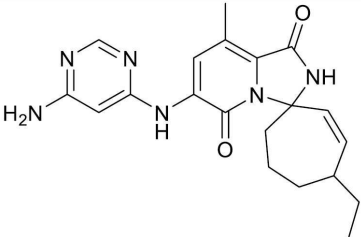
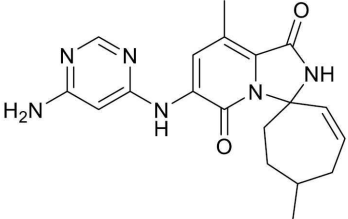
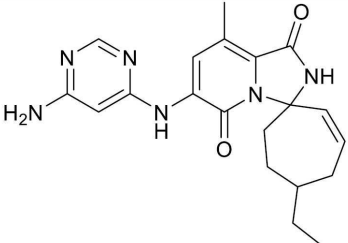
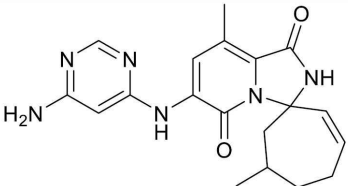
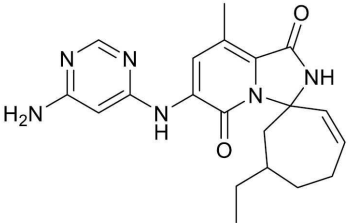
[0240]

번호	구조
70	
71	
72	
73	
74	
75	

[0241]

번호	구조
76	
77	
78	
79	
80	
81	

[0242]

번호	구조
82	
83	
84	
85	
86	

[0243]

번호	구조
87	
88	
89	
90	
91	
92	

[0244]

[0245]

본 명세서에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변이의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용되는 것으로 이해된다.

[0246]

추가적 구현예에서, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 개시의 다양한 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로 처리함으로써 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있다. 본 개시의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 이들의 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

[0247]

약학적 조성물

[0248]

세포, 조직 또는 환자로의 전달을 용이하게 하기 위해, 다양한 조성물에서 본 개시의 MNK 억제제는 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 제형화될 수 있다. 본 개시에서 사용하기에 적합한 약학적 담체, 부형제 및/또는 희석제는, 이에 제한되지는 않으나, 락토스, 수크로스, 전분 분말, 활성 분말, 알콘산의 셀룰로오스 에스테르, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 젤라틴, 글리세린, 알긴산나트륨, 아라비아 검, 아카시아 검, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알코올, 식염수, 및 물을 포함한다. 치료적 처치를 위한 화합물의 특정 제형은

참조로서 본원에 포함된 문헌[Hoover, J. E., Remington's Pharmaceutical Sciences(Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1975)] 및 문헌[Lieberman and Lachman, eds. Pharmaceutical Dosage Forms(New York, N.Y.: Marcel Decker Publishers, 1980)]에 논의되어 있다.

- [0249] 다른 구현예는 약학적 조성물에 관한 것이다. 약학적 조성물은 전술한 화합물 중 임의의 하나(또는 그 이상) 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 주사용으로 제형화된다. 더 많은 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 추가의 치료제를 포함한다. 이러한 치료제의 비제한적인 예는 본원에서 하기에 기재되어 있다.
- [0250] 적합한 투여 경로는, 이에 제한되지는 않으나, 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안과용, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함한다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사뿐만 아니라 척추강내, 직접적인 심실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.
- [0251] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 종종 데포 제제 또는 서방성 제형으로, 예를 들어, 장기로의 직접적인 화합물의 주사를 통해 진신 방식보다는 국소적으로 투여된다. 특정 구현예에서, 장기 작용 제형은 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 이식 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 구현예에서, 화합물은 표적화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들어, 장기-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 구현예에서, 리포솜은 장기에 표적화되고 선택적으로 취해진다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 속방성 제형의 형태로, 서방성 제형의 형태로, 또는 중간 방출 제형의 형태로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 국소 투여된다.
- [0252] 본 개시의 구현예에 따른 치료 방법에서, 유효량의 적어도 하나의 구조 I 또는 II의 화합물이 이러한 질환, 장애 또는 의학적 병태를 앓고 있거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체에게 투여된다. 유효량 또는 용량은 모델링, 용량 증가 연구 또는 임상 시험과 같은 방법, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 제제의 약동학, 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 대상체의 이전 또는 진행중인 요법, 대상체의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 의해 확인될 수 있다.
- [0253] 본 개시에 따른 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 일 당, 10 내지 5000 mg, 100 내지 5000 mg, 1000 mg 내지 4000 mg 및 일 당 1000 내지 3000 mg의 투여량이 일부 구현예에서 사용되는 투여량의 예이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료될 대상체, 치료될 대상체의 체중, 및 주치의의 선호도 및 경험에 달려있을 것이다.
- [0254] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 통상적으로, 이러한 투여는 제제를 신속하게 도입하기 위해 주사, 예를 들어, 정맥내 주사에 의한 것일 것이다. 하지만, 적절하다면 다른 경로도 사용된다. 본 개시의 화합물의 단일 용량은 또한 급성 병태의 치료에 사용될 수 있다.
- [0255] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 다회 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 투여는 하루에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과이다. 다른 구현예에서, 투여는 약 1개월에 한 번, 2주마다 한 번, 1주에 한 번, 또는 격일에 한 번이다. 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물 및 또 다른 제제는 하루에 약 1회 내지 하루에 약 6회 함께 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만으로 계속된다. 또 다른 구현예에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년을 초과하여 계속된다. 일부 경우에, 연속 투여는 필요한 만큼 달성되고 유지된다.
- [0256] 본 개시의 화합물의 투여는 필요한 만큼 계속될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일을 초과하는 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은, 예를 들어, 만성 효과의 치료를 위해 장기적으로 만성적으로 투여된다.
- [0257] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 개별 투여 형태로 투여된다. 화합물 약동학에서 대상체 간 가변성으로 인해, 투약 요법의 개별화가 최적 치료에 필요하다는 것이 당업계에 공지되어 있다.
- [0258] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적 조성물로 제형화된다. 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 개시된 화합물의 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본원에 기재된 약학적 조성물을 제형화하는데 적합한 임의의 약학적으로 허용 가능한 기술, 담체 및 부형제가 사용된다: 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth

Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)].

- [0259] 본원에는 하나 이상의 구조 I 또는 II의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0260] 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 희석제(들), 부형제(들) 담체(들)를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일정한 구현예에서, 기재된 화합물은 병용 요법에서와 같이 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물이 다른 활성 성분과 혼합된 약학적 조성물로서 투여된다. 하기 병용 요법 섹션 및 본 개시 전체에 걸쳐 기재된 활성제의 모든 조합이 본원에 포함된다. 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 구조 I 또는 II의 화합물을 포함한다.
- [0261] 본원에 사용된 바와 같은 약학적 조성물은 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 일정한 구현예에서, 약학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 제공된 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 약학적 조성물로서 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 의학적 병태를 갖는 포유류에게 투여된다. 구체적인 구현예에서, 포유류는 인간이다. 특정 구현예에서, 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용된 화합물의 효능 및 기타 인자에 따라 달라진다. 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합하여 사용된다.
- [0262] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 MNK 억제제는 본원에 기재된 바와 같은 또 다른 MNK 억제제, 또 다른 MNK 억제제, 또 다른 통증 치료제, 신경재생 치료제 또는 또 다른 소분자 또는 생물학적 치료제, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 제형화될 수 있다. 예시적인 통증 치료제 및 이의 신경재생 치료제는 MNK 억제제를 사용하는 치료적 방법과 관련하여 본원에 기재되어 있다.
- [0263] 일 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 수용액에서 제형화된다. 구체적인 구현예에서, 수용액은, 단지 예시로서, 생리학적으로 적합한 완충제, 예컨대 헵크스(Hank's) 용액, 링거(Ringer's) 용액 또는 생리 식염수 완충액으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 경점막 투여를 위해 제형화된다. 구체적인 구현예에서, 경점막 제형은 투과될 장벽에 적절한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 다른 비경구 주사를 위해 제형화되는 또 다른 구현예에서, 적절한 제형은 수용성 또는 비수용성 용액을 포함한다. 구체적인 구현예에서, 이러한 용액은 생리학적 으로 적합한 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0264] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 본원에 기재된 화합물은 활성 화합물을, 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 조합하여 제형화된다. 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은, 단지 예시로서, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 투여 형태로 제형화된다.
- [0265] 특정한 구현예에서, 경구용 약학적 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 혼합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는, 특히, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 제제; 또는 기타, 예컨대 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 구체적인 구현예에서, 붕해제가 선택적으로 첨가된다. 붕해제는, 단지 예시로서, 가교 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 포함한다.
- [0266] 일 구현예에서, 당의정 코어 및 정제와 같은 투여 형태에는 하나 이상의 적합한 코팅이 제공된다. 구체적인 구현예에서, 농축된 당 용액이 투여 형태를 코팅하기 위해 사용된다. 당 용액은, 선택적으로, 단지 예시로서, 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물과 같은 추가 성분을 함유한다. 염료 및/또는 안료가 또한 식별 목적을 위해 선택적으로 코팅에 첨가된다. 또한, 염료 및/또는 안료는 상이한 조합의 활성 화합물 용량을 특징화하기

위해 선택적으로 이용된다.

[0267] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 중 적어도 하나의 치료적 유효량은 다른 경구 투여 형태로 제형화된다. 경구 투여 형태는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 구체적인 구현예에서, 푸시-피트 캡슐은 하나 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는, 단지 예시로서, 락토스, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제를 포함한다. 다른 구현예에서, 연질 캡슐은 적합한 액체에 용해되거나 현탁되는 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는, 단지 예시로서, 하나 이상의 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정화제가 선택적으로 첨가된다.

[0268] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 일시 주사 또는 연속 주입에 적합한 제형을 포함하여 모 주사용으로 제형화된다. 구체적인 구현예에서, 주사용 제형은 단위 투여 형태(예를 들어, 앰플) 또는 다중 용량 용기로 제시된다. 방부제는 선택적으로 주사 제형에 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화된다. 비경구 주사 제형은 선택적으로 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유한다. 구체적인 구현예에서, 비경구 투여를 위한 약학적 제형은 수용성 형태인 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조된다. 본원에 기재된 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 친유성 용매 또는 비히클은, 단지 예시로서, 참기름과 같은 지방유, 또는 에틸 올리에이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 일정한 구체적인 구현예에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유한다. 선택적으로, 현탁액은 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유한다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 무균 발열원 무함유 물로 구성되는 분말 형태이다.

[0269] 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 및 활성 성분으로서 본원에 기재된 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 활성 성분은 유리-산 또는 유리 염기 형태, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태이다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약학적 조성물은 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물뿐만 아니라 N-옥사이드, 결정질 형태(다형체로도 공지됨)의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가적으로, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와의 용매화된 형태를 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태도 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다. 또한, 약학적 조성물은 선택적으로 다른 의약 또는 약학적 제제, 담체, 어쥬번트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 프로모터, 삼투압을 조절하기 위한 염, 완충제 및/또는 기타 치료적으로 유용한 물질을 포함한다.

[0270] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은 화합물을 하나 이상의 불활성, 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체로 제형화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 단계를 포함한다. 고체 조성물은, 이에 제한되지는 않으나, 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세제 및 좌제를 포함한다. 액체 조성물은 화합물이 용해되는 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반-고체 조성물은, 이에 제한되지는 않으나, 겔, 현탁액 및 크림을 포함한다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전에 액체 중의 용액 또는 현탁액으로 적합한 고체 형태, 또는 에멀전을 포함한다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 소량의 무독성, 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등을 함유한다.

[0271] 일부 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 제제가 용액 중, 현탁액 중 또는 둘 모두에 존재하는 액체의 형태를 예시적으로 취한다. 통상적으로, 조성물이 현탁액으로서 투여될 때, 제제의 제1 부분은 용액에 존재하고 제제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중의 현탁액 내 미립자 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함한다. 다른 구현예에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0272] 특정한 구현예에서, 수성 현탁액은 현탁화제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 중합체는 셀룰로스 중합체와 같은 수용성 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 불수용성 중합체, 예를 들어, 가교결합된 카르복실 함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 특정한 약학적 조성물은, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레

이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택된 점막접착성 중합체를 포함한다.

- [0273] 약학적 조성물은 또한, 선택적으로, 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용해를 돕기 위한 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 미셀 용액 또는 제제의 정확한 용액을 형성하는 성분을 포함한다. 특정 허용 가능한 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80은 가용화제로서 유용할 수 있는데, 안과적으로 허용 가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르를 가질 수 있다.
- [0274] 더욱이, 약학적 조성물은 선택적으로 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 소듐 락테이트 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 소듐 비카보네이트 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.
- [0275] 조성물은 또한, 선택적으로, 조성물의 삼투압을 허용 가능한 범위로 만드는 데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 붕산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 갖는 염을 포함한다; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- [0276] 다른 약학적 조성물은 선택적으로 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 보존제를 포함한다. 적합한 보존제는 수은 함유 물질, 예컨대 머펜 및 티오머살; 안정화된 과산화염소; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.
- [0277] 조성물은 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0278] 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 적합한 항산화제는, 단지 예시로서, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.
- [0279] 특정 구현예에서, 수성 현탁액 조성물은 단일 용량 비제밀폐가능 용기에 포장된다. 대안적으로, 다중 용량 제 밀폐가능 용기가 사용되며, 이 경우 조성물에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다.
- [0280] 대안적인 구현예에서, 소수성 약학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀전은 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정 구현예에서, N-메틸피롤리돈과 같은 유기 용매가 또한 사용된다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 서방성 시스템을 사용하여 전달된다. 다양한 서방성 물질이 본원에서 유용하다. 일부 구현예에서, 서방성 캡슐은 최대 100일까지 수 주 동안 화합물을 방출한다. 치료 시약의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가적인 전략이 채용된다.
- [0281] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예는, 이에 제한되지 않으나, (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v의 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v의 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 이가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합을 포함한다.
- [0282] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물에 제공된 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25% 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25% 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25% 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25% 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%,

0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v를 초과한다.

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물에 제공된 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0284] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물에 제공된 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g 이하이다.

[0285] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물에 제공된 구조 I 또는 II의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001~10 g, 0.0005~9 g, 0.001~8 g, 0.005~7 g, 0.01~6 g, 0.05~5 g, 0.1~4 g, 0.5~4 g, 또는 1~3 g의 범위이다.

[0286] 본원에 기재된 약학적 조성물을 포장하는 데 사용하기 위한 포장 물질은, 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호에서 확인되는 것들을 포함한다. 약학적 포장 물질의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 물질을 포함한다. 예를 들어, 용기(들)는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을, 선택적으로 조성물 내에 또는 본원에 개시된 바와 같은 다른 성분과 조합하여 포함한다. 용기(들)는 선택적으로 멸균 접근 포트를 가진다(예를 들어, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통가능한 스톱퍼를 갖는 바이알이다). 이러한 키트는 선택적으로, 본원에 기재된 방법에서의 이의 용도와 관련된 식별 설명 또는 라벨 또는 설명서를 갖는 화합물을 포함한다.

[0287] 예를 들어, 키트는 통상적으로 하나 이상의 추가 용기를 포함하는데, 각각은 본원에 기재된 화합물의 사용을 위해 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 물질(예컨대, 선택적으로 농축된 형태인 시약 및/또는 장치) 중 하나 이상을 가진다. 이러한 물질의 비제한적인 예는, 이에 제한되지는 않으나, 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 내용물 및/또는 사용 설명서를 나열한 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 튜브 라벨, 및 사용 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함한다. 일련의 지침 또한 통상적으로 포함될 것이다. 라벨은 선택적으로 용기 상에 또는 용기와 연관된다. 예를 들어, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 부호가 용기 자체에 부착, 성형 또는 에칭될 때 라벨은 용기 상에 있고, 라벨이, 예를 들어, 패키지 삽입물로서, 용기를 고정하는 그릇 또는 캐리어 내에 존재할 때, 라벨은 용기와 연관된다. 또한, 라벨은 내용물이 특정 치료 적용에 사용되어야 함을 나타내는 데 사용된다. 또한, 라벨은 본원에 기재된 방법에서와 같이 내용물의 사용 방향을 나타낸다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 제시된다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유한다. 또는, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 지침을 수반한다. 또는, 팩 또는 디스펜서는 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 연관된 통지를 수반하며, 이러한 통지는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 통지는 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대한 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨이다. 일부 구현예에서, 상용성 약학적 담체에 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 제조하고, 적절한 용기에 배치하고, 표기된 병태의 치료를 위해 라벨링한다.

[0288] 치료 방법

[0289] 본 개시의 일 구현예는 치료적 유효량의 본원에 기재된 구조 I 또는 II의 화합물 또는 약학적 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, MNK 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0290] 보다 구체적인 구현예에서, 장애는 신경병성 통증이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머, 고지방 유도 비만 또는 바이러스 유도 통증이다.

[0291] 본 개시의 일 구현예는 치료적 유효량의 본원에 기재된 약학적 조성물의 구조 I 또는 II의 화합물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

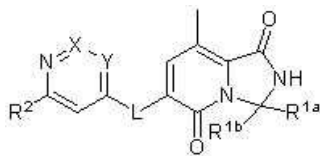
[0292] 본 개시의 특정 MNK 억제제는 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않을 수 있으며, 이는 신경학적 부작용을 제한할 수 있다. 이들 말초-제한 MNK 억제제는 뇌 뉴런 및 다른 조직의 치료가 필요하지 않은 적응증에 사용될 수 있다. 본 개시의 특정 MNK 억제제는 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있다. 이들 뇌 침투성 MNK 억제제는 이들이 치료 효과를 나타내는 임의의 적응증에 사용될 수 있지만, 뉴런 또는 뇌 조직에 투여하기 위한 알츠하이머 또는 헌팅턴과 같은 적응증에 특히 유용할 수 있다.

[0293] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 헌팅턴병이다. 일부 구현예에서, 질환은 알츠하이머병이다. 일부 구체적인 구현예에서, 질환 또는 장애는 취약 X 증후군이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 루푸스이다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 질환 또는 장애는 바이러스 감염-유도 통증이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 COVID-19 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)이다. 일부 구체적인 구현예에서, 질환 또는 장애는 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 고지방 식이 유도 비만이다.

[0294] 신경병성 통증은 통상적으로 시간에 따라 발생하고, 이의 발달 및/또는 지속에 관여하는 경로를 방해하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0295] 일부 구현예는 신경병성 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 치료적 유효량의 하기 구조 II를 갖는 화합물:

[0296] [구조 II]



[0297]

[0298] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전구약물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 식에서,

[0299] R^{1a} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이고;

[0300] R^{1b} 는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴이거나,

[0301] R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들 둘 다가 부착된 탄소와 함께 연결되어 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0302] R^2 는 헤테로사이클릴, $-NHR^{3a}$, $-NHC(=O)R^{3b}$, $-NHC(=S)R^{3b}$, 또는 $-C(=O)R^{30}$ 이고,

[0303] R^{3a} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이되, 각각은 하이드록실, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, 또는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0304] R^{3b} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각은 선택적으로 하이드록실, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(R^{3d})R^{3d}$, 헤테로사이클릴, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^{3d})R^{3d}$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고,

[0305] R^{3c} 는 $-N(R^{3d})R^{3d}$ 또는 헤테로사이클릴이고;

[0306] R^{3d} 는, 각각의 경우에, 독립적으로, 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

- [0307] L은 -NH- 또는 -CH₂NH-이고; 그리고
- [0308] X가 N이고 Y는 CH이거나, X가 CH이고 Y는 N이다.
- [0309] 일부 보다 구체적인 구현에는 신경병성 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 치료적 유효량의 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0310] 신경병성 통증을 유발하는 질환 또는 손상은 중추 신경계, 말초 신경계 또는 둘 모두에 영향을 미칠 수 있다(말초 신경계에서만 영향을 미치는 통각수용기성 통증의 원인과는 반대임). 신경병성 통증의 일반적인 원인은 척수 손상, 다발성 경화증, 중추 신경계 허혈, 척수 신경 질환, 당뇨병, 다른 대사 장애, 락타르페스 감염, HIV-관련 신경병증, 영양 결핍, 독소, 악성 종양의 원격 발현, 면역 매개 장애, 신경 줄기에 대한 물리적 외상, 예컨대, 수술 중, 말초 허혈, 말초 신경 병변, 신경 압박, 화학요법 또는 다른 약물-유도 신경 손상, 방사선 손상, 관절염, 자가면역 질환 및 통상적으로 영향을 받은 신경 근처 영역 내 감염을 포함한다.
- [0311] 신경병성 통증은 종종 비정상적인 통각수용기 민감성을 수반한다. 통각수용기는 통증을 검출하는 특수 뉴런이다. 통각수용기 민감성은 고정되지 않는다; 시간이 지남에 따라 변경될 수 있다. 신경병성 통증의 일부 원인은 '말초 감각'을 유도함으로써 통각수용기 민감성에 영향을 미친다 말초 감각은 자발적 병리학적 활성화, 비정상적인 흥분성, 화학적, 자극에 대한 강화된 민감성, 열 자극에 대한 강화된 민감성, 기계적 자극에 대한 강화된 민감성 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0312] 따라서, 제1 장소에서 이러한 말초 감각을 감소시키거나 예방하는 것에 의한, 또는 이미 발달된 말초 감각의 정도를 감소시키는 것에 의한 말초 감각의 방해는 신경병성 통증을 치료할 수 있다. 본 개시가 하나의 작용 기전에 제한되는 것은 아니지만, 본원에 개시된 MNK 억제제는 말초 감각을 방해할 수 있다.
- [0313] MNK는 진핵 번역 개시 인자 4E(eIF4E) 및 특정 메신저 RNA(mRNA)의 3'-비번역 영역 내 AU-풍부 요소에 결합하는 인자를 인산화한다. MNK는 계통학적으로 Ca²⁺/칼모둘린 의존성 키나제(CaMK)로 간주되는, Ser/Thr 키나제의 서브패밀리이다. MNK는 성장 인자-자극된 Ras/세포외 신호-조절 키나제 경로 및 스트레스-유도 p38 경로에 의한 인산화를 통해 활성화된다.
- [0314] 통각수용기 감각은 미토겐-활성화 단백질 키나아제(MAPK) 경로의 기전적 표적화를 통한 활성화-의존적 mRNA 번역을 억제함으로써 차단될 수 있다. MAPK 경로는 통각수용기의 감각을 조절하기 위해 진핵생물 번역 개시 인자(eIF) 4F 복합체로 신호를 전달한다. 본원에 개시된 MNK 억제제는 MAPK 경로를 차단할 수 있고, 이에 의해 통각수용기의 감각을 감소시키고 신경병성 통증에 대한 치료 효과를 달성할 수 있다.
- [0315] 따라서, 본 개시는 유효량의 본원에 개시된 MNK 억제제를 투여함으로써 신경병성 통증을 치료하는 방법 및 신경병성 통증을 치료하는 데 있어서 본원에 개시된 치료제의 용도에 관한 것이다.
- [0316] 또한 본 개시는 유효량의 본원에 개시된 MNK 억제제를 투여함으로써 환자에서 eIF4E 인산화 부위를 억제하는 방법 또는 이에 있어서 본원에 개시된 치료제의 용도에 관한 것이다. 이러한 방법은 신경병성 통증의 치료를 야기할 수 있다.
- [0317] 본 개시의 구현에는 숙주 종에서 신경병성 통증의 조절제로서 유용하다. 숙주 종 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류 종, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함한 설치류; 토끼; 말, 소, 개, 고양이, 등에 속할 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료를 위한 모델을 제공하는 실험 조사에 관심이 있다.
- [0318] 바이러스 감염은 통각수용기와 직접 상호작용하여 바이러스 유도 통증을 생성하는 것으로 알려진 1형 인터페론의 수준을 증가시킨다. 이러한 통증은 활성 바이러스 감염의 급성 상에서 또는 초기 바이러스 감염 후 1 또는 2개월 이내에, 그리고 초기 바이러스 감염 후 적어도 2개월에 장기 또는 만성 상에서, 본 개시의 MNK 억제제를 투여함으로써 감소되거나 완화될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 유도 통증에 대한 투여는 신경병성 통증의 경우와 유사할 수 있다.
- [0319] 임의의 다양한 신체 조직 및 기관에 대한 자가면역 반응을 특징으로 하는 루푸스는 또한 과도한 양의 1형 인터페론 및 다른 염증성 분자를 특징으로 하며, 따라서 본 개시의 MNK 억제제를 투여함으로써 또한 치료될 수 있다.
- [0320] COVID 19 관련 ARDS는 유사하게 본 개시의 MNK 억제제를 투여함으로써 감소될 수 있는 염증성 분자의 과생성을

특징으로 한다.

