



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월21일

(11) 등록번호 10-1464384

(24) 등록일자 2014년11월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 475/06 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7015084

(22) 출원일자(국제) 2006년11월20일

심사청구일자 2011년11월18일

(85) 번역문제출일자 2008년06월20일

(65) 공개번호 10-2008-0070079

(43) 공개일자 2008년07월29일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/004327

(87) 국제공개번호 WO 2007/060404

국제공개일자 2007년05월31일

(30) 우선권주장

0524047.8 2005년11월25일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020020093086 A*

Chem. Pharm. Bull., Vol. 24, No. 9, pp.
2057-2077 (1976)

EP0185259 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

쿠도스 파마슈티칼스 리미티드

영국 더블유2 6비디 런던 킹덤스트리트 2

(72) 발명자

험머슨 마크 지오프리

영국 알에이치13 5피엑스 호삼 석세스 파운드리
레인 26 쿠도스호삼 리미티드

고메즈 실비

영국 알에이치13 5피엑스 호삼 석세스 파운드리
레인 26 쿠도스호삼 리미티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김성기

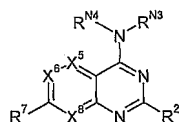
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 m T O R 억제제로서 피리도피리미딘, 피라조피리미딘 및피리미도피리미딘 유도체

(57) 요약

암의 치료에 적합한, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 제공한다:



(72) 발명자

메니어 케이트 알랜

영국 알에이치13 5피엑스 호삼 석세스 파운드리 레
인 26 쿠도스호삼 리미티드

스미스 그라함 카메론 머레이

영국 씨비4 0더블유쥐 캠프릿지 캠프릿지서 밀톤
로드 캠프릿지사이언스 파크 327 쿠도스 파마슈티
칼스 리미티드

말라그 카린

영국 알에이치13 5피엑스 호삼 석세스 파운드리 레
인 26 쿠도스호삼 리미티드

더간 헤더 메리 엘렌

영국 알에이치13 5피엑스 호삼 석세스 파운드리 레
인 26 쿠도스호삼 리미티드

콕크로프트 시아오-링 판

영국 알에이치13 5 피엑스 호삼 석세스 파운드리
레인 26 쿠도스호삼 리미티드

헤르만 게신 요한나

영국 알에이치13 5 피엑스 호삼 석세스 파운드리
레인 26 쿠도스호삼 리미티드

(30) 우선권주장

60/738,902 2005년11월22일 미국(US)

60/823,308 2006년08월23일 미국(US)

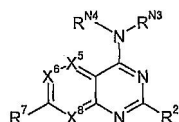
60/823,309 2006년08월23일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

X^8 은 N이고, X^5 및 X^6 은 CH이며;

R^7 은 페닐 또는 C_{5-6} 헤테로아릴 기로서 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 헤테로시클릴, 페닐, C_{5-6} 헤테로아릴, 메톡시, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-C(=O)Ph$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OPh$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHPh$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-NHC(=O)Ph$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHEt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHEt$, $-NMeCONMe_2$, $-NMeCONEt_2$, $-NHCONHPh$, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, $-OC(=O)C_6H_4F$, $-OC(=O)CH_2Ph$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2C_6H_4CH_3$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, $-C(=S)NHCH_2CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHS(O)_2Ph$ 및 $-NH(CH_3)S(O)_2C_6H_5$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고, 상기 C_{1-4} 알킬은 히드록실로 임의 치환된 것이고,

R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합되는 질소와 함께, 탄소 상에 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬 기로 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐 및 피롤리디닐 고리로부터 선택된 복소환 고리를 형성하고, 피페라지닐 및 호모피페라지닐 기는 질소 상에 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 에 의해 임의 치환된 것이며,

R^2 은 $NR^{N5}R^{N6}$ 로서, R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합되는 질소와 함께, 탄소 상에 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬 기로 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐 및 피롤리디닐 고리로부터 선택된 복소환 고리를 형성하며, 피페라지닐 및 호모피페라지닐 기는 질소 상에 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 에 의해 임의 치환된 것이며

여기서 " C_{5-6} 헤테로아릴"은 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 테트라아졸, 옥사트리아졸, 이소옥사진, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 및 트리아진으로부터 선택된 헤테로아릴 기이고,

여기서 사용되는 " C_{3-7} 헤테로시클릴"은 복소환 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻은 1가 부분에 속하는 것으로서, 상기 부분은 고리 원자가 3 내지 7개이며, 이중 1 내지 4개는 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 고리 이종원자이고,

다만, R^2 가 비치환 모르폴리노이고 R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 모르폴리노를 형성하는 경우 R^7 이 비치환된 페닐이 아니며,

R^2 가 비치환된 피페리디닐이고 R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 피페리디닐을 형성하는 경

우 R^7 이 비치환된 페닐이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^7 은 페닐 기로서 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 헤테로시클릴, 페닐, C_{5-6} 헤테로아릴, 메톡시, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-C(=O)Ph$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OPh$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHPh$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-NHC(=O)Ph$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHEt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHEt$, $-NMeCONMe_2$, $-NMeCONEt_2$, $-NHCONHPh$, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, $-OC(=O)C_6H_4F$, $-OC(=O)CH_2Ph$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2C_6H_4CH_3$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, $-C(=S)NHCH_2CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHS(O)_2Ph$ 및 $-NH(CH_3)S(O)_2C_6H_5$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고,

여기서 " C_{5-6} 헤테로아릴"은 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 테트라아졸, 옥사트리아졸, 이소옥사진, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 및 트리아진으로부터 선택된 헤테로아릴 기이고,

여기서 사용되는 " C_{3-7} 헤테로시클릴"은 복소환 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻은 1가 부분에 속하는 것으로서, 상기 부분은 고리 원자가 3 내지 7개이며, 이중 1 내지 4개는 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 고리 이종원자인,

화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^7 은 클로로, 히드록실, 메틸, 메톡시 및 히드록시메틸에서 선택된 1 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^7 은 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-히드록시메틸-4-메톡시-페닐, 3,5-디메톡시-4-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 3-히드록시페닐 또는 3-히드록시메틸페닐 기인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 5