- [0321] 알츠하이머는 뉴런이 손실되게 하는 세포내 신경섬유성종, 세포외 플라크, 및 증가된 뉴런 세포 사멸을 특징으로 한다. 신경섬유종은 통상적으로 응집된 타우로부터 형성되는 반면, 세포외 플라크는 통상적으로 베타 아밀로이드로부터 형성된다. 신경섬유종에서 발견되는 타우는 과인산화된다. 본 개시의 MNK 억제제는 이러한 농축물의 형성을 방해할 수 있고, 타우 과인산화를 파괴함으로써 알츠하이머의 증상을 완화하고, 이의 진행을 느리게 할 수 있다. 타우의 과인산화 또는 부적절한 인산화로 인한 다른 질환 및 장애는 본 개시의 MNK 억제제를 사용하여 유사하게 치료되거나 예방될 수 있다.
- [0322] 헌팅틴병은 헌팅틴 유전자 내 CAG 반복의 존재와 관련된 뇌의 신경 세포의 불치성 분해를 특징으로 한다. 이들 돌연변이는 MNK를 부적절하게 활성화시킬 수 있는 ERK 경로에서 다양한 이상을 유발한다. 따라서, 본 개시의 MNK 억제제는 헌팅틴병 환자에서 MNK 활성화의 부정적 효과 중 일부를 퇴치시키고, 그 결과 질환의 증상을 완화시키거나 질환의 진행을 늦출 수 있다.
- [0323] 때때로 식이 유도 비만으로 지칭되는 고지방 유도 비만은 eIF4E의 인산화와 관련이 있다. 따라서, 본 개시의 MNK 억제제는 고지방 유도 비만을 감소시키거나 또는 추가 비만의 발달을 예방할 수 있다.
- [0324] NAFLD는 또한 비만 및 eIF4E의 인산화와 관련되고, 본 개시의 MNK 억제제를 사용하여 예방되거나 치료될 수 있다.
- [0325] 취약 X 증후군은 Fmr1 유전자의 후성적 침묵을 유발하는 돌연변이에 기인한다. Fmr1의 침묵은 eIF4E를 인산화하는 MNK의 활성화를 포함하는, 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 경로의 활성을 증가시킨다. eIF4E의 과인산화는 취약 X 증후군과 관련된 인지 및 행동 결핍에 직접적으로 연루되어 있다. 따라서, 본 개시의 MNK 억제제는 특히 특허의 생명에서 초기에 투여되는 경우, 취약 X 증후군과 관련된 행동 결핍의 인지 중 하나 이상의 발달을 개선하거나 예방할 수 있다.
- [0326] 본 개시의 구현에는 또한 미토겐-활성화 단백질 키나제 상호작용 키나제(MNK) 활성화에 의해 유발되고/되거나 매개되고/되거나 조절되는 질환의 예방적 또는 치료적 처치 및/또는 모니터링을 위한 구조 I 또는 II에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 개시의 구현에는 질환의 예방적 또는 치료적 처치 및/또는 모니터링을 위한 약제의 생산을 위한 구조 I 또는 II에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용 가능한 염에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 예방적 또는 치료적 처치를 위한 약제의 생산을 위한, 구조 I 또는 II에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0327] 본원에 개시된 바와 같은 MNK 억제제는 단일 용량 또는 다중 용량으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 다중 용량이 투여되는 경우, 이들은 24시간 당 3회, 24시간 당 2회, 24시간 당 1회, 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 주 당 1회, 주 당 2회, 또는 주 당 3회 투여될 수 있다. MNK 억제제는 또한, 예를 들어 연속 펌프를 통해 연속적으로 전달될 수 있다. 투여 일정은 투여되는 용량, 질환의 중증도, 치료에 대한 반응, 및 다른 인자, 또는 이들의 임의의 조합에 의존할 수 있다.
- [0328] 용량은 임의의 유효량일 수 있다. 그러나, 구체적인 실시예에서, 용량은 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 500 mg일 수 있다.
- [0329] 초기 용량이 후속 용량보다 클 수 있거나, 모든 용량이 동일할 수 있다. 용량은 투여 스케줄, 질환의 중증도, 치료에 대한 반응, 및 다른 인자, 또는 이들의 임의의 조합에 의존할 수 있다. MNK 억제제는 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년 또는 3년의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 투여 기간은 질환의 중증도, 치료에 대한 반응, 및 다른 인자, 또는 이들의 임의의 조합에 의존할 수 있다.
- [0330] 예를 들어, 치료에 대한 환자의 반응에 따라 동일한 용량에 대하여 덜 빈번한 투여 스케줄이 채택될 수 있다. 대안적으로, 치료에 대한 환자의 반응에 따라 투여 스케줄은 변경되지 않은 채 유지될 수 있지만, 용량이 감소될 수 있다.
- [0331] 또 다른 예로서, 치료에 잘 반응하고 신경병성 통증이 거의 없거나 전혀 없는 환자 또는 신경병성 통증의 발달을 피하기 위해 예방적 조치로서 MNK 억제제를 투여받은 환자는 저용량의 MNK 억제제만을 투여하고/하거나 덜 빈번한 투여 일정을 가질 수 있다. 대안적으로, 신경병성 통증의 발달을 피하기 위해 예방적 조치로서 MNK 억제제를 투여받은 환자는 단지 신경병성 통증이 발달할 가능성이 가장 높은 제한된 기간, 예를 들어, 1개월 내지 6개월 사이에만 정상 또는 고용량으로 투여되거나 빈번한 투여 스케줄을 가질 수 있다.

- [0332] 본 개시에 따른 MNK 억제제는 다른 MNK 억제제 또는 MNK 억제제가 아닌 치료제, 특히 또 다른 통증 치료제, 알츠하이머 치료제, 헌팅팅병 치료제, 취약 X 증후군 치료제, 루푸스 치료제, COVID 19 관련 ARDS 치료제, NAFLD 치료제 또는 체중 손실 또는 기타 비만-관련 치료제를 포함하는 추가적인 치료제와 함께 투여될 수 있다. 적합한 추가 치료제는 소분자 및 생물학적 제제 둘 다를 포함한다. MNK 억제제는 임의의 조합의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다.
- [0333] 예를 들어, 본 개시의 MNK 억제제는 하나 이상의 오피오이드와 함께 투여될 수 있다. 적합한 오피오이드는 모르핀, 아편, 하이드로모르핀, 니코모르핀, 옥시코돈, 디하이드로코데인, 디아모르핀, 파파베레툼, 코데인, 페닐피페리딘 유도체, 케토베미돈, 페치딘, 펜타닐, 페치딘, 디페닐프로필아민 유도체, 피리트라미드 텍스트로프로폭시펜, 벤지트라미드, 메타돈, 텍스트로프로폭시펜, 벤조모르판 유도체, 펜타조신, 페나조신, 오리파빈 유도체, 부프레노르핀, 에토르핀, 오리파빈 유도체, 모르핀난 유도체, 부토르파놀, 날부핀, 티리딘, 트라마돌 및 데조신 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0334] 또 다른 예로서, 본 개시의 MNK 억제제는 하나 이상의 가바펜티노이드와 함께 투여될 수 있다. 적합한 가바펜티노이드는 가바펜틴 및 프레가발린뿐만 아니라 가바펜틴 전구약물, 가바펜틴 에나카르빌, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0335] 추가 예로서, 본 개시의 MNK 억제제는 하나 이상의 다른 소분자 통증 치료제와 함께 투여될 수 있다. 적합한 다른 소분자 통증 치료제는 살리실레이트, 예컨대 아스피린(아세틸살리실산), 디플루니살 및 살살레이트, 프로피온산 유도체(이부프로펜, 텍시부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 텍케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 록소프로펜), 아세트산 유도체, (인도메타신, 툴메틴, 셀린달, 엑토돌락, 케톨락, 디클로페낙, 남부메톤), 에놀산(옥시캄) 유도체(피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 롤록시캄, 이속시캄), 페남산 유도체 또는 "페나메이트"(메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산), 선택적 COX-2 억제제(셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 루미라콕시브, 에토리콕시브, 피로콕시브), 설폰아닐리드, 예컨대, 니메실리드, 및 다양한 화합물(리코펜론, 리신 클로닉시네이트, 하이퍼포린, 피그워트), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0336] 또 다른 통증 치료제와 함께 투여되는 경우, 본 개시에 따른 MNK 억제제는 다른 통증 치료제의 용량 또는 투여빈도의 감소, 또는 다른 치료제가 투여되는 총 기간의 감소를 가능하게 할 수 있다. 이러한 투여 일정은 추가적인 통증 치료제가 오피오이드와 같이 중독성일 때 특히 유익할 수 있다.
- [0337] 또 다른 예로서, 본 개시에 따른 MNK 억제제는 항-바이러스 치료제 또는 항-1형 인터페론 치료제, 예컨대 아바카비어, 아시클로비르(아시클로비르), 아데포비르, 아만타딘, 엠플리젠, 암프레나비르(아제너라제), 우미페노비르(아르비돌), 아타자나비르, 아트리플라, 발록사비르 마르복실(조플루자), 빅타비, 보세프레비르, 블레비르티드, 시도포비르, 코비시스타(티보스트), 콤비비르, 다클라타스비르(다클린자), 다루나비르, 텔라비르딘, 데스코비, 디다노신, 도코사놀, 돌루테그라비르, 도라비린(피펠트로), 에독수딘, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 엔푸버티드, 엔테카비르, 에트라비린(인텔렌스), 팜시클로비르, 포미비르센, 포삼프레나비르, 포스카르넷, 간시클로비르(시토벤), 이바시타빈, 이발리주맙(트로가조), 이독수리딘, 이미퀴모드, 이뮤노비르, 인디나비르, 라미부딘, 레테르모비르(프레비미스), 로피나비르, 로비리드, 마라비록, 메티사존, 모록시딘, 넬피나비르, 네비라핀, 넥사비르 이전에(쿠타프레신), 노르비르, 오셀타미비르(타미플루), 펜시클로비르, 페라미비르, 펜시클로비르, 페라미비르(라피밤), 플레코나닐, 포도필로톡신, 탈테그라비르, 램테시비르, 리바비린, 릴피비린(에듀란트), 릴피비린, 리만타딘, 리토나비르, 사퀴나비르, 시메프레비르(올리시오), 소포스부비르, 스타부딘, 타리바비린(비라미딘), 텔라프레비르, 텔비부딘(티제카), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, 티프라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바드, 우미페노비르, 발라시클로비르(발트렉스), 발간시클로비르(발사이트), 비크리비록, 비다라빈, 잘시타빈, 자나미비르(리렌자), 또는 지도부딘과 함께 투여될 수 있다.
- [0338] 또 다른 예로서, 본 개시의 MNK 억제제는 알츠하이머 또는 다른 타우-관련 질환 치료제, 예컨대 아두카누맙(아두헬름), 도네페질(아리셉트), 리바스티그민(엑슬론), 갈란타민((라자딘), 메만틴(나멘다), 도네페질 및 메만틴 조합(남자릭), 또는 수보렉산트(벨숨라)와 함께 투여될 수 있다.
- [0339] 또 다른 예, 본 개시의 MNK 억제제는 체중 손실 또는 다른 비만 관련 치료제 또는 NAFLD 치료제, 예컨대 메트포르민, 올리스타트(제니칼 또는 알리), 펜테르민-토피라메이트(큐시미아), 날트렉손-부프로피온(콘트라브), 리라글루티드(삭센다), 세마글루티드(위고비), 펜테르민, 또는 벤즈펜타민, 디에틸프로피온, 또는 펜디메트라진과

함께 투여될 수 있다.

[0340] 또 다른 예로서, 본 개시의 MNK 억제제는 헌팅턴병 치료제, 예컨대 테트라베나진(제나진), 듀테트라베나진(오스테도), 알로페리돌(할돌), 플루페나진, 리스페리돈(리스페르달), 올란자핀(자이프렉사), 쿠에티아핀(세로쿠엘), 아만타딘(고코브리 ER, 오스몰렉스 ER), 레비티라세탐(캡프라, 엘렙시아 XR, 스프리탐), 클로나제팜(클로노핀), 시탈로프람(셀렉사), 에스시탈로프람(렉사프로), 플루오세틴(프로작, 사라렘), 설트랄린(졸로프트), 디발프로엑스(데파코트), 카바마제핀(카바트론, 에피톨), 또는 라모트리진(라믹탈)과 함께 투여될 수 있다.

[0341] 또 다른 예로서, 본 개시의 MNK 억제제는 취약 X 증후군 치료제, 예컨대, 설트랄린(졸로프트), 메트포르민, 칸나비디올, 아캅프로세이트, 로바스타틴, 미노시클린, 기타 기분 안정제, 기타 항불안제 또는 기타 항우울제와 함께 투여될 수 있다.

[0342] 또 다른 예로서, 본 개시의 MNK 억제제는 COVID 19 ARDS 치료제, 예컨대 항바이러스 의약품, 스테로이드, 항염증제, 또는 SARS-CoV-2 항원에 특이적으로 결합하는 항체와 함께 투여될 수 있다.

[0343] 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제는 치료되는 병태에 따라 투여된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 하나 이상의 화합물은 다른 제제와 공동 투여될 것이다. 병용 요법에 사용될 때, 본원에 기재된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여된다. 이러한 조합으로 투여는 동일한 투여 형태 내 2개 이상의 제제의 동시 투여, 별도의 투여 형태 내 동시 투여, 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 임의의 추가적인 제제(예를 들어, 항염증제, 통증 관리제 등)은 동일한 투여 형태로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시의 화합물 및 추가적인 제제는 동시에 투여될 수 있으며, 여기서 두 가지 제제는 별도의 제형에 존재한다. 또 다른 대안에서, 본 개시의 화합물에 추가적인 제제가 후속하여 투여될 수 있거나, 또는 그 반대일 수 있다. 별도의 투여 프로토콜의 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물 및 추가적인 제제는 몇 분 간격, 또는 몇 시간 간격, 또는 몇 일 간격으로 투여된다. 일부 구현예에서, 구조 I 또는 II의 화합물은 단일-요법으로서 투여된다.

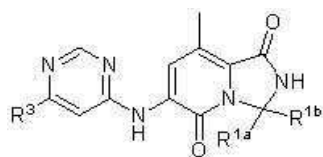
[0344] 본 개시의 구현예의 구현예의 방법은 시험관 내 또는 생체 내에서 수행될 수 있다. 구조 I 또는 II의 화합물로의 치료에 대한 특정 환자, 대상체 또는 세포의 감수성은 특히, 시험관 내 시험 또는 임상 적용 과정에서 결정된다.

[0345] 실시예

[0346] 하기에 제공된 실시예 및 제조는 본 개시의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 및 시험 방법을 추가로 예시하고 설명한다. 본 개시의 범위는 하기 실시예 및 제조의 범위에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는 것으로 이해된다. 하기 실시예에서, 그리고 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 달리 언급되지 않는 한, 단일 입체중심을 갖는 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 달리 언급되지 않는 한, 2개 이상의 입체중심을 갖는 분자는 부분입체 이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체 이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 생산하는 방법은 하기에 제공된다. 일반적으로, 출발 성분은 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluorochem USA, 등과 같은 공급원으로부터 수득되거나 당업자에게 공지된 자료(예를 들어, 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition(Wiley, December 2000)] 참조)에 따라 합성되거나 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

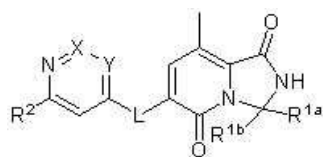
[0347] 하기 일반 반응 계획은 구조 I 또는 II의 화합물:

[0348] [구조 I]



[0349]

[0350] [구조 II]

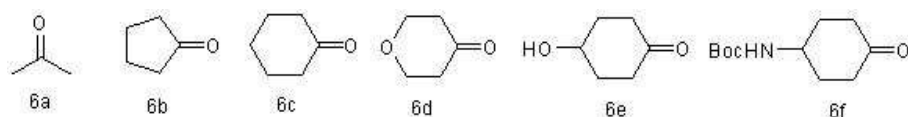


[0351]

[0352] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물의 예시적인 제조 방법을 예시하되, 식에서, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , X, 및 Y는 각각 하기에 정의된 바와 같다.

[0353] 일반 반응 계획 1

[0354] 하기 일반 반응 계획은 상이한 합성 목표를 달성하기 위한 다양한 성분의 변형을 포함한다. 예를 들어, 하기에 언급된 바와 같이, 화합물 6a 내지 6f 및 화합물 8a 내지 8c는 각각 하기 구조를 갖는다:

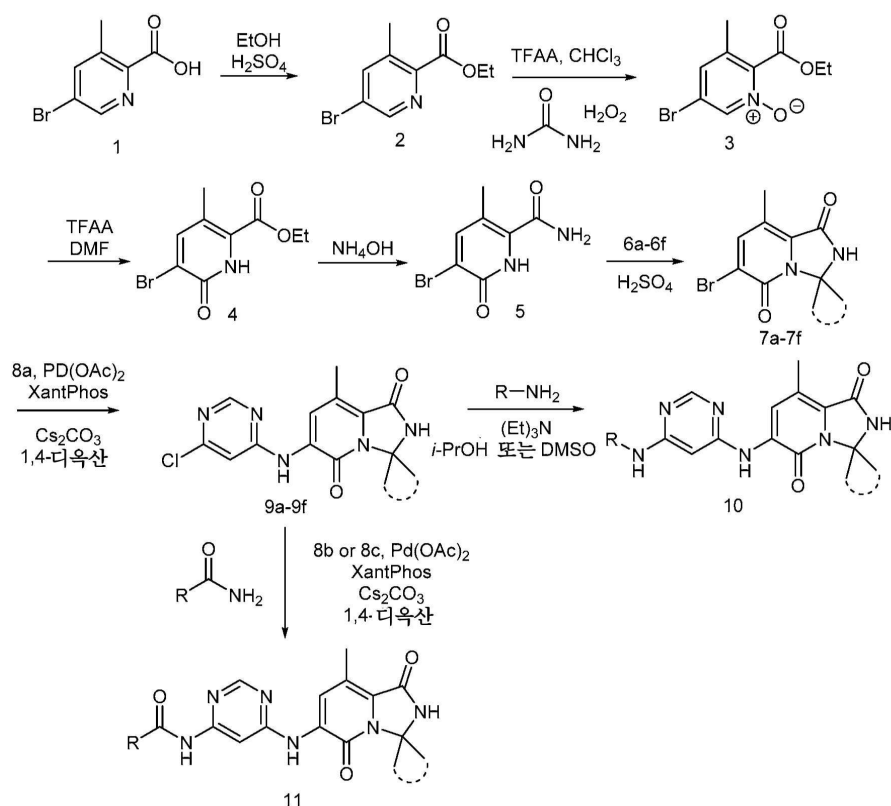


[0355]



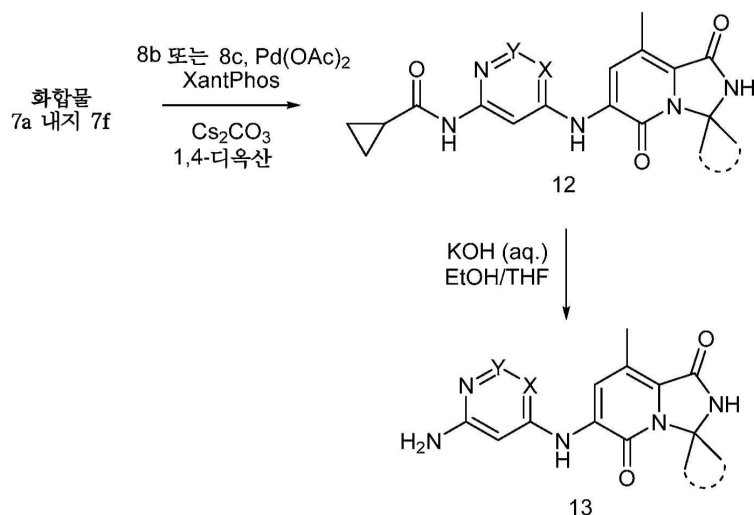
[0356]

[0357] 일반 반응 계획 1은 하기에 나타낸다:



[0358]

[0359] 임의의 위의 반응 계획은 원하는 화합물의 합성의 전체 단계 중 임의의 단계에서 치환기를 첨가 및/또는 변형시키거나 단계의 순서를 적절하게 변화시킴으로써 임의의 단계에서 변형될 수 있다. 예를 들어, 일반 반응 계획 1은 화합물 7a~7f를 생성하는 단계 후에 일반 반응 계획 2에 따라 변형될 수 있으며, 식에서 X 및 Y는 사용된 반응물의 정체성에 따라 N 또는 C이다;



[0360]

[0361]

또한 당업자는 본원에 기재된 화합물을 제조하는 공정에서 중간체 화합물의 작용기가 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 작용기는, 이에 제한되지는 않으나, 하이드록시, 아미노, 메르캅토 및 카르복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예를 들어, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 *t*-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 메르캅토에 적합한 보호기는 -C(O)-R"(식에서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카르복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 당업자에게 공지되고 본원에 기재된 바와 같은 표준 기술에 따라 선택적으로 첨가되거나 제거된다. 보호기의 사용은 문헌 [Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세히 기재되어 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 보호기는 또한 앵거 수지, 링크 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수 있다.

[0362]

또한 당업자에게 이해될 것인 바와 같이, 본 개시의 화합물의 이러한 보호된 유도체가 이처럼 약리학적 활성을 갖지 않을 수 있지만, 이들은 포유류에게 투여되고 그 후에 신체에서 대사되어, 약리학적으로 활성인 본 개시의 화합물을 형성할 수 있다. 따라서, 이러한 유도체는 "전구약물"로 기재될 수 있다 본 개시의 화합물의 전구약물은 본 개시의 구현예의 범위 내에 포함된다.

[0363]

이들 예의 특징은 명백하게 상호 배타적이지 않는 한 전술한 상세한 설명의 요소와 조합될 수 있다. 위의 일반적인 반응 도식에 기인한 보다 구체적인 시약 조건 및 결과는 하기 실시예에 상세히 기재되어 있다.

[0364]

하기 약어는 본원에서 반응 계획 및 합성 실시예에서 사용된다. 이 목록은 당업자에 의해 용이하게 이해되는 추가적인 표준 약어로서 본 개시에서 사용된 약어의 모든 포괄적인 목록인 것으로 의도되지 않으며, 또한 합성 도식 및 실시예에서 사용될 수 있다.

[0365]

DMA: 디메틸아세트아미드

[0366]

DMF: 디메틸포름아미드

[0367]

DMSO: 디메틸설폭사이드

[0368]

TFAA: 트리플루오로아세트산 무수물

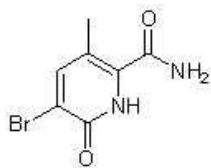
[0369]

XantPhos: 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0370]

실시예 1

[0371] 5-브로모-3-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-카르복사미드의 합성



[0372]

[0373] 에탄올(37 mL) 중 화합물 1(10 g, 42.3 mmol)의 용액에 실온에서 H_2SO_4 (2.3 mL, 18.4 M, 42.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, EtOAc(250 mL)를 첨가하였다. $NaHCO_3$ (200 mL $\times$ 2) 및 물(200 mL $\times$ 2)로 세척한 후, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 에틸 5-브로모-3-메틸피콜리네이트(2, 9.6 g, 39 mmol, 93%)를 무색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58(s, 1H), 7.76(s, 1H), 4.43(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.41(t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0374]

CH_2Cl_2 (111 mL) 중 화합물 2(9.6 g, 39 mmol)의 용액에 0℃에서 요소 과산화수소(6.4 g, 68.3 mmol)를 첨가한 후, 트리플루오로아세트산 무수물(9.6 mL, 68.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 얼음/물 혼합물(100 mL)에 부었다. CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3)로 추출 후, 조합된 유기상을 $NaHCO_3$ (50 mL $\times$ 3) 및 물(50 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 무색 액체로서 5-브로모-2-(에톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드(3, 10.1 g, 39 mmol, 99%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20(s, 1H), 7.26(s, 1H), 4.47(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 1.39(t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0375]

0℃에서 DMF(30.5 mL) 중 화합물 3(10.1 g, 39 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(9.6 mL, 68.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 8시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 희석하였다. EtOAc(100 mL $\times$ 3)로 추출 후, 조합된 유기상을 염수(100 mL $\times$ 5)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 Biotage 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 에틸 5-브로모-3-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-카르복실레이트(4, 6.8 g, 26.1 mmol, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83(s, 1H), 4.42(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.41(t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0376]

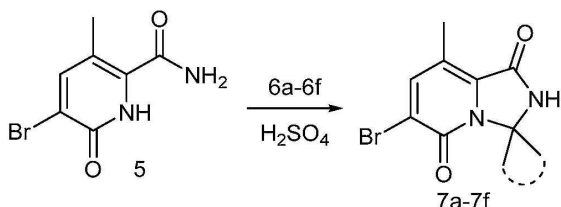
수산화암모늄(130.5 mL, 28% v/v)을 0℃에서 화합물 4(6.8 g, 26.1 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축하여 5-브로모-3-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-카르복사미드(일반 반응 계획 1의 화합물 5, 6.0 g, 26 mmol, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.71(s, 1H), 2.12(s, 3H).

[0377]

일반 절차 A

[0378]

2,3-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-1,5-디온의 합성



[0379]

[0380] 1,4-디옥산(0.2 M) 중 화합물 5(1 당량)의 용액에 케톤 6a~f(4 당량)를 첨가한 다음, H_2SO_4 (0.5 당량)를 첨가하였다. 화합물 6a 내지 6f는 일반 반응 계획 1에 나타낸 바와 같다.

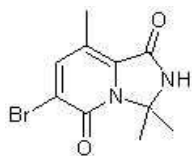
[0381]

반응 혼합물을 압력 용기에 밀봉하고 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 Biotage 플래시 크로마토그래피(구배 용리, 헥산 중 30 $\rightarrow$

85% EtOAc 또는 CH_2Cl_2 중 0 → 10% MeOH)로 정제하여 화합물 7a~f를 수득하였다.

[0382] 실시예 2

[0383] 6-브로모-3,3,8-트리메틸-2,3-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-1,5-디온(7a)의 합성

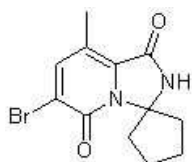


[0384]

[0385] 화합물 7d는 일반 절차 A에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(2 mL) 중 화합물 5(150 mg, 0.65 mmol, 1.0 당량), 아세톤(0.48 mL, 6.5 mmol, 10.0 당량) 및 H_2SO_4 (3 mg, 0.03 mmol, 0.05 당량)이 화합물 7a(150 mg, 0.55 mmol, 85% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0386] 실시예 3

[0387] 6'-브로모-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(7b)의 합성

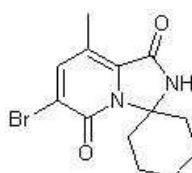


[0388]

[0389] 화합물 7d는 일반 절차 A에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(5.2 mL) 중 화합물 5(600 mg, 2.6 mmol), 사이클로펜타논(6b, 0.92 mL, 10.4 mmol), 및 H_2SO_4 (0.07 mL, 1.3 mmol)가 화합물 7b(585 mg, 1.97 mmol, 76%)를 생성하였다.

[0390] 실시예 4

[0391] 6-브로모-8-메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(7c)의 합성



[0392]

[0393] 화합물 7d는 일반 절차 A에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(16 mL) 중 화합물 5(1 g, 4.33 mmol), 사이클로헥사논(6c, 1.8 mL, 17.31 mmol), 및 H_2SO_4 (0.12 mL, 2.16 mmol)가 화합물 7c(954 mg, 3.06 mmol, 71%)를 생성하였다.

[0394] 실시예 5

[0395] 6-브로모-8-메틸-2', 3',5',6'-테트라하이드로-2H-스피로[이미다조[1,5-a]피리딘-3,4'-피란]-1,5-디온(7d)의 합성



[0396]

[0397] 화합물 7d는 일반 절차 A에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(12 mL) 중 화합물 5(500 mg, 2.16 mmol), 테트라하이드로-4H-피란-4-온(6d, 0.8 mL, 8.65 mmol) 및 H_2SO_4 (0.058 mL, 1.08 mmol)가 화합물 7d(486 mg, 1.55 mmol, 72%)를 생성하였다.

[0398] 실시예 6

[0399] 6-브로모-4-하이드록시-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(7e)의 합성

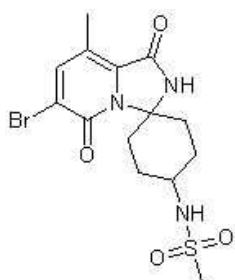


[0400]

[0401] 화합물 7e는 일반 절차 A에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(13 mL) 중 화합물 5(300 mg, 1.29 mmol), 4-하이드록시사이클로헥산-1-온(6e, 592 mg, 5.19 mmol) 및 H_2SO_4 (0.035 mL, 0.645 mmol)가 화합물 7e(196 mg, 0.60 mmol, 46%)를 생성하였다.

[0402] 실시예 7

[0403] N-(6'-브로모-8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-4-일)메탄설폰아미드(7f)의 합성

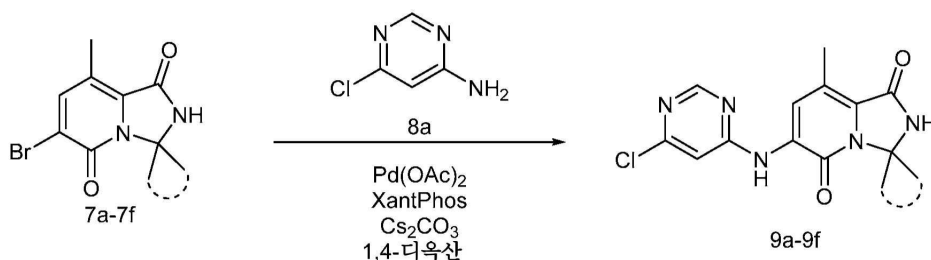


[0404]

[0405] 화합물 7e는 일반 절차 A에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(13 mL) 중 화합물 5, *tert*-부틸(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(6f), 및 H_2SO_4 가 중간체 4-아미노-6'-브로모-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온을 생성하였다. 1차 아미노 중간체를 CH_2Cl_2 중 설포닐 클로라이드로 처리하여 메틸설폰아미드 7f(2단계에 걸쳐 36%)를 제공하였다.

[0406] 일반 절차 B

[0407] 클로로피리미딘 피리돈 중간체(9a-f)의 합성

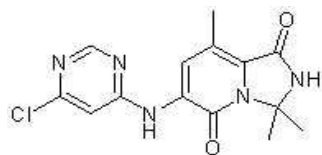


[0408]

[0409] 화합물 7a-7f 중 하나(1 당량), 4-아미노-6-클로로피리미딘 8a(1.2 당량), Cs_2CO_3 (3 당량), Xantphos(20 mol%), 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)을 1,4-디옥산(0.1M)에 조합하고 혼합물을 불활성 가스(질소 또는 아르곤)로 20분 동안 퍼징하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물로 세척하고, 2-프로판올/클로로포름(v:v/1: 4)로 생성물의 완전한 회수가 확인(TLC: 80% EtOAc/헥산)될 때까지 추출하였다. 추출물을 조합하고 감압 하에서 농축하고, 미정제 물질을 재결정화(헥산 중 CH_2Cl_2) 또는 Biotage 플래시 크로마토그래피(구배 용리; CH_2Cl_2 중 0% → 10% MeOH) 중 하나로 정제하여 화합물 9a-f를 수득하였다.

[0410] 실시예 8

[0411] 6-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3,8-트리메틸-2,3-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-1,5-디온(9a)의 합성

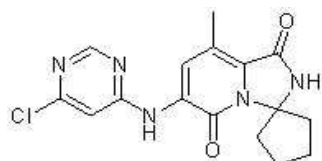


[0412]

[0413] 화합물 9a는 일반 절차 B에 따라 합성되었다; 화합물을 정제하고, 하기 파라미터에 따라 분석하였다:UHPLC-MS(HESI/APCI): R_t 1.36분, m/z 320.3 [M+H].

[0414] 실시예 9

[0415] 6'-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(9b)의 합성

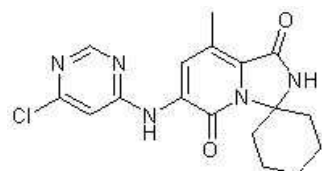


[0416]

[0417] 화합물 9b는 일반 절차 B에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(4.7 mL) 중 화합물 7b(270 mg, 1.33 mmol), 4-아미노-6-클로로피리미딘 8a(150 mg, 1.6 mmol), Cs_2CO_3 (950 mg, 4.0 mmol), Xantphos(110 mg, 0.27 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0.13 mmol)가 화합물 9b(209 mg, 0.60 mmol, 45%)를 합성하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88(s, 1H), 9.62(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.45(s, 1H), 2.76(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.94(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.67(m, 2H). UHPLC-MS(HESI/APCI): R_t 1.42분, m/z 346.2 [M+H].

[0418] 실시예 10

[0419] 6'-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(9c)의 합성

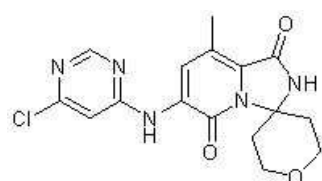


[0420]

[0421] 화합물 9c는 일반 절차 B에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(16 mL) 중 화합물 7c(400 mg, 1.29 mmol), 4-아미노-6-클로로피리미딘 8a(200 mg, 1.54 mmol), Cs_2CO_3 (1.25 g, 3.9 mmol), Xantphos(149 mg, 0.26 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29 mg, 0.13 mmol)가 화합물 9c(400 mg, 1.11 mmol, 86%)를 생성하였다. ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 8.70(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.25(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.03(s, 1H), 3.10(m, 2H), 2.84 - 2.76(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.04 - 1.94(m, 2H), 1.88 - 1.80(m, 2H), 1.74 - 1.66(m, 2H). UHPLC-MS(HESI/APCI): R_t 1.48 분, m/z 360.2 [M+H].

[0422] 실시예 11

[0423] 6-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-8-메틸-2',3',5',6'-테트라하이드로-2H-스피로[이미다조[1,5-a]피리딘-3,4'-피란]-1,5-디온(9d)의 합성



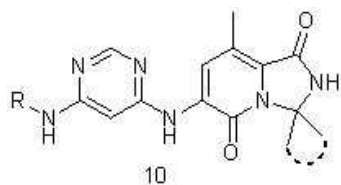
[0424]

[0425] 화합물 9d를 일반 절차 B에 따라 합성하였다. 표제 화합물을 정제하고, 하기 파라미터에 따라 분석하였다:

[0426] UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.37분, m/z 362.2 [M+H].

[0427] 일반 절차 C

[0428] 아미노피리미딘 피리돈(10)의 합성

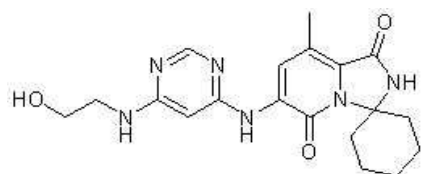


[0429]

[0430] 2-프로판올 또는 DMSO(0.1M) 중 클로로피리미딘 9a~9f(1 당량)의 혼합물에 트리에틸아민(5 당량) 및 상응하는 아민(5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 내지 120℃ 범위의 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 Biotage 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂중 0% → 10% MeOH; C₁₈ 물 중 0% 내지 10% MeOH), 이어서 필요한 경우 Prep-TLC로 정제하여, 일반 구조 10의 아미노피리미딘을 수득하였다.

[0431] 실시예 12

[0432] 6'-((6-((2-하이드록시에틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(4ET-02-001)의 합성

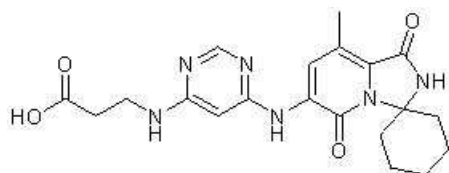


[0433]

[0434] 화합물 4ET-02-001을 일반 절차 C에 따라 합성하였다. 2-프로판올(2 mL) 중 화합물 9c(48 mg, 0.13 mmol), 에탄올아민(48 mg, 0.78 mmol), 및 트리에틸아민(0.13 mL, 0.93 mmol)이 베이지색 고체로서 화합물 4ET-02-001(10 mg, 0.026 mmol, 20%)을 생성하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.98(br s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.21(s, 1H), 6.97(br s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.70(t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.57-3.46(m, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.00(dt, J = 3.9, 13.0 Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 1.80-1.61(m, 5H), 1.44(br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.23(s, 1H). LCMS(ES-API): Rt 3.57분, m/z 385.2 [M+H].

[0435] 실시예 13

[0436] 3-((6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로판산(4ET-02-006)의 합성

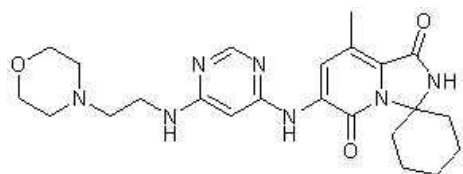


[0437]

[0438] 화합물 4ET-02-006은 일반 절차 C에 따라 합성되었다. DMSO(2.5 mL) 중 화합물 9c(70 mg, 0.19 mmol), 베타알라닌(87 mg, 0.97 mmol) 및 트리에틸아민(0.16 mL, 1.16 mmol)이 화합물 4ET-02-006(4 mg, 0.009 mmol, 5%)을 생성하였다. ¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.01(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.70(d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.24(s, 1H), 5.03(s, 2H), 3.21(d, J = 36.3 Hz, 3H), 3.08 - 2.91(m, 1H), 2.40(d, J = 32.2 Hz, 1H), 2.18(s, 1H), 2.04(s, 1H), 1.70(dd, J = 55.2, 16.1 Hz, 4H), 1.44(d, J = 11.4 Hz, 2H). UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.08분, m/z 413.3 [M+H].

[0439] 실시예 14

- [0440] 8'-메틸-6'-((6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(4ET-03-006)의 합성

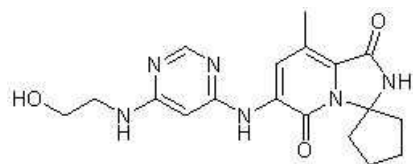


[0441]

- [0442] 화합물 4ET-03-006을 일반 절차 C에 따라 합성하였다. 2-프로판올(1.1 mL) 중 화합물 9b(40 mg, 0.11 mmol), 2-모폴리노에틸아민(72 mg, 0.55 mmol), 및 트리에틸아민(56 mg, 0.55 mmol)이 표제 화합물 4ET-03-006(5.2 mg, 0.01 mmol, 11%)을 생성하였다. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.22(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.58(s, 4H), 3.32(s, 2H), 2.80(m, 2H), 2.48-2.37(m, 6H), 2.44(s, 3H), 1.98(s, 2H), 1.84(s, 2H), 1.69(s, 2H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 0.90분, m/z 440.3 [M+H].

[0443] 실시예 15

- [0444] 6'-((6-((2-하이드록시에틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(4ET-03-007)의 합성

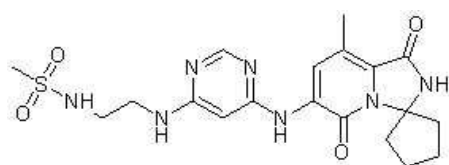


[0445]

- [0446] 화합물 4ET-03-007을 일반 절차 C에 따라 합성하였다. 2-프로판올(1.2 mL) 중 화합물 9b(41 mg, 0.12 mmol), 에탄올아민(37 mg, 0.6 mmol), 및 트리에틸아민(61 mg, 0.6 mmol)이 표제 화합물 4ET-03-007(1.1 mg, 0.003 mmol, 2%)을 생성하였다. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.74(s, OH), 3.51(s, 2H), 3.32(s, 2H), 2.80(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.98(s, 2H), 1.84(s, 2H), 1.69(s, 2H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 0.46분, m/z 371.2 [M+H].

[0447] 실시예 16

- [0448] N-(2-((6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄설포나미드(4ET-03-013)의 합성

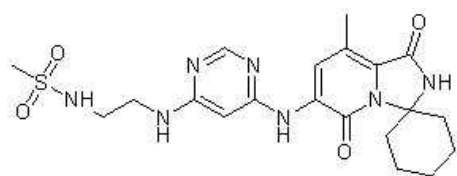


[0449]

- [0450] 화합물 4ET-03-013을 일반 절차 C에 따라 합성하였다. 2-프로판올(2 mL) 중 화합물 9b(40 mg, 0.12 mmol), N-(2-아미노에틸)-메탄설포나미드(0.1 mL, 0.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.1 mL, 0.7 mmol)이 화합물 10e(4ET-03-013)(4 mg, 0.009 mmol, 8%)를 생성하였다. ^1H NMR(500 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.37(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.14(s, 1H), 4.63(s, 3H), 3.66(s, 1H), 3.54 - 3.43(m, 2H), 3.31 - 3.26(m, 2H), 3.03(s, 3H), 2.97(s, 1H), 2.53(s, 2H), 2.17- 2.08(m, 2H), 1.95 - 1.86(m, 2H), 1.83-1.74(m, 2H). UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.13분, m/z 448.3 [M+H].

[0451] 실시예 17

- [0452] N-(2-((6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄설포나미드(4ET-02-004)의 합성



[0453]

[0454]

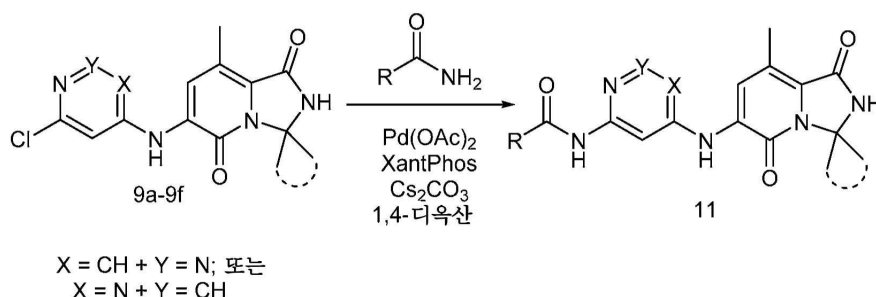
화합물 4ET-02-004를 일반 절차 C에 따라 합성하였다. 2-프로판올(4 mL) 중 화합물 9c(70 mg, 0.19 mmol), 에틸렌디아민(0.07 mL, 0.97 mmol), 트리에틸아민(0.16 mL, 1.17 mmol)이 1,2-디아민 중간체(20 mg, 0.052 mmol, 27%)를 생성하였다. 메탄설포닐 클로라이드(0.004 mL, 0.05 mmol)를 0℃에서 CH₂Cl₂(0.2 mL) 중 디아민 중간체(20 mg, 0.05 mmol) 및 피리딘(5 mg, 0.057 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(약 23 0℃)까지 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반한 다음, 3N NaOH로 토크닝하였다. 수성층을 CH₂Cl₂(3 × 15 mL)로 추출한 다음, pH 종이에서 산성(pH 2 내지 4)이 될 때까지 몇 방울의 12N HCl을 수성 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 3:1(CHCl₃/IPA) × 3으로 추출하고, CH₂Cl₂ 추출물과 조합하여 건조(Na₂SO₄)하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 화합물 4ET-02-004(15 mg, 0.032 mmol, 63%)를 생성하였다. ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 8.42(s, 1H), 8.03(s, 1H), 6.35(s, 1H), 3.56(s, 1H), 3.31 - 3.26(m, 2H), 3.21 - 3.10(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.67 - 2.58(m, 3H), 2.54(s, 3H), 2.0 - 1.75(m, 4H), 1.73 - 1.35(m, 6H). UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.19분, m/z 462.3 [M+H].