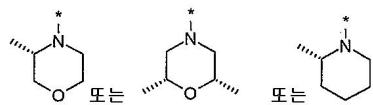
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합되는 질소와 함께 모르폴리노 기를 형성하는 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐 및 피롤리디닐에서 선택되고, 각각의 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐 및 피롤리디닐은 탄소 상에서 1 이상의 메틸 기로 임의 치환될 수 있는 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 7

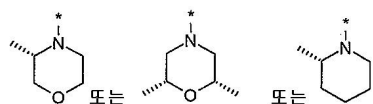
제6항에 있어서, R^2 는



인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 8

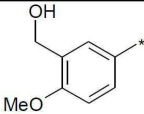
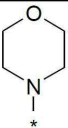
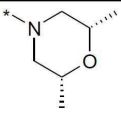
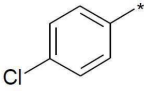
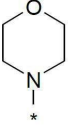
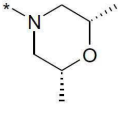
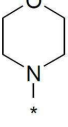
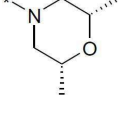
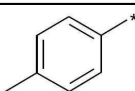
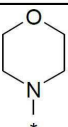
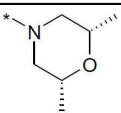
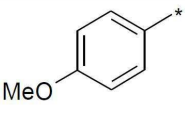
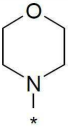
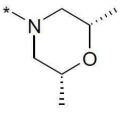
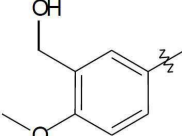
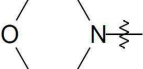
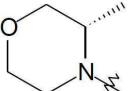
제1항에 있어서, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합되는 질소와 함께 모르폴리노 기를 형성하고, R^2 는

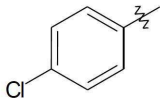
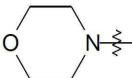
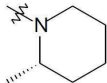
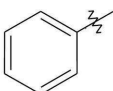
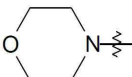
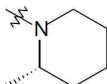
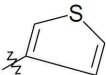
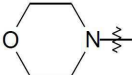
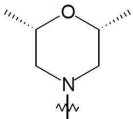
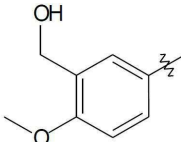
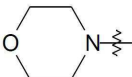
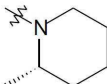
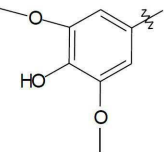
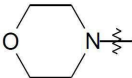
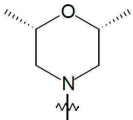


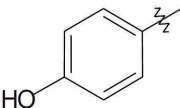
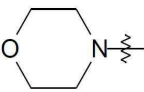
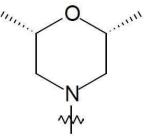
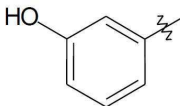
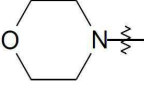
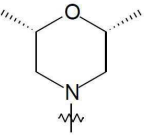
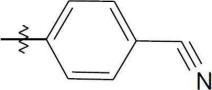
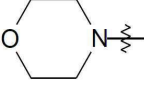
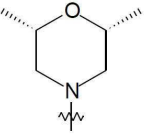
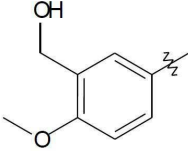
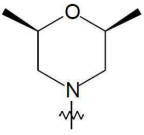
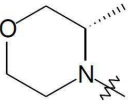
인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

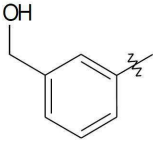
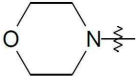
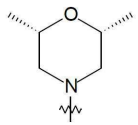
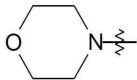
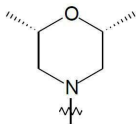
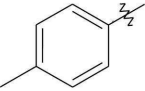
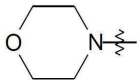
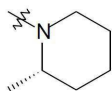
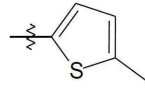
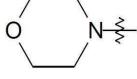
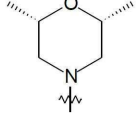
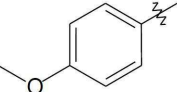
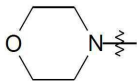
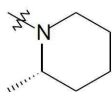
청구항 9

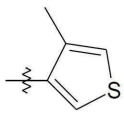
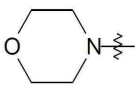
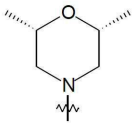
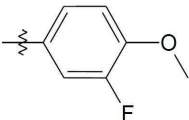
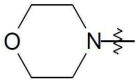
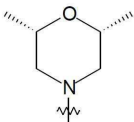
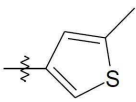
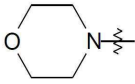
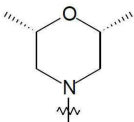
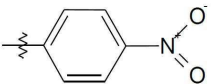
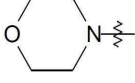
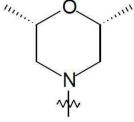
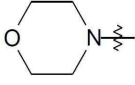
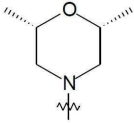
제1항에 있어서, 임의의 하기 예에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적 허용 염:

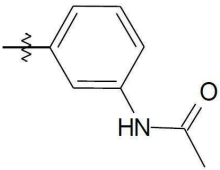
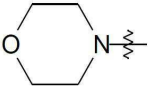
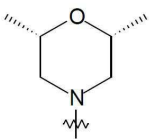
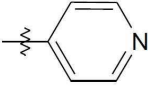
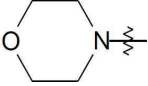
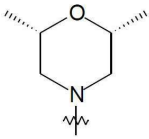
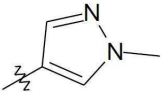
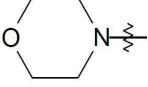
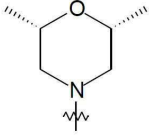
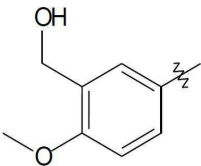
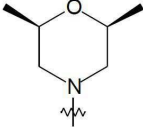
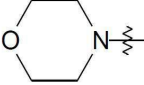
	R^7	NR^3R^4	R^2
1a			
1b			
1c			
1d			
1e			
1f			