[0455]

일반 절차 D

[0456]

클로로피리미디닐 피리돈 및 아미도로부터의 아미도피리미디닐 피리돈의 합성의 합성



[0457]

[0458]

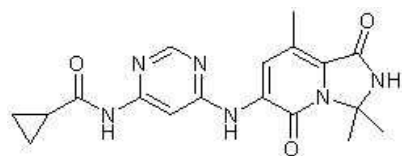
상응하는 클로로피리미딘(X=N; Y=CH) 피리돈 또는 클로로피리다진(X=CH; Y=N) 피리돈(1 당량), 아미드(1.2 당량), Cs₂CO₃(3 당량), XantPhos(20 mol%), Pd(OAc)₂(10 mol%) 및 1,4-디옥산(0.1 M)의 혼합물을 불활성 가스(질소 또는 아르곤)로 20분 동안 퍼징하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 미정제 물질을 Biotage 플래시 크로마토그래피(구배 용리, CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH), 그런 다음 필요한 경우 Prep-TLC로 정제하여 아미도피리미디닐 또는 아미도피리다지닐 피리돈 아미날(화합물 11)을 수득하였다.

[0459]

실시예 18

[0460]

N-(6-((3,3,8-트리메틸-1,5-디옥소-1,2,3,5-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-002)의 합성



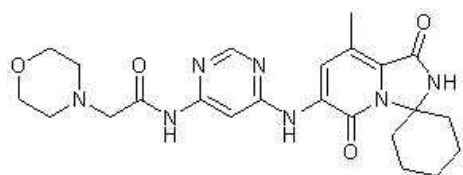
[0461]

[0462]

화합물 4ET-03-002는 일반 절차 D에 따라 합성하였다. 화합물 9a(50 mg, 0.16 mmol), 사이클로프로판 카르복사미드(16 mg, 0.19 mmol), Cs₂CO₃(153 mg, 0.47 mmol), Xantphos(18 mg, 0.03 mmol), 및 Pd(OAc)₂(4 mg, 0.016 mmol), 1,4-디옥산(2 mL)이 화합물 4ET-03-002(5.5 mg, 0.015 mmol, 10%)를 생성하였다.

[0463] 실시예 19

[0464] *N*-(6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-모폴리노아세트아미드(4ET-02-007)의 합성

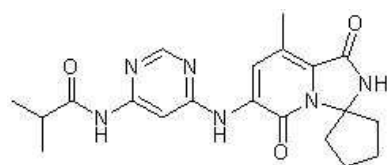


[0465]

[0466] 화합물 4ET-02-007을 일반 절차 D에 따라 합성하였다. 1,4-디옥산(3 mL) 중 화합물 9c(100 mg, 0.28 mmol), 2-모폴리노아세트아미드(48 mg, 0.33 mmol), Cs₂CO₃(272 mg, 0.83 mmol), Xantphos(32 mg, 0.06 mmol), 및 Pd(OAc)₂(6 mg, 0.03 mmol)가 화합물 4ET-02-007(13 mg, 0.03 mmol, 10%)을 생성하였다. ¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.07(d, J = 27.4 Hz, 1H), 9.29(s, 1H), 8.52(d, J = 25.5 Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 3.72 - 3.57(m, 3H), 3.27 - 3.13(m, 3H), 3.01(t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.59 - 2.52(m, 2H), 2.44(d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.58(m, 4H), 1.46(d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.24(s, 2H). UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.2분, m/z 468.3 [M+H].

[0467] 실시예 20

[0468] *N*-(6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)이소부티르아미드(4ET-03-005)의 합성

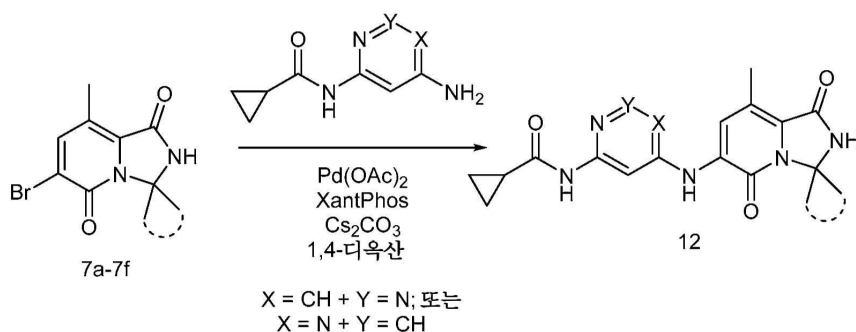


[0469]

[0470] 화합물 4ET-03-005는 일반 절차 D에 따라 합성되었다. 1,4-디옥산(0.6 mL) 중 화합물 9b(40 mg, 0.12 mmol), 이소부티르아미드(11 mg, 0.13 mmol), Cs₂CO₃(117 mg, 0.36 mmol), Xantphos(14 mg, 0.024 mmol) 및 Pd(OAc)₂(2.7 mg, 0.012 mmol)이 화합물 4ET-03-005(3.8 mg, 0.01 mmol, 8%)를 생성하였다. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51(s, 1H), 9.89(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.91(s, 1H), 2.80(m, 3H), 2.44(s, 3H), 1.98(s, 2H), 1.84(s, 2H), 1.69(s, 2H), 1.09(d, J = 6.8 Hz, 6H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.40분, m/z 397.3 [M+H].

[0471] 일반 절차 E

[0472] 브로모피리돈 및 아미노피리미딘/아미노피리다진으로부터 아미도피리미디닐- 및 아미도피리다지닐 피리돈의 합성



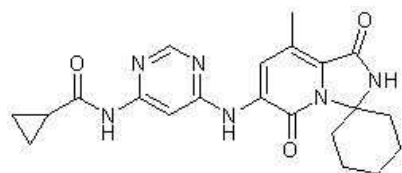
[0473]

[0474] 화합물 7a~7f(1 당량), *N*-(6-아미노피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(8b) 또는 *N*-(5-아미노피리다진-3-일)사이클로프로판카르복사미드(8c)(1.2 당량), Cs₂CO₃(3 당량), Xantphos(20 mol%), 및 Pd(OAc)₂(10 mol%)의 혼합물에 1,4-디옥산(0.1M)을 첨가하고, 현탁액을 불활성 가스(질소 또는 아르곤)로 20분 동안 퍼지하였다. 반

용 용기를 밀봉하고 90℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 미정제 물질을 Biotage 플래시 크로마토그래피(구배 용리, CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH)를 사용하여 정제하여, 아미도피리미딘 또는 아미도 피리다지닐 피리돈 아미날(화합물 12)을 수득하였다.

[0475] 실시예 21

[0476] N-(6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-02-003)의 합성

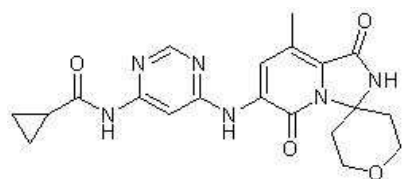


[0477]

[0478] 화합물 4ET-02-003을 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 1,4-디옥산(5 mL) 중 화합물 7c(149 mg, 0.48 mmol), N-(6-아미도피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(102 mg, 0.575 mmol), Cs₂CO₃(468 mg, 1.44 mmol), Xantphos(56 mg, 0.096 mmol), 및 Pd(OAc)₂(11 mg, 0.048 mmol)로 표제 화합물 4ET-02-003(50 mg, 0.122 mmol, 26%)을 생성하였다.

[0479] 실시예 22

[0480] N-(6-((8-메틸-1,5-디옥소-1,2',3',5,5',6'-헥사하이드로-2H-스피로[이미다조[1,5-a]피리딘-3,4'-피란]-6-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-009)의 합성

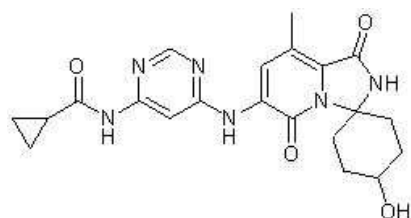


[0481]

[0482] 화합물 4ET-03-009는 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 1,4-디옥산(3.2 mL) 중 화합물 7d(100 mg, 0.32 mmol), 사이클로프로필아미도 피리미딘아미드 8b(85 mg, 0.48 mmol), Cs₂CO₃(312 mg, 0.96 mmol), XantPhos(37 mg, 0.06 mmol), 및 Pd(OAc)₂(7.1 mg, 0.03 mmol)이 화합물 4ET-03-009(96 mg, 0.23 mmol, 74%)를 생성하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.89(s, 1H), 3.93(m, 2H), 3.69(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.02(pent, J = 6.0 Hz, 1H), 1.43(m, 2H), 0.85(d, J = 6.0 Hz, 4H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 0.71분, m/z 411.3 [M+H].

[0483] 실시예 23

[0484] N-(6-((4-하이드록시-8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-015)의 합성



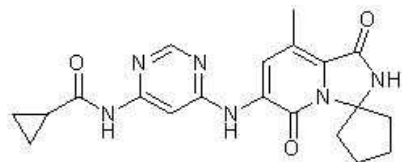
[0485]

[0486] 화합물 4ET-03-015는 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 화합물 7e(100 mg, 0.30 mmol), 사이클로프로필아미도 피리미딘아미드 8b(82 mg, 0.45 mmol), Cs₂CO₃(300 mg, 0.92 mmol), Xantphos(35 mg, 0.06 mmol), 및 Pd(OAc)₂(6.8 mg, 0.03 mmol), 및 1,4-디옥산(3.2 mL)이 화합물 4ET-03-015(99 mg, 0.23 mmol, 78%)를 생성하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87(s, 1H), 10.01(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.47(s, 1H),

7.85(s, 1H), 4.62(br, 1H), 3.48(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.02(pent, J = 6.0 Hz, 1H), 1.87-1.57(m, 4H), 1.42(m, 2H), 1.17(m, 2H), 0.84(d, J = 6.0 Hz, 4H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 0.81분, m/z 425.3 [M+H].

[0487] 실시예 24

[0488] N-(6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-017)의 합성

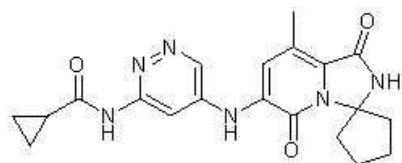


[0489]

[0490] 화합물 4ET-03-017을 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 1,4-디옥산(3.5 mL) 중 화합물 7b(100 mg, 0.34 mmol), N-(6-아미노피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(8b)(72 mg, 0.4 mmol), Cs₂CO₃(329 mg, 1.0 mmol), XantPhos(39 mg, 0.07 mmol), 및 Pd(OAc)₂(8 mg, 0.034 mmol)이 화합물 4ET-03-017(33 mg, 0.084 mmol, 25%)을 생성하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.83(s, 1H), 2.80-2.74(comp, 3H), 2.40(s, 3H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.82-1.79(m, 2H), 1.67-1.63(m, 2H), 0.81(d, J = 4.0 Hz, 4 H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.3분, m/z 395.3 [M+H].

[0491] 실시예 25

[0492] N-(5-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-04-003)의 합성

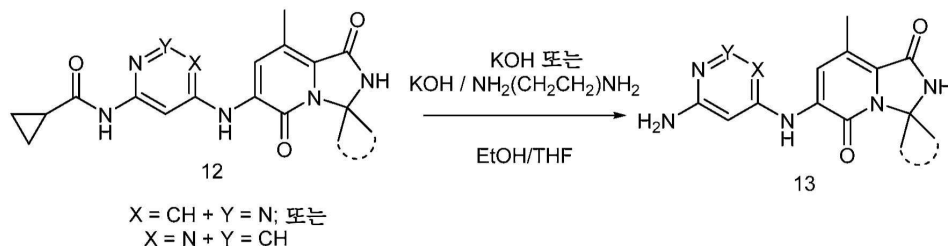


[0493]

[0494] 화합물 4ET-04-003을 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 일반 절차 E에서, 1,4-디옥산(3.2 mL) 중 화합물 7b(100 mg, 0.33 mmol), N-(5-아미노피리다진-3-일)사이클로프로판카르복사미드(8c)(90 mg, 0.50 mmol), Cs₂CO₃(328 mg, 1.01 mmol), XantPhos(39 mg, 0.06 mmol) 및 Pd(OAc)₂(7.5 mg, 0.03 mmol)가 화합물 4ET-04-003(114 mg, 0.29 mmol, 88%)을 합성하였다. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15(s, 1H), 9.93(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.33(s, 1H), 2.79(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.04(pent, J = 6.0 Hz, 1H), 1.96(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.69(m, 2H), 0.83(d, J = 6.0 Hz, 4H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 1.17분, m/z 395.3 [M+H].

[0495] 일반 절차 F1 및 F2

[0496] 사이클로프로필아미드로부터의 아미노피리미디닐- 및 아미노피리다지닐 피리돈의 합성의 합성



[0497]

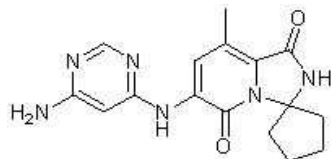
[0498] 일반 절차 F1: 수성 수산화칼륨(12 당량) 및 에틸렌디아민(12 당량)을 테트라하이드로푸란 및 에탄올(1: 1, v/v) 중 사이클로프로필아미드 12(1 당량)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석한 다음 물로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하는

InterChim 자동화 크로마토그래피 시스템(실리카 겔 컬럼) 상에서 정제하여 아미노피리미딘 또는 아미노피리다진을 수득하였다.

[0499] 일반 절차 F2: EtOH/THF/물(v:v:v/2:1:1) 중 사이클로프로필아미드(1 당량)의 혼합물에 KOH(H₂O 중 6M; 4.8 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하고 톨루엔으로 공비 세척하였다. 미정제 물질을 Biotage 플래시 크로마토그래피(구배 용리; CH₂Cl₂ 중 0% → 25% MeOH/CH₂)로 정제하여, 아미노피리미딘 또는 아미노피리다진을 수득하였다.

[0500] 실시예 26

[0501] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-2'H-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(4ET-01-001)의 합성

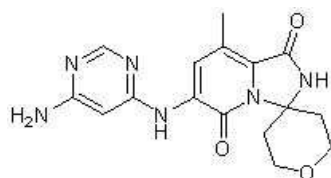


[0502]

[0503] 화합물 4ET-01-001을 일반 절차 F1에 따라 합성하였다. 황백색 고체로서 화합물 4ET-01-001(12 mg, 12% 수율)을 제공하기 위한, 물(1 mL) 중 수산화칼륨(214 mg, 3.82 mmol, 12.0 당량), 테트라하이드로퓨란(2 mL) 및 에탄올(2 mL) 중 에틸렌디아민(230 mg, 3.82 mmol, 12.0 당량) 및 화합물 4ET-03-017(125 mg, 0.318 mmol, 1.0 당량). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.49(s, 2H), 6.16(d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.84-2.75(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.02-1.93(m, 2H), 1.88-1.78(m, 2H), 1.68(td, J = 5.8, 11.9 Hz, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.4, 161.6, 159.9, 158.1, 153.8, 134.0, 122.3, 121.3, 117.0, 88.2, 36.0, 25.3, 14.2; LCMS(ES-API): Rt 3.0분, m/z 327.1 [M+H].

[0504] 실시예 27

[0505] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-8-메틸-2',3',5',6'-테트라하이드로-2H-스피로[이미다조[1,5-a]피리딘-3,4'-피란]-1,5-디온(4ET-01-002)의 합성

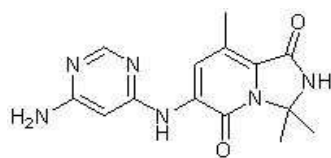


[0506]

[0507] 화합물 4ET-01-002를 일반 절차 F1에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 화합물 4ET-01-002(23 mg, 89% 수율)을 제공하기 위한, 물(0.5 mL) 중 수산화칼륨(51 mg, 0.91 mmol, 12.0 당량), 테트라하이드로퓨란(0.7 mL) 및 에탄올(0.7 mL) 중 에틸렌디아민(54 mg, 0.91 mmol, 12.0 당량) 및 화합물 4ET-03-009(31 mg, 0.076 mmol, 1.0 당량). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.2(br s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.50(s, 2H), 6.19(d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.95-3.90(m, 2H), 3.73-3.66(m, 2H), 3.26(dt, J = 5.5, 13.0 Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 1.42(br d, J = 12.5 Hz, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.4, 162.3, 159.8, 158.1, 154.1, 134.3, 121.9, 121.8, 117.5, 88.3, 77.0, 63.8, 33.3, 14.3; LCMS(ES-API): Rt 2.6분, m/z 343.1 [M+H].

[0508] 실시예 28

[0509] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-3,3,8-트리메틸-2,3-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-1,5-디온(4ET-01-003)의 합성



[0510]

[0511]

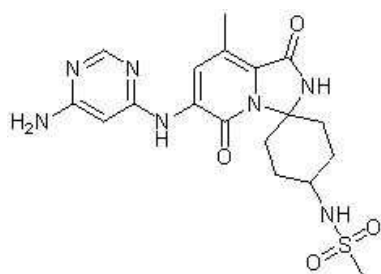
화합물 4ET-01-003을 일반 절차 F1에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 화합물 4ET-01-003(33 mg, 88% 수율)을 제공하기 위한, 물(0.5 mL) 중 수산화칼륨(84 mg, 1.5 mmol, 12.0 당량), 테트라하이드로퓨란(1.0 mL) 및 에탄올(1.0 mL) 중 에틸렌디아민(90 mg, 1.5 mmol, 12.0 당량) 및 화합물 4ET-03-002(46 mg, 0.12 mmol, 1.0 당량). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.49(s, 2H), 6.17(d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 1.78(s, 6H); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 161.5, 159.9, 158.1, 153.9, 134.0, 122.0, 121.9, 117.1, 88.2, 76.3, 25.3, 14.3; LCMS(ES-API): Rt 2.6분, m/z 301.1 [M+H].

[0512]

실시예 29

[0513]

N-(6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'*H*-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-*a*]피리딘]-4-일)메탄설폰아미드(4ET-01-004)의 합성



[0514]

[0515]

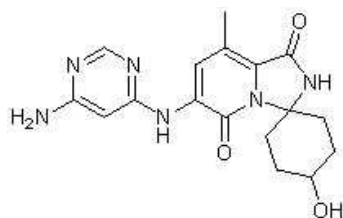
화합물 4ET-01-004를 일반 절차 F1에 따라 합성하였다. 황백색 고체(19%)로서, 재정제되어 6 mg의 화합물 4ET-01-004를 제공하는 20mg을 제공하기 위한, 물(0.35 mL) 중 수산화칼륨(48 mg, 0.86 mmol, 12.0 당량), 테트라하이드로퓨란(0.7 mL) 및 에탄올(0.7 mL) 중 에틸렌디아민(52 mg, 0.86 mmol, 12.0 당량) 및 화합물 4ET-03-033(아래 참조)(36 mg, 0.07 mmol, 1.0 당량). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.30(br s, 2H), 6.49(s, 2H), 6.13(s, 1H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.73-1.64(m, 2H), 1.45(br d, J = 16.0 Hz, 2H), 1.26-1.14(m, 2H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 0.78분, m/z 434.2 [M+H].

[0516]

실시예 30

[0517]

6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-4-하이드록시-8'-메틸-2'*H*-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-*a*]피리딘]-1',5'-디온(4ET-01-005)의 합성



[0518]

[0519]

일반 절차 F2에 따라 화합물 4ET-01-005를 합성하였다. 화합물 4ET-01-005(25 mg, 0.07 mmol, 63%)를 제공하기 위한, EtOH/THF/물(v:v:v/2:1:1, 2.0 mL) 중 사이클로프로필아미드 **11f**(4ET-03-015)(50 mg, 0.12 mmol) 및 KOH(H₂O 중 6M; 0.1 mL, 0.58 mmol). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.51(br, 2H), 6.15(s, 1H), 4.62(br, 1H), 3.57-3.40(m, 2H), 3.10(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.87-1.56(m, 4H), 1.30(m, 2H); UHPLC-MS(HESI/APCI): Rt 0.47분, m/z 357.3 [M+H].

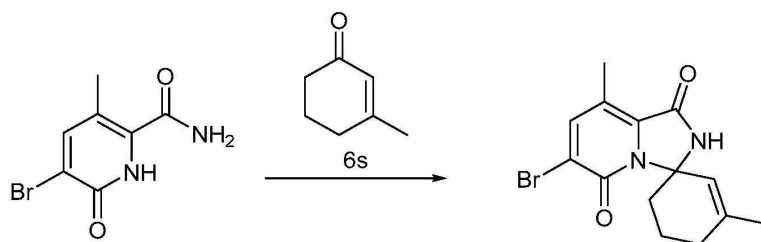
[0520]

합성이 본 실시예에 상세하게 기재되지 않은 기타의 화합물 4ET-01-001-005, 4ET-02-001-023, 4ET-03-001-034,

4ET-04-003은 본원에 기재된 합성 방법에 당업자에게 공지된 일반적인 원리를 적용함으로써 용이하게 합성될 수 있다.

[0521] 실시예 31

[0522] 6'-브로모-3,8'-디메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-2-엔-1',5'-디온의 합성



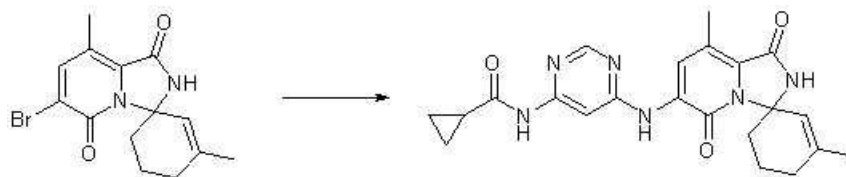
[0523]

[0524] 일반 절차 A에서, 화합물 5(100 mg, 0.433 mmol), 3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(6s, 477 mg, 4.328 mmol), H₂SO₄(0.012 mL, 0.216 mmol), 및 1,4-디옥산(4.0 mL)이 표제 화합물(60 mg, 0.186 mmol, 43%)을 생성하였다.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.75(s, 1 H), 6.70(s, 1 H), 5.51(s, 1 H), 3.89(d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 3.21(td, *J* = 12.5, 6.9 Hz, 1 H), 2.48(s, 3 H), 2.24(m, 2 H), 1.78(d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 1.70(s, 3 H), 1.59(d, *J* = 6.6 Hz, 1 H). UHPLC-MS(ESI): Rt 1.05분, *m/z* 323.2 [M⁺].

[0525] 실시예 32

[0526] *N*-(6-((3,8'-디메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-2-엔-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드의 합성

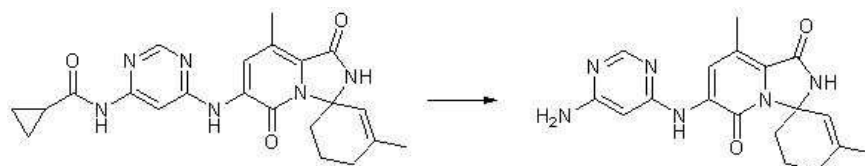


[0527]

[0528] 일반 절차 E에 따라, 6'-브로모-3,8'-디메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-2-엔-1',5'-디온(60 mg, 0.186 mmol), *N*-(6-아미노피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(40 mg, 0.223 mmol), Cs₂CO₃(181 mg, 0.557 mmol), Xantphos(21 mg, 0.037 mmol), Pd(OAc)₂(4.0 mg, 0.019 mmol), 및 1,4-디옥산(4.0 mL)이 표제 화합물(15 mg, 0.035 mmol, 19%)을 생성하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.54(d, *J* = 3.2 Hz, 2 H), 8.30(s, 1 H), 7.67(s, 1 H), 6.89(s, 1 H), 5.60-5.55(m, 1 H), 3.84(d, *J* = 16.9 Hz, 1 H), 3.18(td, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1 H), 2.57(s, 3 H), 2.42(d, *J* = 18.2 Hz, 1 H), 1.90 - 1.76(comp, 3 H), 1.72(s, 3 H), 1.66 - 1.60(m, 1 H), 1.12(q, *J* = 3.8 Hz, 2 H), 0.95(dq, *J* = 7.4, 4.0 Hz, 2 H). UHPLC-MS(ESI): Rt 1.15분, *m/z* 421.4 [M⁺].

[0529] 실시예 33

[0530] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-3,8'-디메틸-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-2-엔-1',5'-디온(4ET-01-058)의 합성



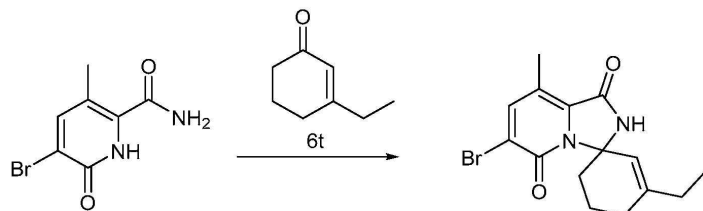
[0531]

[0532] 일반적인 절차 F2에 따라, EtOH/THF/H₂O(2 mL, v:v:v/2:1:1) 중 *N*-(6-((3,8'-디메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'H-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-2-엔-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로

판카르복사미드(10 mg, 0.024 mmol), 6N KOH 수용액(0.079 mL, 0.476 mmol)이 표제 화합물(4ET-01-058)(7 mg, 0.020 mmol, 88%)을 생성하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65(s, 1 H), 8.54(s, 1 H), 8.38(s, 1 H), 8.15(s, 1 H), 6.48(s, 2 H), 6.14(d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.46(s, 1 H), 3.65(d, J = 17.0 Hz, 1 H), 2.98(td, J = 12.2, 6.8 Hz, 1 H), 2.41(s, 3 H), 2.27-2.17(m, 2 H), 1.77(d, J = 16.3 Hz, 1 H), 1.64(s, 3 H), 1.47(d, J = 13.7 Hz, 1 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.95분, m/z 353.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0533] 실시예 34

[0534] 6'-브로모-3-에틸-8'-메틸-2'*H*-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-*a*]피리딘]-2-엔-1',5'-디온의 합성

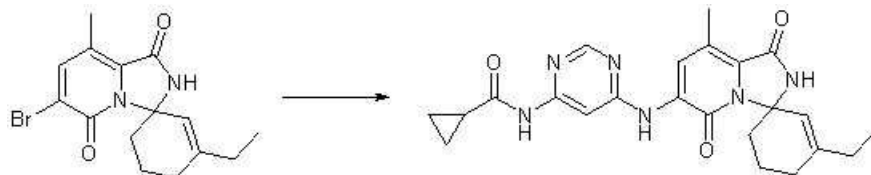


[0535]

[0536] 일반 절차 A에서, 화합물 5(200 mg, 0.86 mmol), 3-에틸사이클로헥스-2-엔-1-온(6t, 322 mg, 2.60 mmol), H_2SO_4 (0.023 mL, 0.43 mmol), 및 1,4-디옥산(8.0 mL)이 표제 화합물(65 mg, 0.19 mmol, 22%)을 생성하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04(s, 1 H), 8.04(s, 1 H), 5.46(s, 1 H), 3.61(m, 1 H), 2.95(m, 1 H), 2.39(s, 3 H), 2.25(m, 2 H), 1.97(m, 2 H), 1.81(m, 1 H), 1.55(m, 1 H), 0.96(t, J = 7.4 Hz, 3 H). UHPLC-MS(ESI): Rt 0.78분, m/z 337.1 $[\text{M}]^+$.

[0537] 실시예 35

[0538] *N*-(6-((3-에틸-8'-메틸-1',5'-디옥소-1',5'-디하이드로-2'*H*-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-*a*]피리딘]-2-엔-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-039)의 합성

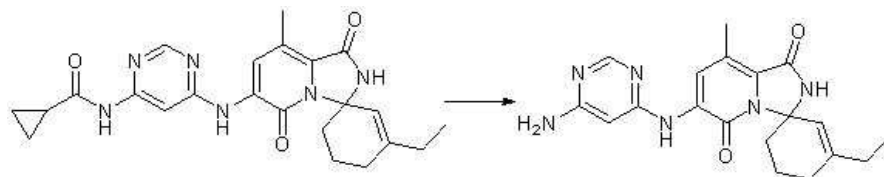


[0539]

[0540] 일반 절차 E에서, 화합물 7h(63 mg, 0.18 mmol), *N*-(6-아미노피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(50 mg, 0.28 mmol), Cs_2CO_3 (183 mg, 0.56 mmol), Xantphos(21.6 mg, 0.037 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.2 mg, 0.019 mmol), 및 1,4-디옥산(2.0 mL)이 표제 화합물(4ET-03-039)(42 mg, 0.096 mmol, 53%)을 생성하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85(s, 1 H), 9.72(br s, 1 H), 9.12(s, 1 H), 8.53(s, 1 H), 8.49(s, 1 H), 7.85(s, 1 H), 5.48(br s, 1 H), 3.67(m, 1 H), 3.03(m, 1 H), 2.45(s, 3 H), 2.27(m, 2 H), 2.00(m, 3 H), 1.82(m, 1 H), 1.52(m, 1 H), 0.97(t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.84(d, J = 6.2 Hz, 4 H). UHPLC-MS(ESI): Rt 0.78분, m/z 435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0541] 실시예 36

[0542] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-3-에틸-8'-메틸-2'*H*-스피로[사이클로헥산-1,3'-이미다조[1,5-*a*]피리딘]-2-엔-1',5'-디온(4ET-01-021)의 합성



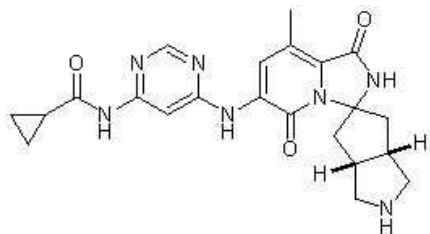
[0543]

[0544] 일반 절차 F2에서, EtOH/THF/ H_2O (2 mL, v:v:v/2:1:1) 중 화합물 4ET-03-039(30mg, 0.069 mmol), 6N KOH 수용액(0.060 mL, 0.35 mmol)이 표제 화합물 12g(4ET-01-021)(18 mg, 0.049 mmol, 72%)을 생성하였다. ^1H NMR(400

MHz, DMSO-d₆) δ 9.66(br, 1H), 8.57(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.50(br, 2H), 6.16(s, 1H), 5.48(s, 1H), 3.70(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.27(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.50(m, 1H), 0.97(m, 3H). UHPLC-MS(ESI): Rt 0.65분, m/z 367.3 [M+H]⁺.

[0545] 실시예 37

[0546] N-(6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',2,3,3a, 4,5',6,6a-옥타하이드로-1H,2'H-스피로[사이클로펜타[c]피롤-5,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-050A)의 합성

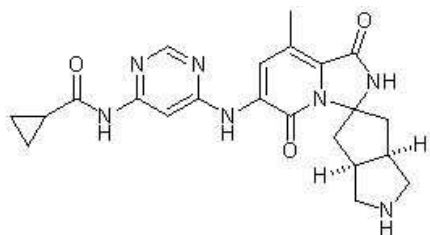


[0547]

[0548] 역상 HPLC 상에서 두 번째 용리 이성질체: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85(s, 1 H), 9.18(s, 1 H), 8.55(s, 1 H), 8.50(s, 1 H), 7.85(s, 1 H), 3.15-2.98(m, 8 H), 2.42(s, 3 H), 2.05-1.99(m, 1 H), 1.95-1.80(m, 2 H), 0.82(d, J = 6.2 Hz, 4 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.61분, m/z 436.3 [M+H]⁺.

[0549] 실시예 38

[0550] N-(6-((8'-메틸-1',5'-디옥소-1',2,3,3a,4,5',6,6a-옥타하이드로-1H,2'H-스피로[사이클로펜타[c]피롤-5,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-6'-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-050B)의 합성

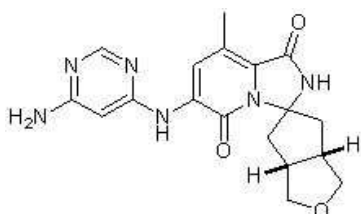


[0551]

[0552] 역상 HPLC 상에서 첫 번째 용리 이성질체: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85(s, 1 H), 9.18(s, 1 H), 8.55(s, 1 H), 8.51(s, 1 H), 7.86(s, 1 H), 3.55-3.40(m, 4 H), 3.10-3.04(m, 2 H), 3.10-2.95(m, 2 H), 2.42(s, 3 H), 2.04-1.98(m, 1 H), 1.95-1.81(m, 2 H), 0.84-0.78(m, 4 H). UHPLC-MS(ESI): Rt 0.60분, m/z 436.3 [M+H]⁺.

[0553] 실시예 39

[0554] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로-1H,2'H, 3H-스피로[사이클로펜타[c]퓨란-5,3'-이미다조[1,5-a]피리딘]-1',5'-디온(4ET-01-014A)의 합성

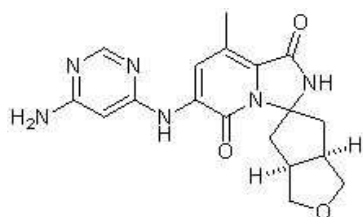


[0555]

[0556] 역상 HPLC 상에서 두 번째 용리 이성질체: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.48(s, 1 H), 8.38(s, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.83(s, 1 H), 5.80(s, 1 H), 4.69(br s, 2 H), 3.93(d, J = 10.0 Hz, 2 H), 3.75-3.65(m, 4 H), 3.48(s, 2 H), 3.15-3.02(m, 2 H), 2.55(s, 3 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.61분, m/z 369.3 [M+H]⁺.

[0557] 실시예 40

[0558] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-8'-메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로-1*H*,2'*H*,3*H*-스피로[사이클로펜타[*c*]퓨란-5,3'-이미다조[1,5-*a*]피리딘]-1',5'-디온(4ET-01-014B)의 합성

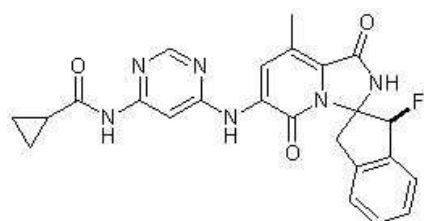


[0559]

[0560] 역상 HPLC 상에서 첫 번째 용리 이성질체): ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.48(s, 1 H), 8.38(s, 1 H), 7.98(br s, 1 H), 7.83(br s, 1 H), 5.80(s, 1 H), 4.69(br s, 2 H), 3.93(d, J = 10.0 Hz, 2 H), 3.75-3.66(m, 4 H), 3.48(s, 2 H), 3.12-3.05(m, 2 H), 2.55(s, 3 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.58분, m/z 369.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0561] 실시예 41

[0562] *N*-(6-((1'-플루오로-8-메틸-1,5-디옥소-1,1',3',5-테트라하이드로-2*H*-스피로[이미다조[1,5-*a*]피리딘-3,2'-인텐]-6-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-052A)의 합성

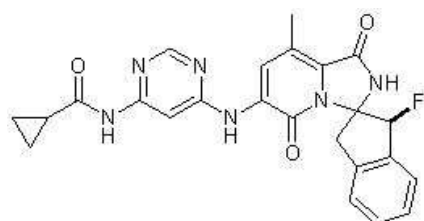


[0563]

[0564] 역상 HPLC 상의 제1 용리 회전장애 이성질체): ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76(s, 1 H), 9.78(br s, 1 H), 9.22(s, 1 H), 8.49(s, 1 H), 7.79(s, 1 H), 7.42-7.38(m, 2 H), 7.30-7.26(m, 2 H), 6.00(d, J = 55.2 Hz, 1 H), 4.02(d, J = 17.6 Hz, 1 H), 3.36-3.30(m, 1 H), 2.65(s, 0.5 H), 2.48(s, 3 H), 2.30(s, 0.5 H), 1.99-1.94(m, 1 H), 0.80-0.77(d, J = 5.6 Hz, 4 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.73분, m/z 461.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0565] 실시예 42

[0566] *N*-(6-((1'-플루오로-8-메틸-1,5-디옥소-1,1',3',5-테트라하이드로-2*H*-스피로[이미다조[1,5-*a*]피리딘-3,2'-인텐]-6-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-052B)의 합성

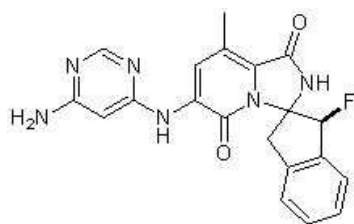


[0567]

[0568] 역상 HPLC 상의 두 번째 용리 회전장애 이성질체): ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82(s, 1 H), 9.98(br s, 1 H), 9.16(s, 1 H), 8.52(s, 1 H), 7.81(s, 1 H), 7.47-7.33(m, 4 H), 6.58(d, J = 20.8 Hz, 1 H), 4.19(d, J = 16.4 Hz, 1 H), 3.30-3.12(m, 1 H), 2.56-2.45(m, 1 H), 2.47(s, 3 H), 2.01-1.96(m, 1 H), 0.80(d, J = 6.0 Hz, 4 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 3.3분, m/z 461.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0569] 실시예 43

[0570] 6'-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-1'-플루오로-8-메틸-1',3'-디하이드로-2*H*-스피로[이미다조[1,5-*a*]피리딘-3,2'-인텐]-1,5-디온(4ET-01-010A)의 합성

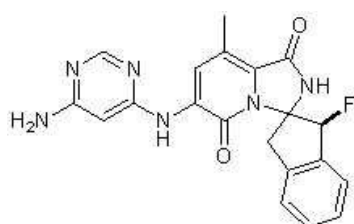


[0571]

[0572] 역상 HPLC 상의 두 번째 용리 회전장에 이성질체: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90(br s, 1 H), 8.61(s, 1 H), 8.48(s, 1 H), 8.17(s, 1 H), 7.50-7.17(m, 4 H), 6.49(s, 2 H), 6.12(s, 1 H), 4.20-4.12(m, 1 H), 3.24-3.19(m, 2 H), 2.42(s, 3 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.64분, m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0573] 실시예 44

[0574] 6-((6-아미노피리미딘-4-일)아미노)-1'-플루오로-8-메틸-1',3'-디하이드로-2H-스피로[이미다조[1,5-a]피리딘-3,2'-인텐]-1,5-디온(4ET-01-010B)의 합성

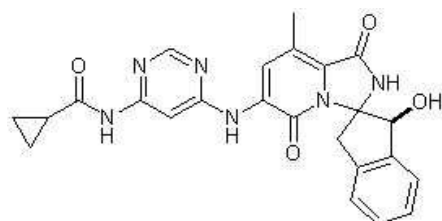


[0575]

[0576] 역상 HPLC 상의 첫 번째 용리 회전장에 이성질체: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60(br s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 8.12(s, 1 H), 7.42-7.37(m, 2 H), 7.35-7.23(m, 2 H), 6.41(s, 2 H), 6.08(s, 1 H), 6.02(br s, 0.5 H), 5.88(br s, 0.5 H), 4.00(d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.18-3.16(m, 1 H), 2.64-2.62(m, 1 H), 2.41(s, 3 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.62분, m/z 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0577] 실시예 45

[0578] N-(6-((1'-하이드록시-8-메틸-1,5-디옥소-1,1',3',5-테트라하이드로-2H-스피로[이미다조[1,5-a]피리딘-3,2'-인텐]-6-일)아미노)피리미딘-4-일)사이클로프로판카르복사미드(4ET-03-063)의 합성



[0579]

[0580] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , 하나의 NH 양성자가 검출되지 않음) δ 10.81(s, 1 H), 8.18(s, 1 H), 8.56-8.50(m, 2 H), 7.88-7.72(m, 2 H), 7.72(s, 1 H), 7.68-7.62(m, 1 H), 7. 7.56-7.49(m, 1 H), 4.08(d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.41(d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 2.42(s, 3 H), 2.01-1.91(m, 2 H), 1.80-1.78(m, 1 H), 0.85-0.72(m, 4 H); UHPLC-MS(ESI): Rt 0.76분, m/z 457.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0581] 생물학적 실시예 1

[0582] MNK 억제제 IC_{50} 시험

[0583] 본원에 기재된 MNK 억제제의 MNK1의 활성을 억제하는 능력을 재조합 인간 키나제 MNK1을 사용하여 기질 인산화 검정에서 시험하였다. IC_{50} 데이터는 하기 표 2에 제공된다. 본원에 기재된 MNK 억제제의 MNK2의 활성을 억제하는 능력을 재조합 인간 키나제 MNK2를 사용하여 기질 인산화 검정에서 시험하였다. IC_{50} 데이터는 하기 표 2에 제공된다.

- [0584] 인간 배아 신장(HEK) 293 세포주에서 세린 209에서 eIF4E 인산화를 억제하는 본원에 기재된 MNK 억제제의 능력은 세포를 화합물에 2시간 동안 노출시킨 다음, 형광 플레이트 판독기에서 인산화-특이적 항체로 eIF4E 인산화를 측정함으로써 시험하였다. IC_{50} 데이터는 표 2에 제공된다. 이들 실험은 96 웰 플레이트 상에 플레이팅된 HEK-293 세포로 수행하였다. 처리 후, 세포를 얼음 냉각된 메탄올로 10분 동안 고정하고 다음 $1\times$ 인산 완충 식염수(PBS)로 세척하고, PBS에 제조된 10% 정상 염소 혈청 중 0.02% Triton X-100으로 투과가능하게 하였다. 1차 항체(Cell Signaling ab76256으로부터의 p-eIF4E 항체)를 1:2000의 희석 농도로 밤새 적용하였다. 세척 후, 세포를 alexa-fluor 488에 접합된 2차 항체에 노출시킨 다음, Synergy HTX 플레이트 판독기에서 시각화하였다. p-eIF4E에 대한 형광을 측정하고, 총 DAPI 형광으로 정규화하여, 각 웰에서의 eIF4E 인산화의 백분율을 결정하였다. Graphpad Prism V8에서 데이터를 도표화하여, 농도-반응 효과를 결정하고 IC_{50} 값을 계산하였다. IC_{50} 데이터는 하기 표 2에 제공된다.
- [0585] 인간 비호지킨 Ki-양성 거대 세포 림프종 세포주인 Karpas 299에서 세린 209에서 eIF4E 인산화를 억제하는 본원에 기재된 MNK 억제제의 능력을 샌드위치 효소 연결된 면역-흡광도 검정법에 의해 시험하였다. IC_{50} 데이터는 하기 표 2에 제공된다.
- [0586] 인간 골육종(U2OS) 세포주에서 세린 209에서 eIF4E 인산화를 억제하는 본원에 기재된 MNK 억제제의 능력을 화합물에 세포를 2시간 동안 노출시킨 다음, 형광 플레이트 판독기에서 인산화-특이적 항체로 eIF4E 인산화를 측정함으로써 시험하였다. IC_{50} 데이터는 하기 표 2에 제공된다.

[0587] [표 2]

본 개시의 대표적인 화합물에 대한 MNK1, MNK2, HEK293 세포, Karpas 299 세포, 및 U2OS

세포 IC₅₀ 값

화합물	MNK1 (nM)	MNK2 (nM)	HEK 293 세포(nM)	Karpas 299 세포(nM)	U2OS 세포 (nM)
4ET-01-001	81.3	2.9	10.9	-	-
4ET-01-002	27.9	2.6	18.5	33	6.9
4ET-01-003	28.2	2.0	10.5	35	-
4ET-01-004	103.7	8.2	33.6	-	-
4ET-01-005	9.8	1.2	8.2	26	8.2
4ET-01-010A	73.4	9.24	35.4	-	-
4ET-01-010B	348	96.6	71.3	-	-
4ET-01-014A	26.0	4.0	28.4	-	-
4ET-01-014B	24.5	4.6	67.4	-	-
4ET-01-021	38.7	5.8	6.0	-	-
4ET-01-058	58.4	6.5	10.9	-	-
4ET-02-001	39.6	1.6	7.1	17	-
4ET-02-002	비활성	비활성	-	-	-
4ET-02-003	139.6	4.1	1.4	-	-
4ET-02-004	61.7	2.1	30.7	-	30
4ET-02-005	45.1	10.4	22.5	-	-
4ET-02-006	346.0	14.4	-	-	-
4ET-02-007	89.0	3.6	-	-	-
4ET-03-001	118.6	11.9	47.0	-	-
4ET-03-002	133.0	6.5	5.3	-	-
4ET-03-003	80.2	22.6	110.2	-	-
4ET-03-004	84.5	7.7	86.6	-	-
4ET-03-005	20.5	1.8	2.6	6.4	5.1
4ET-03-006	64.6	5.9	53	-	-
4ET-03-007	96.7	4.9	10.0	-	-
4ET-03-008	65.5	7.4	52.6	-	-
4ET-03-009	31.3	2.6	1.7	6.2	1.7
4ET-03-010	381.8	84.8	164.1	-	-
4ET-03-011	203.3	27.8	32.4	-	-
4ET-03-012	441.4	273.2	-	-	-
4ET-03-013	204.6	8.0	비활성	-	비활성
4ET-03-014	107.0	32.8	-	-	-
4ET-03-015	19.1	1.4	2.7	3.0	2.4
4ET-03-016	-	-	-	-	-
4ET-03-017	74.3	3.0	0.9	1.0	0.4
4ET-03-035	128.1	4.30	8.7	-	-
4ET-03-036	117.8	5.65	8.6	-	-
4ET-03-039	31.6	1.62	2.6	-	-
4ET-03-050A	35.0	1.32	2.6	-	-
4ET-03-050B	40.9	6.84	149.9	-	-
4ET-03-052A	4.71	0.50	19.2	-	-
4ET-03-052B	19.9	1.63	11.7	-	-
4ET-03-054	117.8	5.7	8.6	-	-
4ET-03-063	35.0	3.0	17.0	-	-
4ET-03-066A	47.9	3.4	6.5	-	-

-는 화합물이 시험되지 않았음을 나타낸다

많은 화합물이 다수의 세포주에 걸쳐 유사한 억제력을 갖는 것으로 관찰되었다.