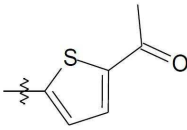
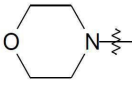
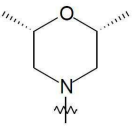
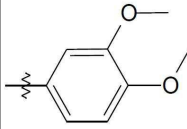
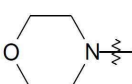
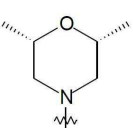
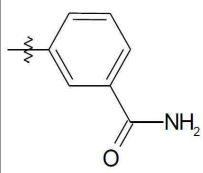
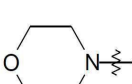
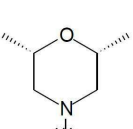
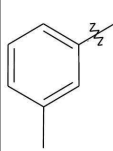
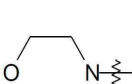
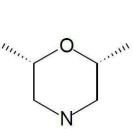
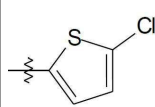
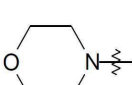
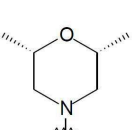
	R^7	NR^3R^4	R^2
1g			
1h			
1i			
1j			
1k			

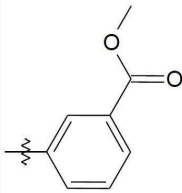
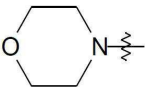
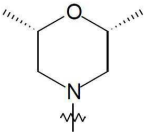
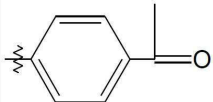
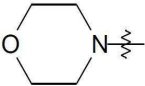
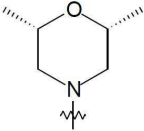
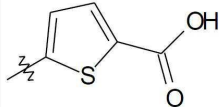
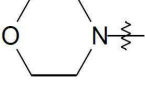
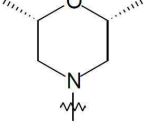
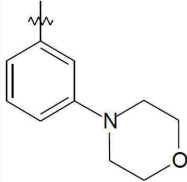
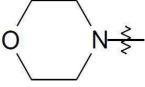
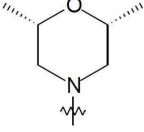
	R^1	NR^3R^4	R^2
1l			
1m			
1n			
1p			

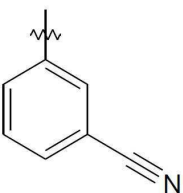
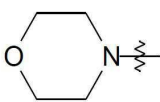
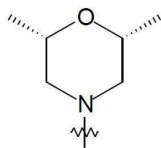
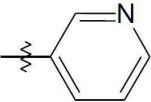
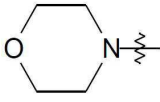
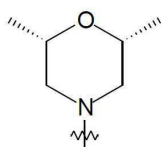
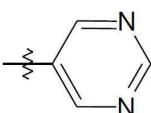
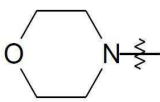
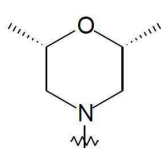
	R^7	NR^3R^4	R^2
1q			
1r			
1s			
1t			
1u			

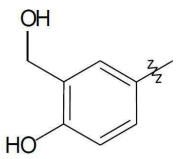
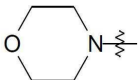
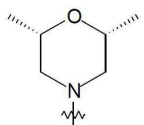
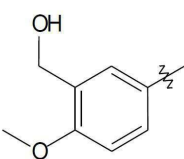
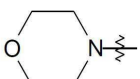
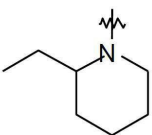
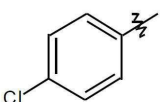
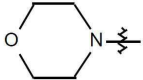
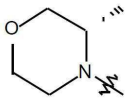
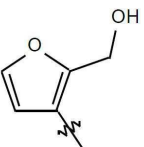
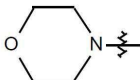
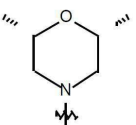
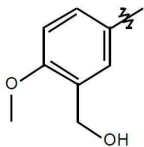
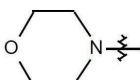
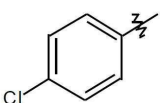
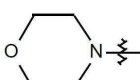
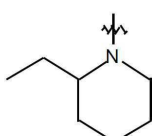
	R^7	NR^3R^4	R^2
1v			
1w			
1y			
1z			
1aa			

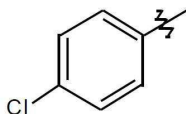
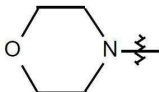
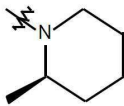
	R^7	NR^3R^4	R^2
1ab			
1ac			
1ad			
1ae			

	R^7	NR^3R^4	R^2
1ag			
1ah			
1ai			
1aj			
1al			

	R^7	NR^3R^4	R^2
1am			
1aq			
1ar			
1as			

	R^7	NR^3R^4	R^2
1au			
1ax			
1az			

	R^7	NR^3R^4	R^2
1bb			
1bc			
1be			
1bi			
1bj			
1bs			

	R^1	NR^3R^4	R^2
1bu			

청구항 10

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적 허용 염, 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 mTOR 억제제로서 작용하는 화합물, 피리도피리미딘, 피라조피리미딘 및 피리미도피리미딘 유도체, 이의 용도 및 이의 합성에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)/AKT 신호 전달 경로의 성장 인자/미토겐 활성화는 궁극적으로 핵심 세포 주기 및 성장 제어 조절 인자인 mTOR에게 도달하게 되는데, mTOR은 라파마이신의 포유류 표적이다(다르게는 FRAP(FKBP12 및 rapamycin associated protein), RAFT1(Rapamycin 및 FKBP12 target 1), RAPT1(Rapamycin target 1)-이들은 모두 FK506-결합 단백질 FKBP12와의 상호작용에 의해 유래된 명칭임; 및 SEP(siriolimus effector protein)라고도 한다). mTOR은 대략 289 kDa 크기의 포유류 세린/트레오닌 키나제이며 진화적으로 보존된 진핵 세포의 TOR 키나제의 구성원 중 하나이다(참조 문헌 1~4). mTOR 단백질은 PI3-키나제 및 기타 패밀 리 구성원, 예컨대 DNA-PKc(DNA dependent protein kinase), ATM(Ataxia-telangiectasia mutated) 등과 이의 C 말단(촉매 도메인)이 상동성을 가지므로 PI3-키나제 유사 키나제(PIKK) 단백질 패밀리의 구성원 중 하나가 된다. C 말단의 촉매 도메인에 더하여, mTOR는 FKBP12/라파마이신 복합체 결합 도메인(FRB)을 함유한다. N 말단에는 최대 20 HEAT (Huntingtin, EF3, alpha regulatory subunit of PP2A 및 TOR) 모티프가 확인되었고, 추가 C 말단은 FAT(FRAP-ATM-TRRAP) 도메인이며, 단백질의 C 말단의 최극단에서 추가의 FAT 도메인(FAT-C)이 발견되었다(참조 문헌 5,6).

[0003] TOR은 세포 성장 (크기)과 증식 둘 모두에 대한 중심 조절인자인 것으로 확인되었는데, 이것은 부분적으로 번역 개시에 의하여 조절된다. S6-키나제 (S6K1)의 TOR 의존적 인산화를 통해서 세포 주기 진행에 관여하는 라이보솜 단백질의 번역이 가능하다(참고 문헌 7-9). 캡 의존적 번역은 진핵세포 번역 개시 인자 4E(eIF4E)-결합 단백질 1(4E-BP1 (PHAS-1))의 인산화에 의하여 조절된다. 이러한 변형으로 인해 PHAS-1가 eIF4E에 결합하는 것을 방지 하여, 활성 eIF4F 번역 복합체(참조 문헌 10,11, 및 12 참조)의 형성이 가능하게 된다. 이러한 신호 전달 성분들 의 활성화는 인슐린, 기타 성장 인자 및 영양분 등에 의존적인데 이는 호의적인 환경 조건하에서만 세포 주기 진행을 제어하는 mTOR의 게이트키퍼로서의 역할을 시사하는 것이다. 상기 PI3K/AKT 신호 전달 캐스케이드는 mTOR의 상류에 위치하며, 특정 암에서는 하향조절되는 것으로 알려져 있는데 예컨대, PTEN 결핍 세포 등에서, 성장 인자 비의존적 활성화를 야기한다. mTOR는 상기 경로를 제어하는 중추에 위치하며, 상기 키나제의 억제제 (예컨대, 시롤리무스(라파마이신 또는 RapamuneTM) 및 에버롤리무스(RAD001 또는 CerticanTM))는 이미 면역 억제 제 및 약물 유리 스텐트(drug eluting stents)(참조 문헌 13 및 14 참조)로 승인되었고, 현재는 암 치료용 신규 제제로 특별한 관심을 받고 있다.

[0004] 종양 세포 성장은 종양 억제자의 기능(들) 손실 등과 같은 정상적인 성장 제어 기전의 탈조절에 의해 발생된다. 이러한 종양 억제자 중 하나가 PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome ten)이다. 상기 유전자는 또한 MMAC(mutated in multiple advanced cancers)로도 알려져 있는데, 세포 주기 정지에서 중 요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있으며 p53 이래로 돌연변이 빈도가 가장 높은 종양 억제자이다. 교모세포 종, 자궁내막암 및 전립선 암의 최대 30%가 상기 유전자 좌위의 체세포 돌연변이 또는 결손을 가지고 있다(참고 문헌 15 및 16).

[0005] PI3K는 포스파티딜이노시톨 4,5, 비스포스페이트(PIP2)를 포스파티딜이노시톨 3,4,5, 트리포스페이트(PIP3)로 전환시키며 한편 PTEN는 PIP3에서 3' 포스페이트를 제거하여 PIP2를 생성하는 역할을 담당한다. PI3-K와 PTEN는 PIP3가 적절한 수준으로 유지되도록 작용하는데, PIP3가 보급되어 AKT(PKB라고도 알려짐)가 활성화되고 이어서 하류 신호 전달 캐스케이드가 개시된다. PTEN이 없을 경우에는 상기 캐스케이드가 부적절하게 조절되고, AKT가 유효하게 항구적으로 활성화되어 세포 성장이 탈조절된다. 상기 세포 신호 전달 프로세스가 탈조절되는 다른 기 전으로는 최근 동정된 PI3K 이소폼의 돌연변이형인 p110alpha(참조 문헌 17)이 관여하는 기전이다. 상기 돌연변 이형의 뚜렷한 활성 증가로 인하여 PIP3 생성이 증가되는 것으로 추측되며, 아마도 과도한 PIP3로 인해 PTEN의 기능이 방해받을 수 있을 것이다. PI3K로부터 증가된 신호 전달로 인하여 mTOR로의 신호 전달이 증가하게 되고 그 결과 하류의 활성인자로 전달되는 신호가 증가하게 된다.

[0006] mTOR과 세포 주기의 조절(G1에서 S-기로의 조절)이 연결되어 있고 mTOR의 억제를 통해 이들 조절 이벤트가 억제 된다는 것뿐만 아니라, mTOR 활성의 하향 조절을 통해서 세포 성장이 억제되는 것으로 밝혀졌다(참조 문헌 7,18 및 19 참조). mTOR의 억제제로 공지된, 라파마이신은 횡문근육종, 신경모세포종, 교모세포종 및 수아세포종, 소 세포 폐암, 골육종, 췌장암종 및 유방 암종과 전립선 암종 등을 포함하는 다양한 범위의 종양 유형에서 유래한

세포들을 비롯하여, T-세포, 평활근 등의 조직 유형 범위에서 유래한 세포들의 성장 또는 증식을 강력하게 억제한다(참조 문헌 20 참조). 라파마이신은 승인되어서 면역억제제로서 임상적으로 사용중인데, 이의 장기 거부 억제는 성공적이며 종래 치료법에 비하여 부작용이 덜하다(참조 문헌 20, 21). 라파마이신 및 이의 유사체(RAD001, CCI-779)에 의한 mTOR의 억제는 상기 약물과 FK506 결합 단백질인 FKBP12의 사전 상호작용을 통해 이루어진다. 이후, FKBP12/라파마이신 복합체는 mTOR의 FRB 도메인에 결합하여 mTOR에 의한 하류로의 신호 전달을 억제한다.