[0588]

[0589] 생물학적 실시예 2

[0590] 약동학적 연구 - 10 mg/kg의 화합물 4ET-03-009

[0591] 화합물 4ET-03-009를 10% 디메틸아세트아미드(DMA)/30% 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 300/40% 프로필렌 글리콜(PG)/20% 물 용매에 용해시켰다. CD-1 수컷 마우스에게 20 mL/kg의 액체 내 10 mg/kg의 화합물 4ET-03-009를 경구 투여하였다. 혈장을 표지된 시점에서 수집하고, 화합물 4ET-03-009의 혈장 농도를 액체 크로마토그래피-질량 분광법/질량 분광법(LC-MS/MS)을 사용하여 측정하였다. 결과는 도 1 및 표 3, 4 및 5에 제시되어 있다. 연구 중 비정상적인 임상 증상은 관찰되지 않았다. 연구에 대한 T1/2은 3.5시간이었고, C최대는 716 nM이었으며 AUC무한대는 1.62 시간*μg/mL였다.

[0592] [표 3]

다양한 시점에서 화합물 4ET-03-009 의 혈장 농도.

시간 (hr)	혈장 농도 (ng/mL) (마우스 당 n=3)			평균 (ng/mL)	SD ng/mL	CV(%)
0.083	79.8	85.3	106	90.4	13.8	15.3
0.25	106	147	161	138	28.6	20.7
0.5	202	270	205	226	38.4	17.0
1	331	318	233	294	53.2	18.1
2	227	271	216	255	33.6	13.2
4	104	169	124	132	33.3	25.2
6	49.3	80.2	70.6	66.7	15.8	23.7
8	40.6	62.9	53.9	52.5	11.2	21.4
24	1.64	2.28	1.84	1.92	0.327	17.1

[0593] SD=표준 편차, CV=변동 계수 %.

[0594] [표 4]

화합물 4ET-03-009 에 대한 약동학적 데이터

동물 #	t _{1/2} (시간)	T _{최대} (시간)	C _{최대} (ng/mL)	C _{최대} /D(kg/kL)	T _{마지막} (시간)	C _{마지막} (ng/mL)
1	3.58	1.00	331	33.1	24.0	1.64
2	3.44	1.00	318	31.8	24.0	2.28
3	3.37	1.00	233	23.3	24.0	1.84
평균 (n = 3)	3.46	1.00	294	29.4	24.0	1.92
SD	0.110	0	53.2	5.32	0	0.327
%CV	3.16	0	18.1	18.1	0	17.1

[0595]

[0596] [표 5]

화합물 4ET-03-009 에 대한 약동학적 데이터

동물 #	AUC 마지막 (시간* ng/mL)	AUC 무한대 (시간* ng/mL)	AUC 무한대/D (시간* kg/kL)	MRT 무한대 (시간)	AUC ₀₋₈ 시간 (시간*ng/mL)
1	1457	1465	147	4.12	1119
2	1870	1882	188	4.64	1349
3	1511	1520	152	4.74	1066
평균 (n = 3)	1613	1622	162	4.50	1178
SD	225	226	22.6	0.332	151
%CV	13.9	13.9	13.9	7.38	12.8

[0597]

[0598] 표 4 및 5에서, 약어는 하기 의미를 갖는다:

[0599] SD=표준 편차

[0600] CV=변동 계수 %

[0601] t_{1/2} = 투여되는 약제가 신체로부터 초기 용량의 절반으로 제거되기 위해 걸리는 시간

[0602] T_{최대}= C_{최대}에 도달하는 시간

[0603] C_{최대} = 최대 혈청 농도

[0604] C_{최대}/D = 용량 정규화된 C_{최대}

[0605] T_{마지막} = 마지막 측정 가능한 농도의 시간

[0606] C_{마지막} = 마지막 측정 가능한 혈장 농도

[0607] AUC_{마지막} = 0시간으로부터 마지막 측정 가능한 농도의 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적

[0608] AUC_{무한대} = 0시간으로부터 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적

[0609] $AUC_{\text{무한대}}/D = \text{용량 정규화된 } AUC_{\text{무한대}}$

[0610] $MRT_{\text{무한대}} = \text{무한대까지의 평균 체류 시간}$

[0611] $AUC_{0-8 \text{ 시간}} = 0\text{시간부터 } 8\text{시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적}$

[0612] 따라서, 본 개시의 MNK 억제제가 10 mg/kg의 용량으로 안전하게 투여될 수 있다고 결론을 내리는 것이 합리적이다. 혈장 농도는 그 시점에서의 혈장 농도가 화합물의 IC_{50} 를 고려하여 MNK를 실질적으로 억제할 것으로 예상될 것이기 때문에, MNK 억제가 24시간 동안 달성될 가능성이 있음을 보여준다.

[0613] 동일한 요법을 투여받은 별도의 마우스에서, 투약 2시간 후 뇌 조직을 수확하고, 뇌 조직을 균질화한 후 LC-MS/MS 분석에 의해 MNK 억제제의 뇌 농도를 측정하였다. 혈장 농도를 전술한 바와 같이 측정하였다. 뇌 농도 및 혈장 비율 및 다른 측정된 파라미터는 표 6에 제시되어 있다. 데이터는 화합물이 뇌에 거의 유입되지 않고 말초로 제한된 것으로 간주될 수 있음을 보여준다.

[0614] [표 6]

4ET-03-009의 혈장 대 뇌의 비교 데이터

매트릭스	혈장 또는 조직 균질화물 농도 (ng/mL) n=3			평균(ng/ mL)	평균 조직(n g/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	평균 조직/혈장 농도 비
혈장	357	292	337	329	n/a	33.3	10.1	n/a
뇌	7.67	5.5	7.28	6.82	27.3	1.16	17.0	0.083

SD = 표준 편차

CV = 변동 계수 %

[0615]

[0616] 동일한 요법을 투여받은 별도의 마우스에서, 투약 2시간 후 좌골 신경, 간, 뇌 및 DRG로부터 조직을 수확하고 균질화한 다음 eIF4E 및 p-eIF4E에 대한 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. MNK 억제제가 없는 용매 비히클만을 투여한 대조군 마우스도 또한 검정하였다. 결과는 도 2, 좌측 패널에 제시되어 있다. 치료제가 투여된 3마리의 마우스 모두에 대한 평균에 기초하고 3마리의 대조군 마우스 모두에 대한 평균에 기초한 각각의 조직에서의 p-eIF4E의 양을 도 2, 우측 패널에 제시하였다. MNK 억제제는 검정된 모든 조직에서 p-eIF4E를 유의하게 감소시켰지만, 표 6의 데이터에 의해 예측된 바와 같이, 뇌에서보다 말초 조직에서 효과가 더 컸다. y축 상의 단위는 대조군에 대해 표준화된 신호의 %이다. 별은 이원 분산 분석(ANOVA)시험을 이용한, 비히클 치료와의 유의한 차이를 나타낸다.

[0617] 생물학적 실시예 3

[0618] 약동학적 연구 - 20 mg/kg의 화합물 4ET-03-009

[0619] 화합물 4ET-03-009를 10% 디메틸아세트아미드(DMA)/30% 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 300/40% 프로필렌 글리콜(PG)/20% 물 용매에 용해시켰다. 투약 및 검정법은 생물학적 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행되었다. 결과는 도 3 및 하기 표 7, 표 8 및 표 9에 제시되어 있다. 연구 중 비정상적인 임상 증상은 관찰되지 않았다. 연구에 대한 $T_{1/2}$ 은 3.6시간이었고, $C_{\text{최대}}$ 는 1.4 μM 이었고, $AUC_{\text{무한대}}$ 는 2.26 시간* $\mu\text{g/mL}$ 였다.

[0620] [표 7]

다양한 시점에서 화합물 4ET-03-009의 혈장 농도.

시간(hr)	혈장 농도 (ng/mL)(마우스 당 n=3)			평균(ng/ mL)	SD ng/mL	CV(%)
0.083	304	384	304	331	46.2	14.0
0.25	665	529	396	530	135	25.4
0.5	666	607	497	590	85.8	14.5
1	649	561	448	553	101	18.2
2	408	372	286	355	62.7	17.6
4	180	144	135	153	23.8	15.6
6	93.6	71.3	58.7	74.5	17.7	23.7
8	57.6	51.4	41.5	50.2	8.12	16.2
24	2.75	2.01	1.89	2.22	0.466	21.0

[0621] SD=표준 편차, CV=변동 계수 %

[0622] [표 8]

화합물 4ET-03-009에 대한 약동학적 데이터

동물 #	t _{1/2} (시 간)	T _{최대} (시간)	C _{최대} (ng/mL)	C _{최대} /D (kg/kL)	T _{마지막} (시간)	C _{마지막} (ng/mL)
1	3.58	0.500	666	33.3	24.0	2.75
2	3.47	0.500	607	30.4	24.0	2.01
3	3.61	0.500	497	24.9	24.0	1.89
평균 (n = 3)	3.55	0.500	590	29.5	24.0	2.22
SD	0.077	0	85.8	4.29	0	0.466
%CV	2.17	0	14.5	14.5	0	21.0

[0623]

[0624] [표 9]

화합물 4ET-03-009에 대한 약동학적 데이터

동물 #	AUC _{마지막} (시간* ng/mL)	AUC _{무한대} (시간* ng/mL)	AUC _{무한대} /D (시간* kg/kL)	MRT _{무한대} (시간)	AUC _{0-8 시간} (시간*ng /mL)
1	2613	2627	131	3.63	2130
2	2274	2284	114	3.53	1847
3	1848	1858	92.9	3.63	1501
평균(n = 3)	2245	2256	113	3.59	1826
SD	383	385	19.3	0.053	315
%CV	17.1	17.1	17.1	1.48	17.3

[0625]

[0626] SD=표준 편차

[0627] CV=변동 계수 %

[0628] t_{1/2} = 투여되는 약제가 신체로부터 초기 용량의 절반으로 제거되기 위해 걸리는 시간;

[0629] T_{최대}= C_{최대}에 도달하는 시간;

[0630] C_{최대} = 최대 혈청 농도;

[0631] C_{최대}/D = 용량 정규화된 C_{최대};

[0632] T_{마지막} = 마지막 측정 가능한 농도의 시간;

[0633] C_{마지막} = 마지막 측정 가능한 혈장 농도;

[0634] AUC_{마지막} = 0시간으로부터 마지막 측정 가능한 농도의 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적;

[0635] AUC_{무한대} = 0시간으로부터 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적;

- [0636] $AUC_{\text{무한대}}/D$ = 용량 정규화된 $AUC_{\text{무한대}}$;
- [0637] $MRT_{\text{무한대}}$ = 무한대까지의 평균 체류 시간;
- [0638] $AUC_{0-8 \text{ 시간}}$ = 0시간부터 8시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적
- [0639] 생물학적 실시예 4
- [0640] 혈액 뇌 장벽 투과성
- [0641] 본 개시의 다양한 MNK 억제제 및 비교군으로서 eFT508의 혈액 뇌 장벽의 투과성은 시험관 내 약물 및 대사 약동학(DMPK) 연구를 사용하여 평가하였다. 특히, 유출 단백질 P-gp를 암호화하는 MDR1 유전자(ABCB1)를 발현하는 Madin Darby Canine 신장(MDCK) 세포에서 연구를 수행하였다. MDCK-MDR1은 인간 MDR1 유전자의 과발현을 갖는 MDCK 세포에서 유래한 안정한 형질감염된 세포주이다. MDCK-MDR1 투과성은 뇌 노출과 밀접한 상관관계가 있기 때문에, 종종 혈액-뇌-장벽 침투의 예측인자로 활용된다.
- [0642] 검정에서, 시험 화합물을 5 μM 에서 평가하고, Papp A-B 및 Papp B-A에 대한 두 실험의 평균을 보고하였다. 분석은 LC-MS/MS를 사용하여 수행하였다. 겔보기 투과성(Papp) 값은 하기 방정식을 사용하여 계산된다:
- [0643] $Papp = (dQ/dt) / A/C_0$
- [0644] 식에서, dQ/dt 는 세포 단층을 가로질러 운반되는 시험 화합물의 양의 초기 비율이고, A는 필터 막의 표면적이고, C_0 는 시험 화합물의 초기 농도이다(LC-MS/MS에 의해 4-점 교정 곡선을 사용하여 각 방향에 대해 계산됨). 두 방향 수송 사이의 순 유동 비는 하기 방정식에 의해 계산되었다:
- [0645] 비 = $Papp, B-A / Papp, A-B$
- [0646] 식에서, $Papp, B-A$ 및 $Papp, A-B$ 는 각각 세포 단층의 기저로부터 정단까지 그리고 정단에서부터 기저 측까지 시험 화합물의 겔보기 투과성을 나타낸다. 결과는 아래 표 10에 제시되어 있다.

[0647] [표 10]

대표적인 화합물의 투과성 시험에 대한 결과

화합물	$P_{app} A-B \times 10^{-6}$ cm/s [#]	$P_{app} B-A \times 10^{-6}$ cm/s ^{**}	유출 비(B-A/A-B 비율)
eFT508	26.8	41.7	1.6
4ET-01-002	2.6	5.6	2.2
4ET-01-003	9.1	13.3	1.5
4ET-01-004	0.1	0.3	4.4
4ET-01-005	0.2	0.6	2.7
4ET-01-010A	42.7	63.9	1.5
4ET-01-014A	24.9	46.4	1.9
4ET-01-014B	2.4	5.8	2.4
4ET-01-021	55.3	52.0	0.9
4ET-01-058	57.8	61.2	1.1
4ET-02-004	0.3	7.6	30.2
4ET-02-005	4.5	42.2	9.4
4ET-02-006	0.1	0.1	0.8
4ET-02-007	7.3	40.8	5.6
4ET-03-005	15.5	58.6	3.8
4ET-03-007	2.4	15.1	6.3
4ET-03-009	5.4	25.0	4.6
4ET-03-013	0.2	3.9	18.1
4ET-03-015	0.9	8.7	10.0
4ET-03-017	16.3	58.9	3.6
4ET-03-050A	2.0	24.5	12.4
4ET-03-050B	0.7	0.9	1.3
4ET-03-052A	12.1	80.6	6.6
4ET-03-052B	22.9	63.3	2.8
4ET-03-063	8.7	64.9	10.2

#정단부에서 기저측부로 수송; **기저측부에서 정단부로 수송

[0648]

[0649] 생물학적 실시예 5

[0650] 간 미세소체 안정성

[0651] 본 개시의 MNK 억제제 및 비교군으로서 eFT508의 간 미세소체 안정성을 설치류 및 인간 간 미세소체 둘 다에서 시험하여 반감기($T_{1/2}$) 및 내인성 청소율($CL_{\text{내인성}}$)을 구하였다. 시험관 내 간 미세소체 검정으로부터의 $T_{1/2}$ 및 $CL_{\text{내인성}}$ 은 간에서의 대사 속도를 예측하기 위해 사용된다. 간 미세소체에 의해 신속하게 대사되는 화합물은 제한된 전신 노출 및 불량한 경구 생체이용률을 갖는 것으로 예측된다. 결과가 표 11에 제시되어 있다.

[0652] [표 11a]

대표적인 화합물의 간 미세소체 안정성

화합물	설치류 간 미세소체 $t_{1/2}$ (분)	인간 간 미세소체 $t_{1/2}$ (분)	CL 내인성 설치류 ($\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$)	CL 내인성 인간($\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$)
eFT508	484 [#]	737	2.86	1.88
4ET-01-002	514 [#]	639	2.70	2.17
4ET-01-003	596 [#]	719	2.33	1.93
4ET-01-004	145 [#]	541	9.57	2.56
4ET-01-005	393*	385	3.53	3.60
4ET-02-001	546 [#]	552	2.54	2.51
4ET-02-003	370 [#]	599	3.75	2.31
4ET-02-004	555*	1112	2.50	1.25
4ET-02-005	102 [#]	246	13.6	5.64
4ET-02-007	159*	216	8.70	6.42
4ET-03-005	287 [#]	1793	4.84	0.77
4ET-03-009	545 [#]	643	2.54	2.16
4ET-03-015	436 [#]	507	3.18	2.73

[0653]

[0654]

#랫트 간 미세소체; *마우스 간 미세소체; $t_{1/2}$ = 반감기, 여기서, $t_{1/2}$ 은 0.693/슬로프와 동일함; CL_{내인성} = 내인성 간 청소율($\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}$), 여기서, CL_{내인성}은 $0.693/(t_{1/2} \times \text{Cmp})$ 와 동일함; Cmp = 미세소체 단백질 농도(mg/mL).

[0655]

본 개시의 MNK 억제제 및 비교군으로서 eFT508의 간 미세소체 안정성을 시험하여 마우스 간 미세소체에서 반감기($T_{1/2}$)를 구하였다. 시험관 내 간 미세소체 검정으로부터의 $T_{1/2}$ 은 간에서 대사 속도를 예측하는데 사용된다. 간 미세소체에 의해 신속하게 대사되는 화합물은 제한된 전신 노출 및 불량한 경구 생체이용률을 갖는 것으로 예측된다. 결과가 표 11b에 제시되어 있다.

[0656]

[표 11b]

대표적인 화합물의 간 미세소체 안정성

화합물	$T_{1/2}$ (분)
eFT508	484
4ET-01-010A	115
4ET-01-014A	270
4ET-01-014B	430
4ET-01-021	93
4ET-01-058	460
4ET-03-050A	72
4ET-03-050B	424
4ET-03-052A	110
4ET-03-052B	173
4ET-03-063	222

[0657]

$t_{1/2}$ = 반감기, 여기서 $t_{1/2}$ 은 0.693/슬로프와 같음

[0658]

생물학적 실시예 6

[0659]

오프-타겟 키나제 스크린

[0660]

Cdc2-유사 키나제 4(CLK4), 사멸-연관 단백질 키나제-관련 세포자멸사-유도 단백질 키나제 1(DRAK1), 및 단백질 키나제 G 2(PKG2)의 키나제 활성에 대한 $1 \mu\text{M}$ 시험 화합물의 효과를 측정함으로써, 본 개시의 MNK 억제제 및 대조군으로 eFT508의 특이성을 결정하였다. 이들 키나제는 이들이 eFT508에 대한 유일한 공지된 오프-타겟 히트 키나제이기 때문에 선택되었다. 이들 검정법은 기질 인산화 검정에서 재조합 인간 키나제(CLK4, DRAK1 및 PKG2)를 사용하여 수행되었다. MNK 억제제 처리 후 남아있는 활성%은 표 12에 나타나 있다. 이들 결과는 일부 MNK 억제제가 매우 특이적이지만, 다른 억제제들도 비-MNK 키나제의 활성에 상당한 영향을 미친다는 것을 나타낸다.

[0661] [표 12]

오프 표적 키나제 스크린에 대한 결과

화합물	CLK4	DRAK1	PKG2
eFT508	68	24	100
4ET-01-002	100	72	97
4ET-01-003	91	65	88
4ET-01-004	93	76	100
4ET-01-005	63	41	100
4ET-02-001	92	81	99
4ET-02-004	81	86	100
4ET-03-009	54	16	99
4ET-03-015	14	16	100
4ET-03-017	17	9	100

[0662]

생물학적 실시예 7

[0663]

약동학적 연구 - IV 및 PO 투여된 CD-1 수컷 마우스에서 화합물 4ET-01-021

[0664]

4ET-01-021을 경구 투여를 위해 10% 디메틸아세트아미드(DMA)/90% 프로필렌 글리콜(PG)에 그리고 IV 투여를 위해 10% DMI(디메틸 이소소르비드)/15% EtOH(에탄올)/35% PG(프로필렌 글리콜)/40% NS(생리 식염수)에 용해시켰다. CD-1 수컷 마우스에게 1.0 mg/kg(IV), 3.0 mg/kg(PO) 또는 10.0 mg/kg(PO)의 4ET-01-021을 투여하였다. 혈장을 표시된 시점에서 수집하고, 4ET-01-021의 혈장 농도를 액체 크로마토그래피-질량 분광법/질량 분광법(LC-MS/MS)을 사용하여 측정하였다. 결과가 표 13 내지 표16에 제시되어 있다.

[0665]

마우스에서, 1.0 mg/kg으로 IV 투여 후 혈장 농도는 0.860 $\mu\text{g/mL}$ 의 초기 농도(C_0) 및 투여 24시간 후에 19.3 ng/mL의 마지막 측정가능한 농도($C_{\text{마지막}}$)를 갖는 다상 방식으로 감소되었다. 화합물은 6.97 mL/분/kg의 낮은 전신 청소율(CL_p) 및 3.49 L/kg의 높은 정상 상태 부피 분포(V_{ss})를 나타내었는데, 이는 유의하지 않은 대사 및 광범위한 조직 분포를 시사한다. 총 전신 노출($AUC_{\text{무한대}}$)은 2.42 $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ 였고, 8.42 시간의 말기 반감기($t_{1/2}$)를 가졌다. 결과는 표 13에 제시된다; 3 마리의 동물에 대해 평균된 평균값을 나타낸다.

[0666]

[표 13]

1.0 mg/kg(5.0 mL/kg)로 IV를 통해 투여된 CD-1에 대한 결과

$t_{1/2}$ (시간)	C_0 (ng/mL)	T 마지막(시간)	C 마지막(ng/mL)
8.42	860	24.0	19.3
AUC 마지막(hr ng/mL)	AUC 무한대(hr ng/mL)	AUC _{conf} /D(hr mg/mL)	V_z (L/kg)
2190	2422	2422	5.10
CL_p (mL/분/kg)	MRT 무한대(시간)	V_{ss} (L/kg)	-
6.97	8.32	3.49	-

[0668]

3 mg/kg으로 마우스로의 경구 투여 후, 화합물은 30분 이내에 643 ng/mL의 높은 피크 혈장 농도($C_{\text{최대}}$)에 도달하였다. 그 후, 혈장 농도는 24시간에 36.3 ng/mL의 마지막 측정 가능한 농도를 갖고 7.11 시간의 말기 반감기($t_{1/2}$)를 갖는 다상 방식으로 감소하였다. 총 전신 노출($AUC_{\text{무한대}}$)은 4.50 $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ 였고, 경구 생체이용률이 61.9%였다. 결과가 표 14에 제시된다; 3 마리의 동물에 대해 평균된 평균값을 나타낸다.

[0669]

[표 14]

3 mg/kg(10.0 mL/kg)으로 경구 투여된 CD-1 마우스에 대한 결과

$t_{1/2}$ (시간)	$C_{\text{최대}}$ (ng/mL)	T 최대(시간)	T 마지막(시간)	C 마지막(ng/mL)	
7.11	643	0.5	24	36.3	
AUC 마지막(hr ng/mL)	AUC 무한대(hr ng/mL)	AUC 무한대/D(hr*kg/kL)	MRT 무한대(시간)	F(%)	
4130	4501	1500	8.41	61.9	

[0671]

10 mg/kg로 경구 투여 후, 화합물은 15분 이내에 1,903 ng/mL의 고 피크 혈장 농도($C_{\text{최대}}$)에 빠르게 도달하였다.