[0007] 또한 PI3K의 강력하지만 비특이적인 억제제, LY294002 및 워트만닌(wortmannin)은 mTOR의 키나제 기능을 억제하는 것으로 나타났으나, 이는 상기 단백질의 촉매 도메인을 표적으로 하여 작용하는 것이다(참조 문헌 21). 키나제 도메인을 표적화하는 소분자를 통하여 mTOR 기능을 억제하는 것뿐만 아니라, 키나제 기능이 소실된(kinase dead) mTOR은 상류의 활성 신호를 mTOR의 하류 이펙터인, PHAS-1 또는 p70S6 키나제에 전달할 수 없는 것으로 확인되었다(참조 문헌 22). 또한 알려진 바에 의하면 mTOR의 모든 기능이 라파마이신에 감응성이 있는 것은 아니고, 이는 라파마이신이 mTOR 자체의 활성을 억제한다기 보다는 mTOR의 기질 프로파일을 변경시킨다는 관찰과 관련있는 듯하다(참조 문헌 23). mTOR과 다른 세포 인자의 상호 작용에 대한 분석에 따르면 mTOR-Raptor 복합체 이외에도, mTOR의 라파마이신 비감응 활성을 나타내는 mTOR-Rictor 복합체도 존재하는 것으로 밝혀졌다(Sarbassov 등, Current Biology, 2004, 14, 1296-1302). 이러한 활성은 라파마이신과 이의 유도체에 의한 mTOR 신호 전달 변경과 키나제 기능 소실 mTOR 간의 모순점을 설명해주는 듯하다. 이러한 모순은 또한 mTOR의 촉매적 활성을 직접적으로 억제하는 치료적 잇점의 가능성을 증명한다. mTOR의 촉매성 억제제가 암 세포 증식 및 생존에 대해 보다 유효한 길항제이며, 라파마이신이 완전하게 신호 전달 경로를 파괴하지 못하는 것을 보완할 수 있는 제제와 함께 이를 병용하는 경우가 보다 유용하다는 것은 이미 보고되었었다(Choo 및 Blenis, Cancer Cell, 2006, 9, 77-79; Hay, Cancer Cell, 2005, 8, 179-183). 따라서, mTOR의 키나제 도메인에 대한 억제제가 보다 효과적인 mTOR 억제제가 될 수 있다고 제안하는 바이다.

[0008] 라파마이신 자체로 성장 억제를 유도할 수 있는 라파마이신의 성장 억제능(세포 증식 억제성(cytostasis))뿐만 아니라, 라파마이신과 이의 유도체는 시스플라틴, 캠포테신 및 독소루비신을 비롯한 다수의 화학요법 제제의 세포 독성 효능을 증가시키는 것으로 확인되었다(참조 문헌 20 참조). 또한, mTOR 억제 이후에 이온 방사선에 의해 유도된 세포 사멸 효능이 증가하는 것으로 관찰되었다(참조 문헌 24). 실험 및 임상 증거자료에 의하면 라파마이신 유사체는 이를 단독으로 사용하거나 다른 치료제와 병용하여 암을 치료하는 경우에 효능이 있는 것으로 나타났다(참조 문헌 10, 18 및 20 참조). 이러한 발견들은 mTOR 키나제의 약리학적 억제제가 고형 종양 예컨대 암종 및 육종 및 백혈병 및 림프계 악성 종양을 포함하는 다양한 형태의 암을 치료하는데 치료적 가치가 있다는 것을 시사한다. 구체적으로, mTOR 키나제의 억제제는 예를 들어 유방암, 직결장암, 폐암(소세포 폐암, 비소세포 폐암 및 기관지폐포암 포함) 및 전립선암, 및 담관, 뼈, 방광, 두경부, 신장, 간, 위장 조직, 식도, 난소, 췌장, 피부, 고환, 갑상선, 자궁, 자궁경부 및 외음부의 암, 및 백혈병(ALL 및 CML 포함), 다발성 골수종 및 임파종의 치료를 위해 치료적 가치가 있다.

[0009] 구체적으로 신장 세포 암종은 VHL 발현 손실에 의한 결과로서, 라파마이신 유도체 CCI-779에 감응성인 것으로 밝혀졌다(Thomas 등, Nature Medicine, 2006, 12, 122-127). 전골수성 백혈병(PML) 종양 억제자가 손실된 종양이 또한 mTOR 신호 전달 경로의 조절 파괴 결과로서 라파마이신에 의한 mTOR 억제에 감응성인 것으로 나타났으며(Bernadi, Nature, 2006, 442, 779-785), 이러한 질병에서 mTOR 키나제 억제제의 사용이 치료적으로 가치가 있을 것으로 보인다. PTEN 결핍 또는 PI3K 돌연변이 이외에도 이들 후자의 예들은 mTOR 억제제의 사용에 대한 표적 접근이 근본적인 유전적 프로파일에 기인하여 특히 유효할 수 있음을 입증하고 있지만, 유일한 표적으로 고려하지는 않는다.

[0010] 최근 연구들을 통해서 다른 질병에서 mTOR의 역할이 밝혀졌다(Easton&Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564). 라파마이신은 T 세포, B 세포 및 항체 생산의 항원 유도 증식을 억제하는 강력한 면역 억제제인 것이 증명되었으며(Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S), 따라서 mTOR 키나제 억제제도 유용한 면역 억제제일 것이다. mTOR의 키나제 활성 억제는 또한 재협착의 방지에 유용할 수 있는데, 즉 혈관 질병의 치료에서 스텐트의 도입에 대하여 혈관에서 정상 세포의 바람직하지 못한 증식을 제어할 것이다(Morice 등, New Engl 및 Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). 또한, 라파마이신 유사체인 에베롤리무스는 심장 동종 이식 후 관상 동맥 질환의 중증도 및 발생률을 감소시킬 수 있다(Eisen 등, New Engl 및 Journal of Medicine, 2003, 349, 847-858). 높은 mTOR 키나제 활성은 심장 비대와 관련이 있는데, 심장 비대는 심부전의 주요 위험 인자로서 임상적으로 중요하며, 심근 세포의 세포 크기가 증가한 결과이다(Tee&Blenis, Seminars in Cell 및 Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). 따라서, mTOR 키나제 억제제는

암 이외에도 다양한 질병의 치료 및 예방에서 유용할 것으로 기대된다.

[0011] 지금까지 mTOR 약리학에서는 주로, 라파마이신 또는 이의 유사체를 통하여 mTOR를 억제하는 데 초점이 맞춰져 있었다. 그러나, 상기에서 주목한 바와 같이, 키나제 도메인을 표적화하는 기전을 통해서 mTOR를 억제하는 것으로 보고된, 라파마이신 이외의 제제는 소분자 LY294002 및 천연물 워트만닌뿐이었다(참조 문헌 21).

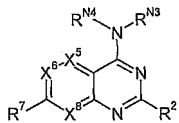
발명의 상세한 설명

[0012] **발명의 요약**

[0013] 본 발명자들은 mTOR의 ATP 경쟁적 억제제이며, 따라서 이의 작용 기전이 라파마이신과 유사하지 않은 화합물을 동정하였다.

[0014] 따라서, 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 I의 화합물, 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0015] [화학식 I]



[0016]

[0017] 상기 식에서, X⁵, X⁶ 및 X⁸ 중 하나 또는 둘은 N이고, 나머지는 CH이며;

[0018] R⁷은 할로, OR⁰¹, SR^{S1}, NR^{N1, N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1}, NR^{N7b}SO₂R^{S2a}, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 또는 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되고,

[0019] 여기서 R⁰¹ 및 R^{S1}은 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택되며; R^{N1} 및 R^{N2}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N1} 및 R^{N2}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하며;

[0020] R^{C1}은 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기 또는 NR^{N8, N9}R로부터 선택되고, 여기서 R^{N8} 및 R^{N9}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N8} 및 R^{N9}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하며;

[0021] R^{S2a}는 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택되고;

[0022] R^{N7a} 및 R^{N7b}는 H 및 C₁₋₄ 알킬 기로부터 선택되며;

[0023] R^{N3} 및 R^{N4}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0024] R²는 H, 할로, OR⁰², SR^{S2b}, NR^{N5, N6}R, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 및 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되고,

[0025] 여기서 R⁰² 및 R^{S2b}는 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택되고; R^{N5} 및 R^{N6}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 및 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N5} 및 R^{N6}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자

를 함유하는 복소환 고리를 형성하고,

[0026] 단, R^2 가 비치환된 모르폴리노이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 모르폴리노를 형성하며, R^7 이 비치환된 페닐이고, X^5 가 CH이며, X^6 은 N이 아니고 X^8 은 CH가 아니거나, 또는 X^6 은 CH가 아니고 X^8 은 N이 아니며,

[0027] R^2 가 비치환된 피페리디닐이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 피페리디닐이며, R^7 이 비치환된 페닐이고, X^5 가 CH이면, X^6 은 CH가 아니고 X^8 은 N이 아니다.

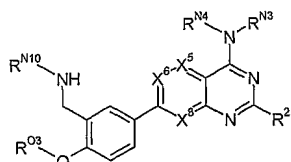
[0028] 제1 측면의 일 구체예에서, R^2 가 비치환된 모르폴리노이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 모르폴리노를 형성하며, R^7 이 비치환된 모르폴리노 또는 디-메틸아미노이고, X^6 이 CH이면, X^5 는 N이 아니고 X^8 은 CH가 아니거나, 또는 X^5 는 CH가 아니고 X^8 은 N이 아니다.

[0029] 제1 측면의 다른 구체예에서, R^2 가 비치환된 피페라지노 또는 N-포밀 피페라지노이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 모르폴리노, 비치환된 피페리디닐 또는 비치환된 옥시도티오모르폴리노를 형성하며, R^7 은 비치환된 모르폴리노 또는 벤질아미노이고, X^6 이 CH이면, X^5 는 N이 아니고 X^8 은 CH가 아니거나, X^5 는 CH가 아니고 X^8 은 N이 아니다.

[0030] 제1 측면의 다른 구체예에서, R^2 는 비치환된 모르폴리노, 비치환된 피페리디노, 비치환된 피롤리디노이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리노, 피페라지닐, 비치환된 피페리디닐 또는 비치환된 피롤리디닐을 형성하고, R^7 이 비치환된 모르폴리노, 비치환된 피페리디닐, 비치환된 피롤리디닐이고, X^5 가 CH이면, X^6 은 N이 아니고 X^8 은 CH가 아니거나, 또는 X^6 은 CH가 아니고 X^8 은 N이 아니다.

[0031] 본 발명의 제2 측면에 따르면, 하기 화학식 I(A)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0032] [화학식 I(A)]



[0033]

[0034] 상기 식에서, X^5 , X^6 및 X^8 중 하나 또는 둘은 N이고, 나머지는 CH이며;

[0035] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0036] R^2 는 H, 할로, OR^{O2} , SR^{S2b} , NR^{N5} , R^{N6} , 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기 및 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기로부터 선택되고,

[0037] 여기서 R^{O2} 및 R^{S2b} 는 H, 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기, 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기 또는 임의 치환된 C_{1-7} 알킬 기로부터 선택되며; R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-7} 알킬 기, 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기 및 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0038] R^{O3} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기로부터 선택되고;

[0039] R^{N10} 은 $C(=O)R^{C2}$, $C(=S)R^{C3}$, SO_2R^{S3} , 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기 또는 임의 치환된

C₁₋₁₀ 알킬 기로부터 선택되고, 여기서 R^{C2} 및 R^{C3}은 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기 또는 NR^{N11}R^{N12}로부터 선택되며, 이때 R^{N11} 및 R^{N12}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나 또는 R^{N11} 및 R^{N12}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