[0672]

그 후, 혈장 농도는 24시간에 99.5 ng/mL의 마지막 측정 가능한 농도를 갖고 7.44시간의 말기 반감기($t_{1/2}$)를 갖는 다상 방식으로 감소하였다. 총 전신 노출($AUC_{\text{무한대}}$)은 $12.0 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 였고, 경구 생체이용률은 49.6%였다. 결과가 표 15에 제시된다; 3 마리의 동물에 대해 평균된 평균값을 나타낸다.

[표 15]

10 mg/kg(10.0 mL/kg)으로 경구 투여된 CD1 마우스에 대한 결과

$t_{1/2}$ (시간)	C 최대(ng/mL)	T 최대(시간)	T 마지막(시간)	C 마지막(ng/mL)
7.44	1903	0.25	24	99.5
AUC 마지막(hr ng/mL)	AUC 무한대(hr ng/mL)	AUC 무한대/D(hr*kg/kL)	MRT 무한대(시간)	F(%)
10961	12016	1202	8.51	49.6

4ET-01-021은, 하기 표 16에 제시된 바와 같이, 3.0 mg/kg으로 PO 투여 2시간 후 마우스에서 0.142(B:P 비 = 0.142)의 뇌 대 혈장비를 가진다.

[표 16a]

수컷 CD-1 마우스에서 3.0 mg/kg PO 투여

분석물	매트릭스	시간(hr)	혈장/조직 균질화 농도(ng/mL)		
4ET-01-021	혈장	2	404	462	383
	뇌	2	14.5	17.6	12.2

[표 16b]

수컷 CD-1 마우스에서 3.0 mg/kg PO 투여에 대한 평균 값

분석물	매트릭스	평균(ng/mL)	평균 조직(ng/g)	평균 조직/혈장 농도 비
4ET-01-021	혈장	416	n/a	n/a
	뇌	14.8	59.1	0.142

생물학적 실시예 8

생체내 효능 시험 - IL-6 유발 쥘그림 시험

도 4는 IL-6 유발 쥘그림 시험에서 화합물의 평가를 나타낸다. 본 실험에서 Institute for Cancer Research(ICR) 마우스를 사용하였다. 마우스는 텍사스 대학교 달라스 캠퍼스(University of Texas at Dallas)에서 자체적으로 교배하였고, 12주 내지 24주령을 사용하였다. 마우스는 개방가능한 상부를 가진 대략 4×6 인치 크기의 폴LEXIGLAS 박스에 습관화되었다. 습관화는 2일에 걸쳐 이루어졌으며, 동물은 적어도 30분 동안 박스에 노출되었다. Mogil 및 동료의 문헌[Langford, et al., Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* (2010) 7:447-449.]에 이전에 기재된 방법을 사용하여 맹검 관찰자가 베이스라인 쥘그림을 점수화하였다. 시험일에, 인터류킨 6(인간 재조합 IL-6, R&D Systems)의 주사 1시간 전에, 이전에 기재된 바와 같은 발바닥내 주사를 통해 식염수 중 0.1 ng의 용량으로 마우스에게 시험 화합물을 제공하였다(Moy et al. The MNK-eIF4E Signaling Axis Contributes to Injury-Induced Nociceptive Plasticity and the Development of Chronic Pain. *J Neurosci* (2017) 37:7481-7499.). 마우스용으로 구축된 가요성 경구 위관 영양법을 통해 시험 화합물을 경구(PO)로 제공하였다. 4ET-01-021(10.0, 3.0, 및 1.0 mg/kg) 및 4ET-03-052B(10.0 mg/kg)는 마우스에서 IL-6 유발 쥘그림 시험에서 효과적이다. 도 5는 IL-6 유발 쥘그림 시험에서의 효과 크기 비교를 도시한다. 1 및 3시간 시점에서 쥘그림 점수의 합으로부터 베이스라인 쥘그림 점수를 빼서 마우스 당 효과 크기를 계산하였다. 4ET-01-021 및 4ET-03-052B는 IL-6 유발 쥘그림 시험에서 통계적으로 유의한 효과 크기를 갖는다. 도 6은 4ET-01-021의 용량에 대한 IL-6 유발 쥘그림 시험에서의 효과 크기를 나타내는 그래프이다. 4ET-01-021은 0.4 mg/kg의 ED_{50} 을 갖는다.

생물학적 실시예 9

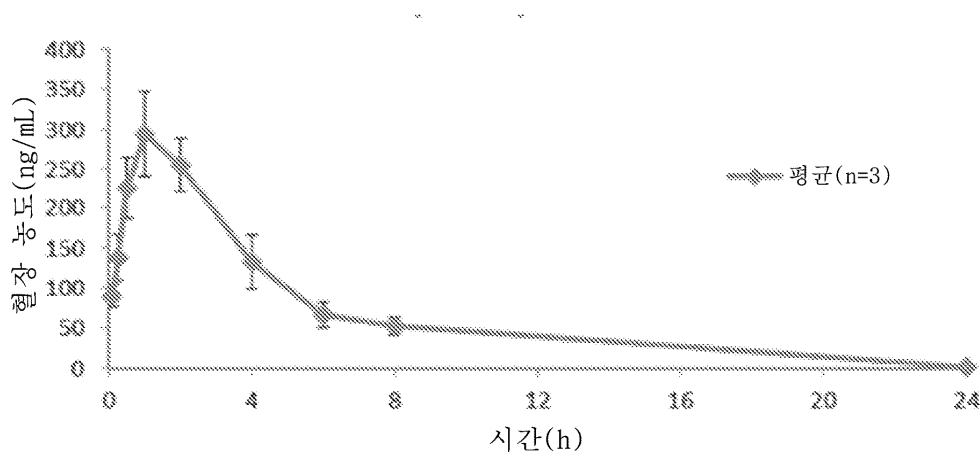
[0684] 상이한 조직에서의 eIF4E 인산화의 생체 내 결정

[0685] 도 7a 내지 도 7p는 4ET-01-021이 투여된 마우스로부터의 조직에서의 웨스턴 블롯 분석을 나타낸다. 4ET-01-021(P0; 10 mg/kg)으로 처리된 마우스(제2 치료군, "행동", "Beh"로 표시됨)는 투여 후 2시간 또는 4시간에 DRG, 좌골 신경, 및 비장에서 eIF4E 인산화의 유의한 억제를 나타내었다. 그러나, 4ET-01-021은 피질로부터 유래한 뇌 조직의 웨스턴 블롯 분석에 의해 결정된 바와 같이 뇌에서 eIF4E의 인산화를 최소로 억제하였다.

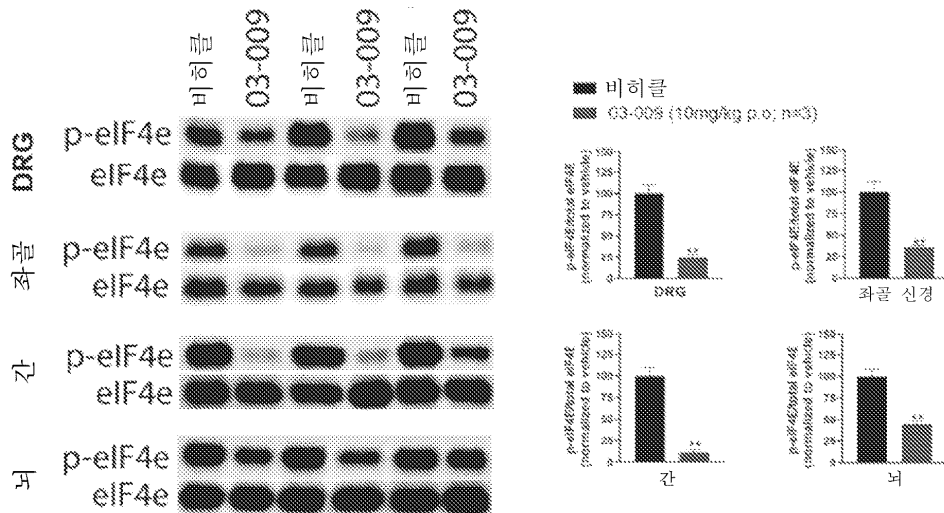
도면

도면1

수컷 마우스에서 10 mg/kg의 4 ET-03-009 P0

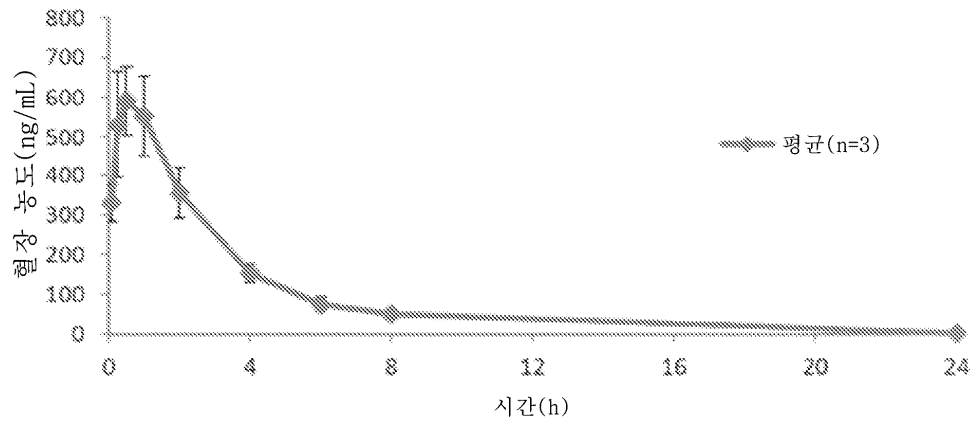


도면2

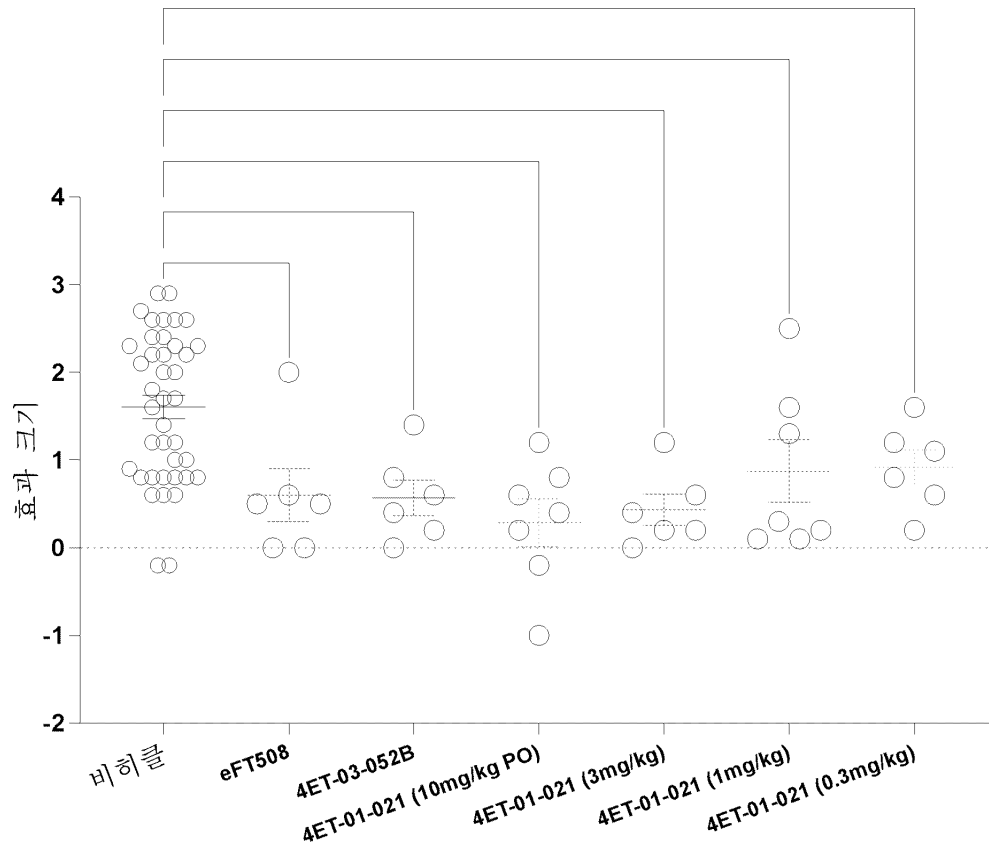


도면3

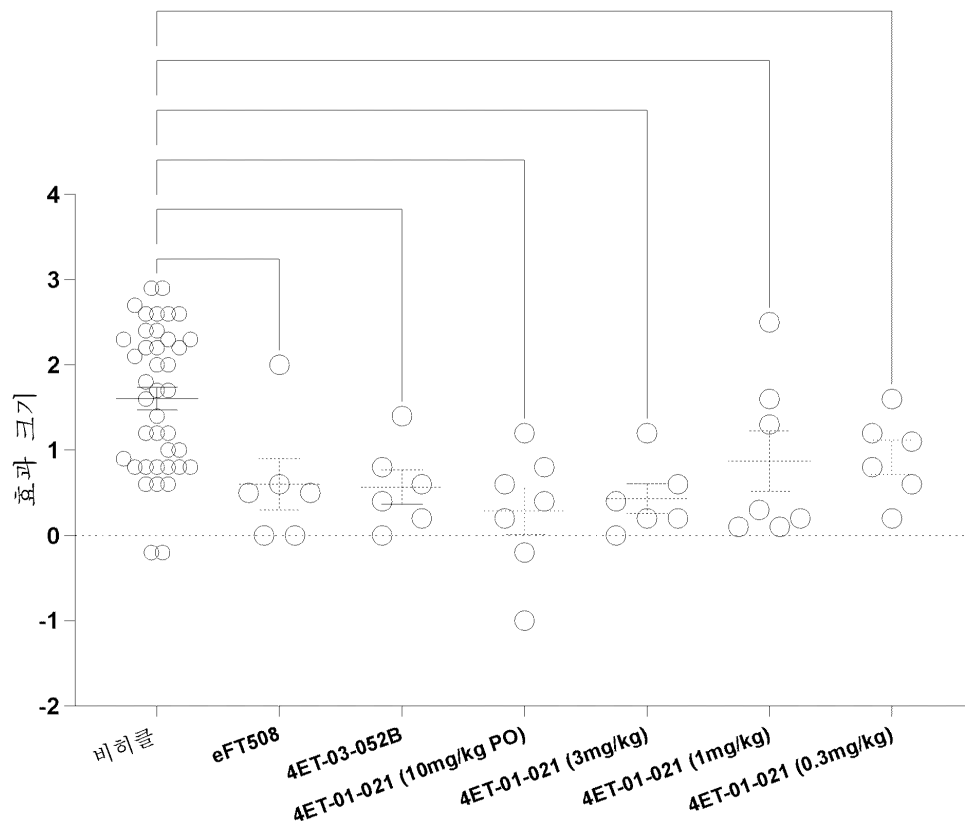
수컷 마우스에서 20 mg/kg의 4ET-03-009 PO(선형)