- [0040] R^{S3}은 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택된다.
- [0041] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염 및 약학적 허용담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0042] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 인간 또는 동물 신체의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염을 제공한다.
- [0043] 본 발명의 추가 측면에 따르면, mTOR의 억제를 통해 완화되는 질병의 치료를 위한 약물 제조에서의, 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0044] 본 발명의 추가 측면은 암, 면역 억제, 면역 내성, 자가면역 질환, 염증, 골손실, 장 질환, 간 섬유증, 간 괴사, 류마티스성 관절염, 제형작, 심장 동종이식 혈관병증, 건선, 베타-탈라세미아 및 눈의 병태 예컨대 안구 건조증의 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에서의, 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다. mTOR 억제제는 또한 항진균제로서도 유효할 수 있다.
- [0045] 본 발명자들은 본 발명에서 정의한 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염이 유효한 항암제임을 확인하였고, 이러한 특성은 이들의 mTOR 억제 특성에 기인한 것이라고 믿는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 mTOR에 의해 단독으로 또는 부분적으로 매개되는 의학적 병태 또는 질환을 치료하는데 유용할 것으로 예측되며, 따라서, 상기 화합물은 이러한 치료가 필요한 온혈 동물에서 mTOR 억제 효능을 생성하는데 사용할 수 있다.
- [0046] 따라서, 본 발명의 화합물은 mTOR의 억제를 특징으로 하는 암의 치료 방법을 제공하는데, 즉, 상기 화합물은 mTOR 억제에 의해서 단독으로 또는 부분적으로 매개되는 항암 효능을 생성하는데 사용할 수 있다.
- [0047] 이에 제한되지 않으나, 흑색종, 유두상 갑상선 종양, 담관 암종, 결장, 난소 및 폐암을 포함하는 수많은 인간 암에서 mTOR의 활성 돌연변이가 관찰되었기 때문에 본 발명의 이러한 화합물은 광범위한 항암 특성을 보유할 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 이러한 암에 대하여 항암 활성을 가질 것으로 예상된다. 또한 본 발명의 화합물은 백혈병, 림프계 악성 종양 및 고형 종양 예컨대 간, 신장, 방광, 전립선, 유방 및 췌장 등과 같은 조직에서의 암종 및 육종 등에 대하여 활성을 가질 것으로 예측된다. 구체적으로 본 발명의 화합물은 예를 들어, 피부, 결장, 갑상선, 폐 및 난소의 원발성 및 재발성 고형 종양의 성장을 이롭게 지연시킬 것으로 예측된다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염은 mTOR과 관련된 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 예를 들어 피부, 결장, 갑상선, 폐 및 난소의 일정 종양을 포함하는, 성장 및 확산이 mTOR에 상당히 의존적인 종양의 성장을 억제할 것으로 기대된다.
- [0048] 따라서, 본 발명의 이러한 측면에 따르면, 약물로서 사용하기 위한 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염을 제공한다.
- [0049] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 mTOR 억제 효능을 생성하는데 사용하기 위한 약물에 제조에서, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0050] 본 발명의 이 측면에 따르면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 항암 효능을 생성하는데 사용하기 위한 약물에 제조에서, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0051] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 흑색종, 유두상 갑상선 종양, 담관 종양, 결장암, 난소암, 폐암, 백혈병, 림프계 악성 종양, 간, 신장, 방광, 전립선, 유방 및 췌장의 암종 및 육종, 피부, 결장, 갑상선, 폐 및 난소의 원발성 및 재발성 고형 종양의 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에서 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.

- [0052] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 mTOR 억제 효능을 생성하기 위한, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0053] 본 발명의 이 측면에 따르면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 항암 효능을 생성하기 위한, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0054] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 흑색종, 유두상 갑상선 종양, 담관 종양, 결장암, 난소암, 폐암, 백혈병, 림프계 악성 종양, 간, 신장, 방광, 전립선, 유방 및 췌장의 암종 및 육종, 피부, 결장, 갑상선, 폐 및 난소의 원발성 및 재발성 고형 종양을 치료하기 위한, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0055] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 mTOR 억제 효능을 생성하는 치료가 필요한 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 mTOR 억제 효능을 생성하는 방법을 제공한다.
- [0056] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 항암 효능을 생성하는 치료가 필요한 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 인간을 비롯한 온혈 동물에서 항암 효능을 생성하는 방법을 제공한다.
- [0057] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 인간을 비롯한 온혈 동물에서, 흑색종, 유두상 갑상선 종양, 담관 종양, 결장암, 난소암, 폐암, 백혈병, 림프계 악성 종양, 간, 신장, 방광, 전립선, 유방 및 췌장의 암종 및 육종, 피부, 결장, 갑상선, 폐 및 난소의 원발성 및 재발성 고형 종양의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 상기 치료에 필요한 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0058] 본 발명의 추가 측면에서, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 mTOR 억제 효능을 생성하는데 사용하기 위한, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염과 약학적 허용 희석제 또는 담체를 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0059] 본 발명의 추가 측면에서, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 항암 효능을 생성하는데 사용하기 위한, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염과 약학적 허용 희석제 또는 담체를 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0060] 본 발명의 추가 측면에서, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 흑색종, 유두상 갑상선 종양, 담관 종양, 결장암, 난소암, 폐암, 백혈병, 림프계 악성 종양, 간, 신장, 방광, 전립선, 유방 및 췌장의 암종 및 육종, 피부, 결장, 갑상선, 폐 및 난소의 원발성 및 재발성 고형 종양을 치료하는데 사용하기 위한, 본 발명에서 정의한 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염과 약학적 허용 희석제 또는 담체를 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0061] 본 발명의 또 다른 측면은 이온 방사선 또는 화학요법 제제를 이용한 치료를 위해 종양 세포에 대한 효능을 증가시키기 위한, 또는 암 치료요법에서 보조제로 사용하기 위한 약물의 제조에서의, 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 용도를 제공한다.
- [0062] 본 발명의 다른 추가 측면은 치료가 필요한 피험체에게 화학식 I 또는 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염, 바람직하게는 약학 조성물 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 mTOR의 억제를 통해 완화된 질병의 치료, 및 바람직하게는 약학 조성물 형태로, 제1 또는 제2 측면에서 정의한 화합물의 치료적 유효량을 이온 방사선 또는 화학 요법 제제와 동시에 또는 순차적으로 병용하여 치료가 필요한 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 제공한다.
- [0063] **정의**
- [0064] 용어 "방향족 고리"는 본 발명에서 환형 방향족 구조를 일컫는 통상의 의미로 사용되는데, 즉, π -전자 오비탈이 다른 위치로 옮겨간 구조를 갖는다.
- [0065] 3~8개의 고리 원자를 갖는 질소 함유 복소환 고리: 본 발명에서 사용되는 용어 "3~8개의 고리 원자를 갖는 질소 함유 복소환 고리"는 하나 이상의 질소 고리 원자를 함유하는 3~8원 복소환 고리를 의미한다. 본 발명에서 사용되는 용어 "이들이 결합한 질소 원자아 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하다"는 하나 이상의 질소 고리 원자를 함유하는 3~8원 복소환 고리를 의미한다. 이러한 기의 예로는 다음의 것들을 포함