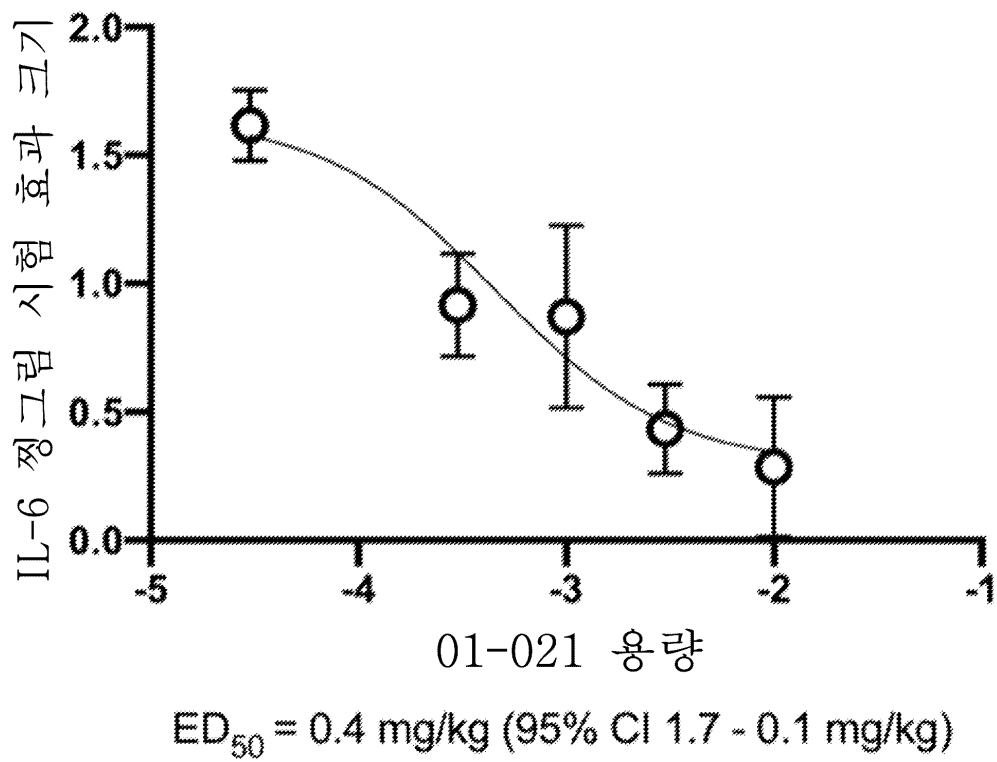
도면4



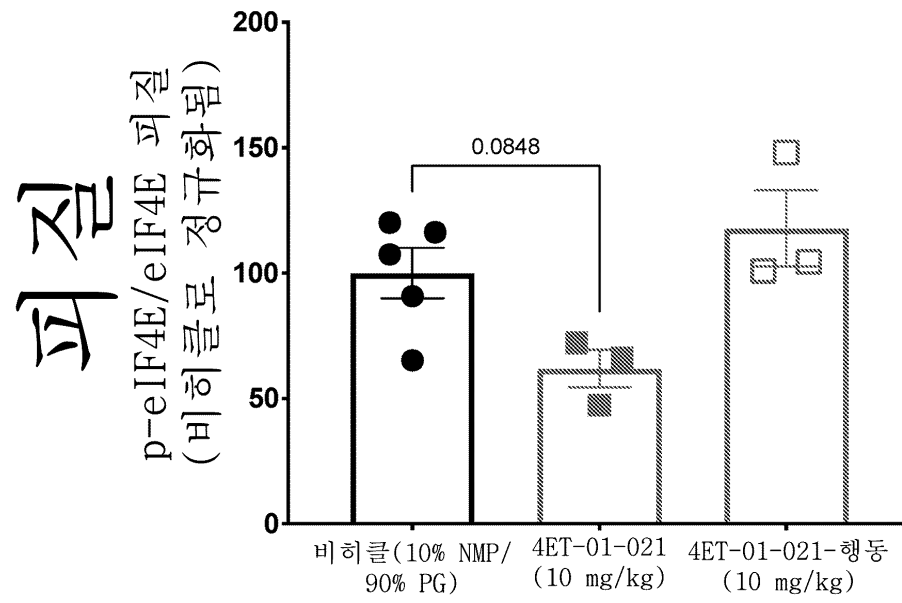
도면5



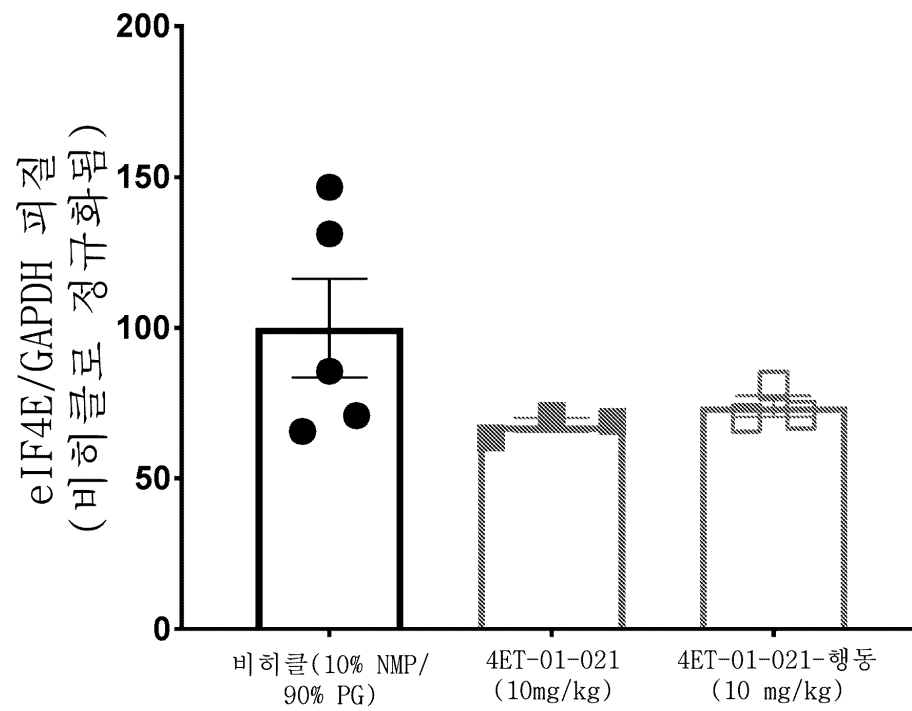
도면6



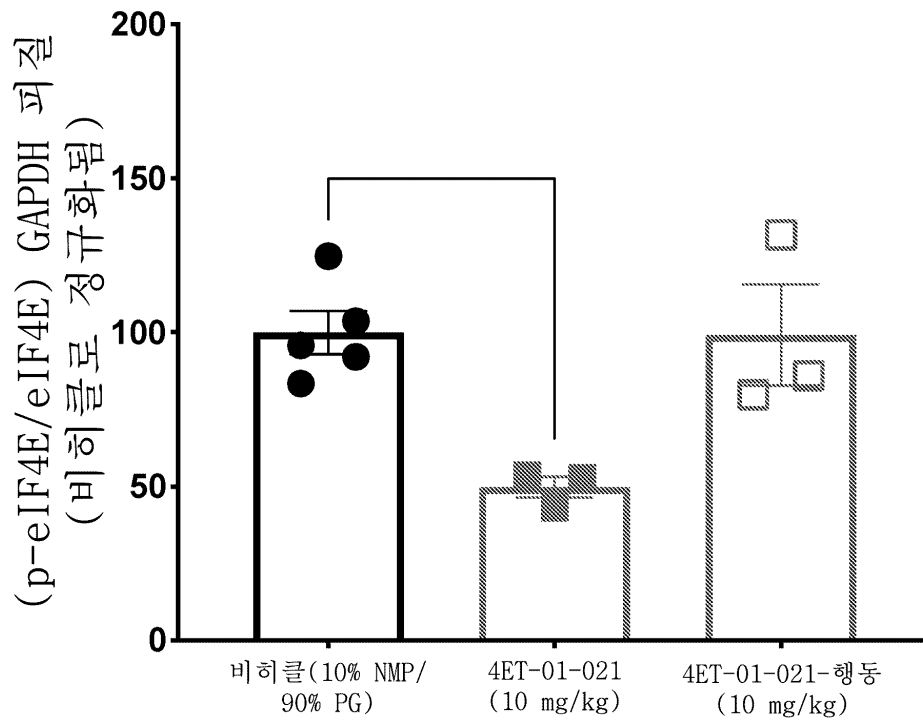
도면7a



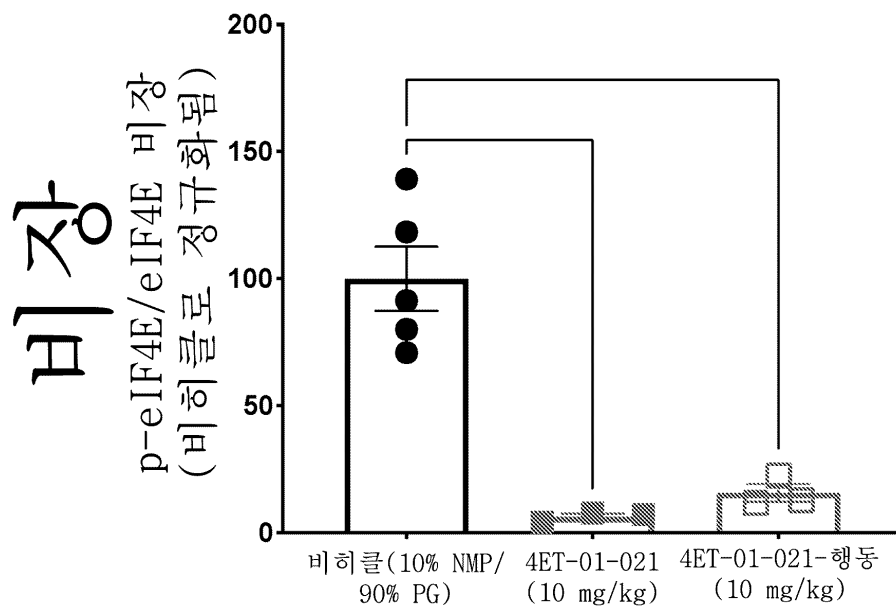
도면7b



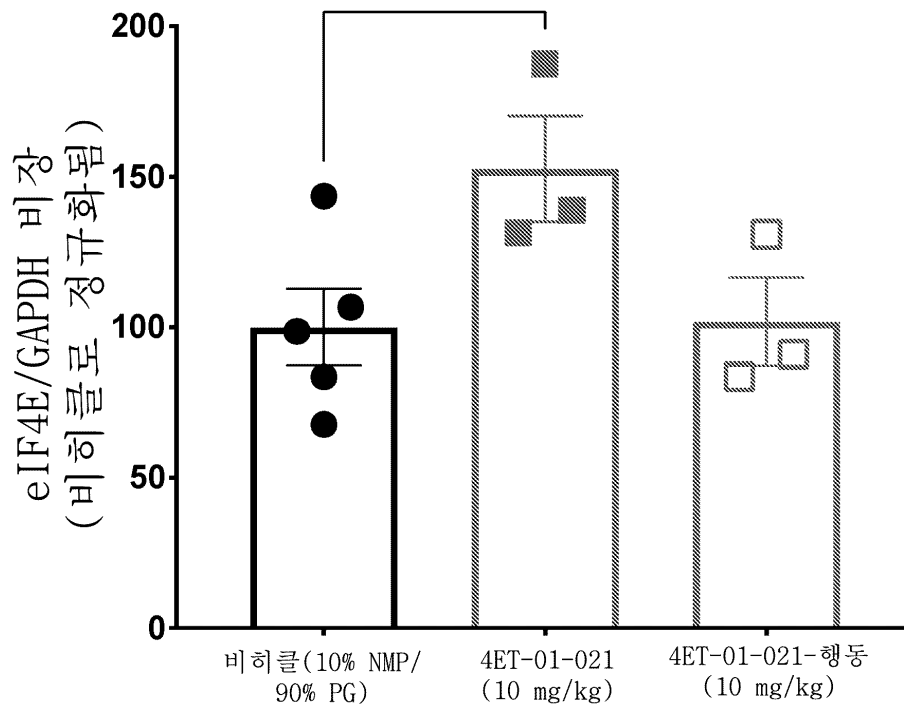
도면7c



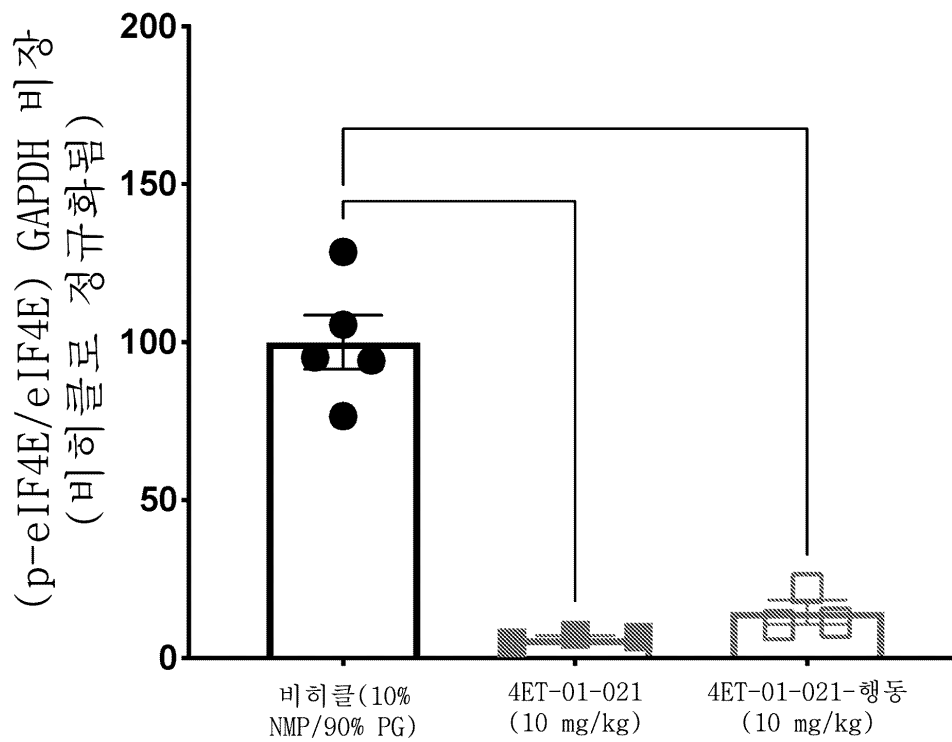
도면7d



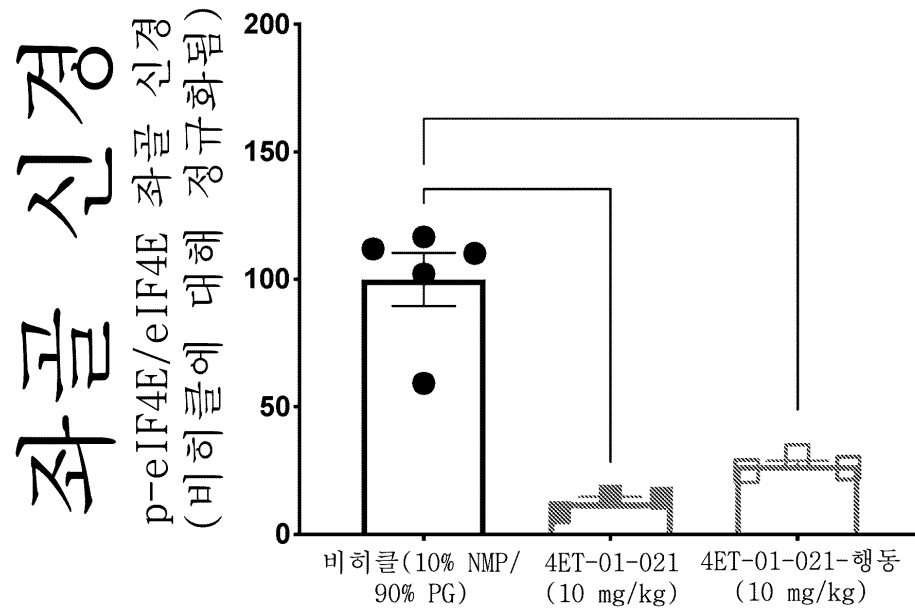
도면7e



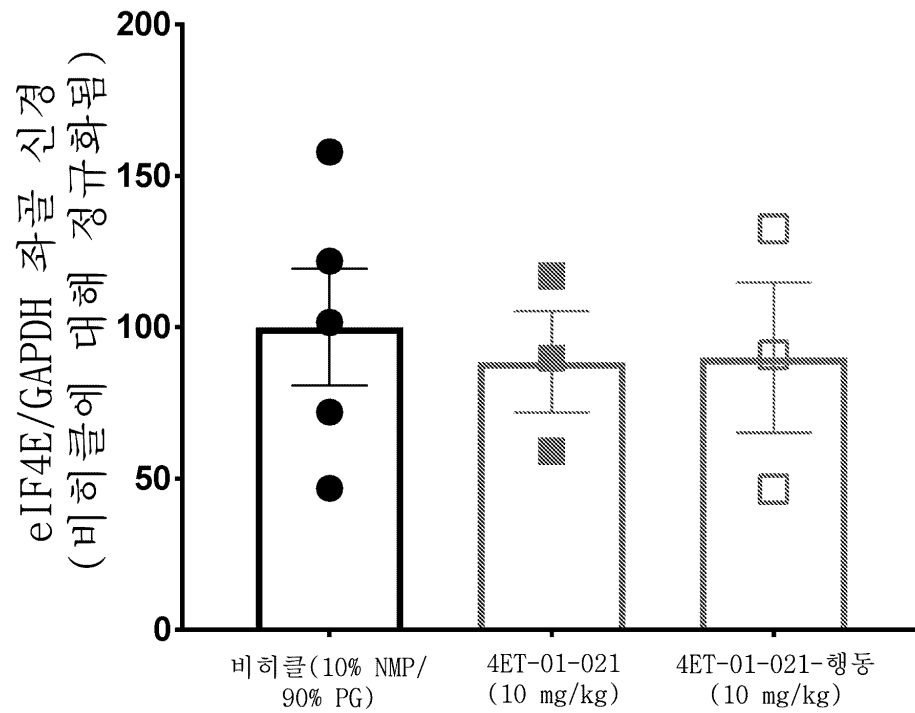
도면7f



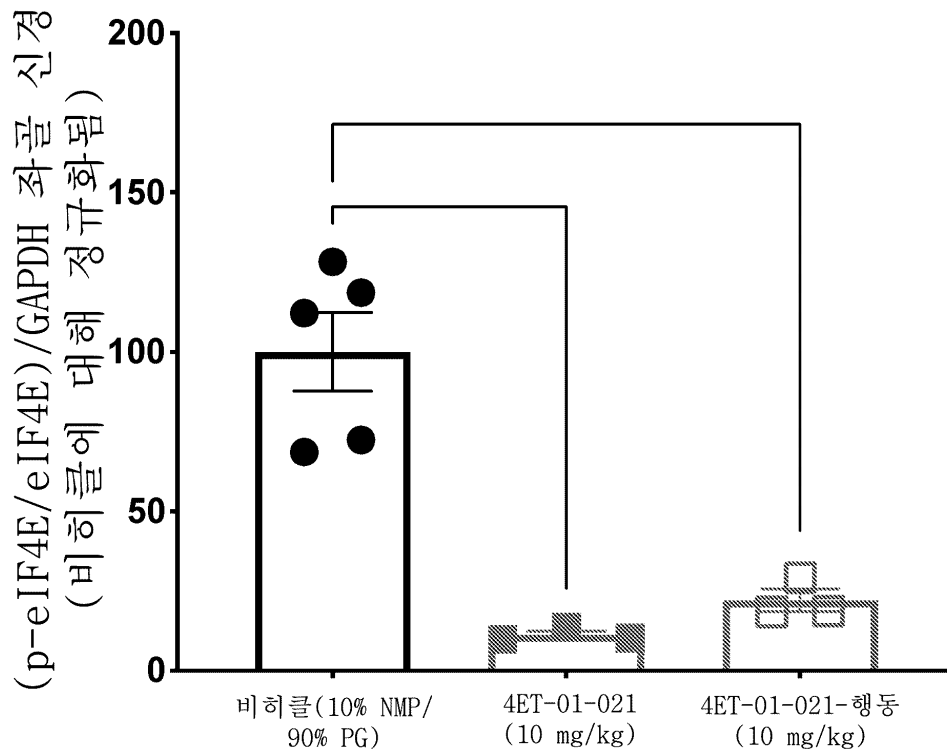
도면7g



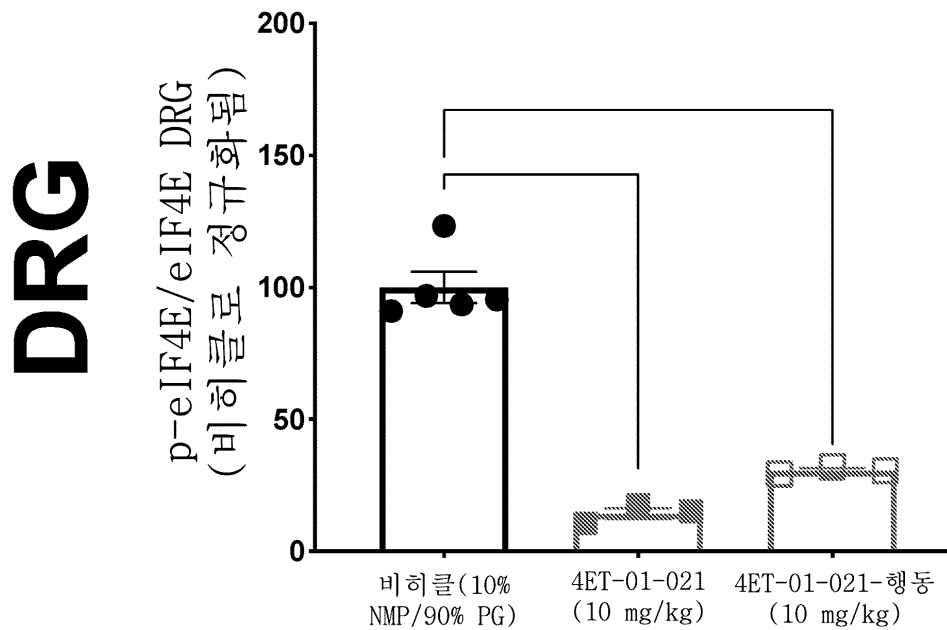
도면7h



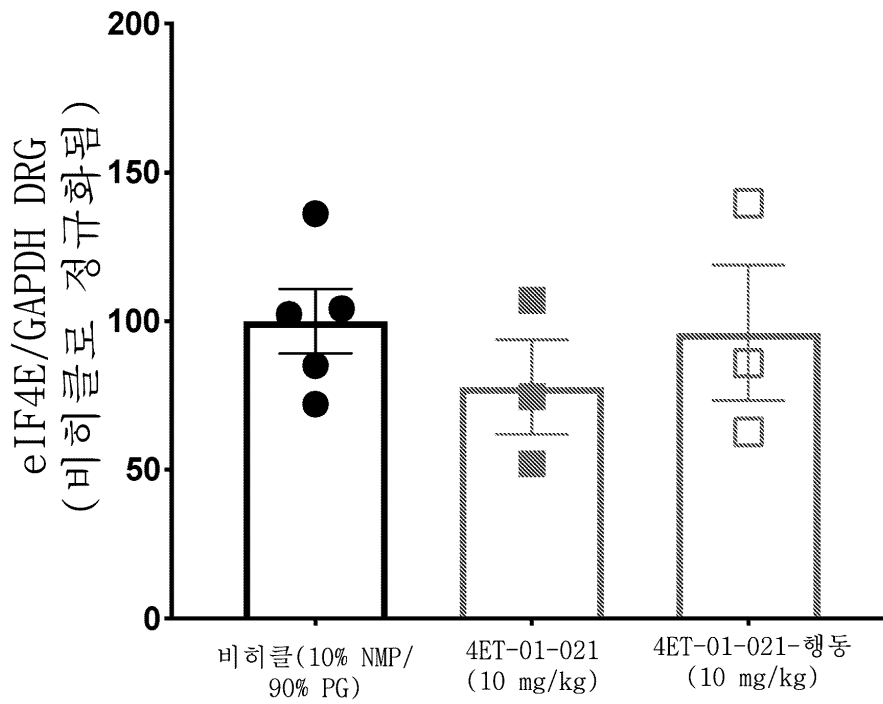
도면7i



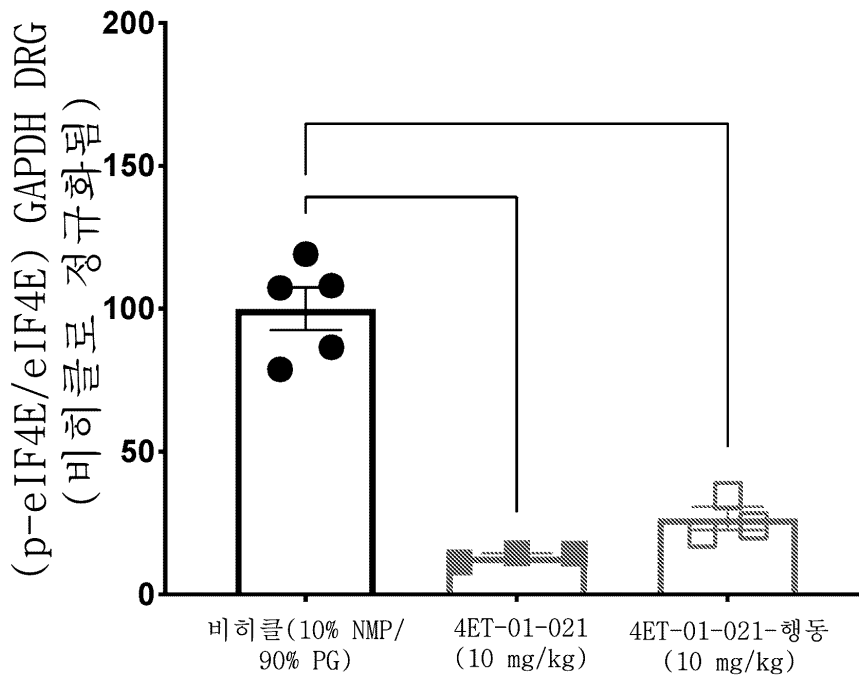
도면7j



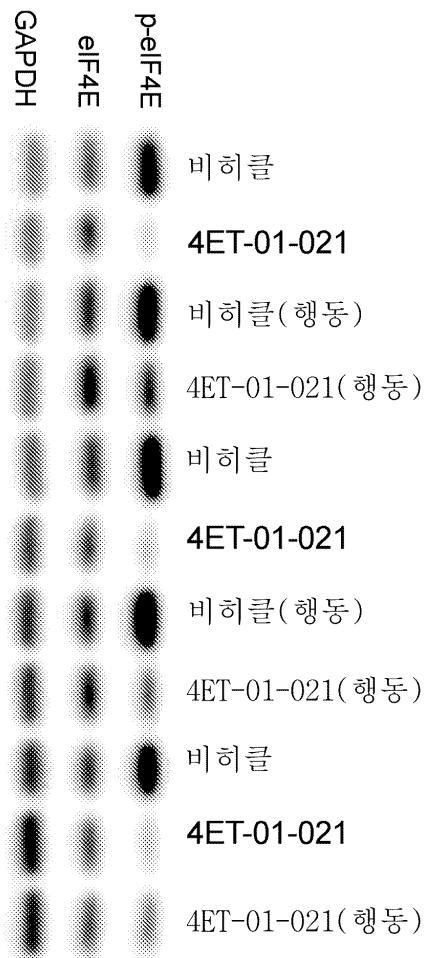
도면7k



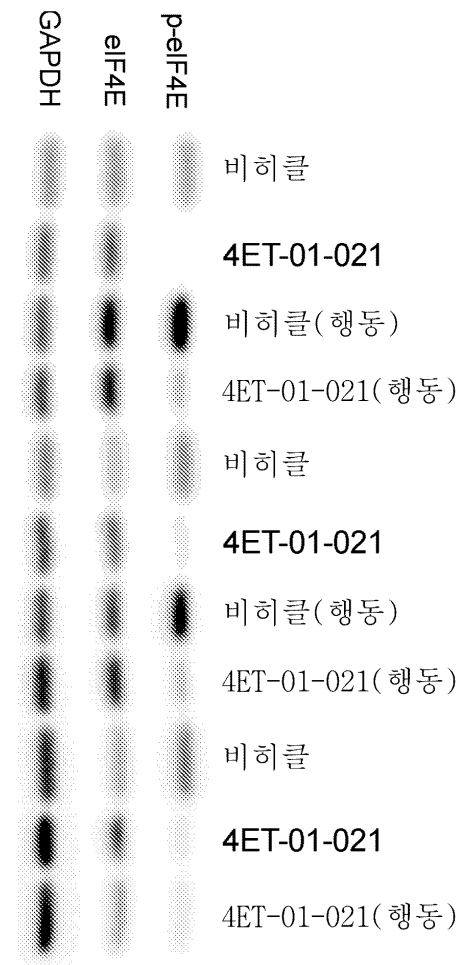
도면7l



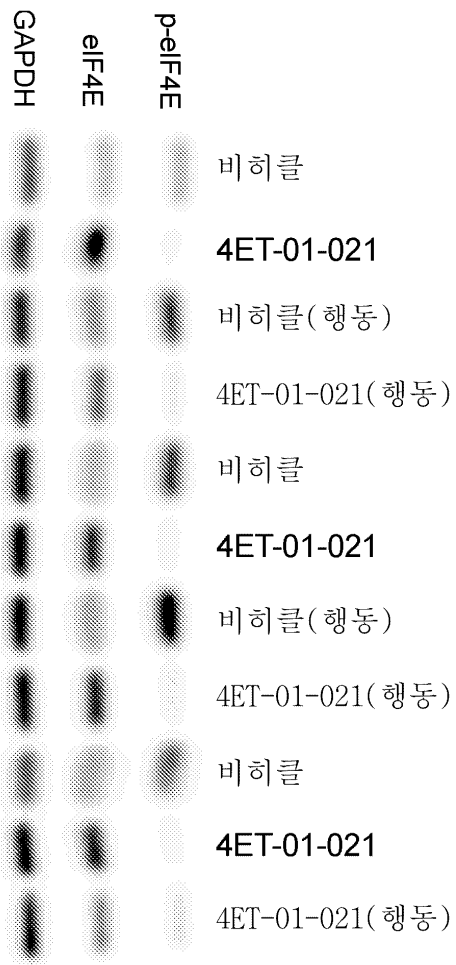
도면 7m



도면7n



도면70



도면7p