하지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

- [0066] N_1 : 아지리딘(C_3), 아제티딘(C_4), 피롤리딘(테트라히드로피롤)(C_5), 피롤린(예컨대, 3-피롤린, 2,5-디히드로피롤)(C_5), 2H-피롤 또는 3H-피롤(이소피롤, 이소아졸)(C_5), 피페리딘(C_6), 디히드로피리딘(C_6), 테트라히드로피리딘(C_6), 아제핀(C_7);
- [0067] N_2 : 이미다졸리딘(C_5), 피라졸리딘(디아졸리딘)(C_5), 이미다졸린(C_5), 피라졸린(디히드로피라졸)(C_5), 피페라진(C_6);
- [0068] N_1O_1 : 테트라히드로옥사졸(C_5), 디히드로옥사졸(C_5), 테트라히드로이소옥사졸(C_5), 디히드로이소옥사졸(C_5), 모르폴린(C_6), 테트라히드로옥사진(C_6), 디히드로옥사진(C_6), 옥사진(C_6);
- [0069] N_1S_1 : 티아졸린(C_5), 티아졸리딘(C_5), 티오모르폴린(C_6);
- [0070] N_2O_1 : 옥사디아진(C_6);
- [0071] $N_1O_1S_1$: 옥사티아진(C_6).
- [0072] 알킬: 본 발명에서 사용하는 용어 "알킬"은 지방족이거나 지환족이거나, 그리고 포화되거나 불포화(예컨대, 부분 불포화, 완전 불포화)된, (달리 특정하지 않으면) 탄소 원자수가 1 내지 20개인 탄화수소 화합물의 탄소 원자에서 수소 원자를 제거하여 얻어지는 1가 부분에 속하는 것이다. 따라서, 용어 "알킬"은 이하에서 기술하는 바와 같이, 서브 클래스 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐 등을 포함한다.
- [0073] 알킬 기와 관련되어서, 접두사(예컨대, C_{1-4} , C_{1-7} , C_{1-20} , C_{2-7} , C_{3-7} 등)는 탄소 원자의 수를 표시하거나, 탄소 원자 수의 범위를 표시하는 것이다. 예를 들어, 본 발명에서 사용하는 용어 " C_{1-4} 알킬"은 탄소 원자수가 1 내지 4개인 알킬기이다. 알킬 기의 예로는 C_{1-4} 알킬("저급 알킬"), C_{1-7} 알킬, 및 C_{1-20} 알킬 등을 포함한다. 주목할 것은, 제1 접두사는 다른 제한에 따라서도 다양할 수 있는데; 예를 들어, 불포화 알킬 기의 경우, 제1 접두사는 2 이상이어야 하고; 환형 알킬 기의 경우, 제1 접두사는 3 이상이어야 하는 것 등이다.
- [0074] (비치환) 포화 알킬 기의 예로는 다음의 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 메틸(C_1), 에틸(C_2), 프로필(C_3), 부틸(C_4), 펜틸(C_5), 헥실(C_6), 헵틸(C_7), 옥틸(C_8), 노닐(C_9), 데실(C_{10}), 운데실(C_{11}), 도데실(C_{12}), 트리데실(C_{13}), 테트라데실(C_{14}), 펜타데실(C_{15}) 및 에이코데실(C_{20}).
- [0075] (비치환) 포화 선형 알킬 기의 예로는 다음의 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), n-부틸(C_4), n-펜틸(아밀)(C_5), n-헥실(C_6) 및 n-헵틸(C_7).
- [0076] (비치환) 포화 분지형 알킬 기의 예로는 다음의 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 이소-프로필(C_3), 이소-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), 이소-펜틸(C_5) 및 네오-펜틸(C_5).
- [0077] 알케닐: 본 발명에서 사용하는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 기에 속하는 것을 의미한다. 알케닐 기의 예로는 C_{2-4} 알케닐, C_{2-7} 알케닐, C_{2-20} 알케닐 등이 포함된다.
- [0078] (비치환) 불포화 알케닐 기의 예로는 다음의 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 에테닐(비닐, $-CH=CH_2$), 1-프로페닐($-CH=CH-CH_3$), 2-프로페닐(알릴, $-CH=CH=CH_2$), 이소프로페닐(1-메틸비닐, $-C(CH_3)=CH_2$), 부테닐(C_4), 펜테닐(C_5) 및 헥세닐(C_6).
- [0079] 알킬닐: 본 발명에서 사용하는 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 기에 속하는 것들이다. 알킬닐 기의 예로는 C_{2-4} 알킬닐, C_{2-7} 알킬닐, C_{2-20} 알킬닐 등이 포함된다.
- [0080] (비치환) 불포화 알킬닐 기의 예로는 다음의 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 에티닐(ethynyl 또는 ethynyl)($-C\equiv CH$) 및 2-프로피닐(프로파르길, $-CH_2-C\equiv CH$).
- [0081] 시클로알킬: 본 발명에서 사용하는 용어 "시클로알킬"은 또한 시클릴 기인 알킬 기에 속하는 것으로; 즉, 탄소 환 화합물의 탄소환 고리 중의 지환족 고리 원자에서 수소 원자를 제거하여 얻어지는 1가 부분이며, 여기서 상

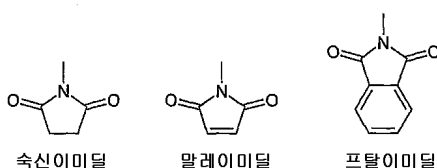
기 탄소환은 포화되거나 불포화(예컨대, 부분 불포화, 완전 불포화)될 수 있으며, 상기 부분은 3 내지 20 개의 고리 원자를 포함하고, (달리 특정하지 않으면) 탄소 원자 수가 3 내지 20개이다. 따라서, 상기 용어 "시클로알킬"은 시클로알케닐 및 시클로알킬닐 등의 서브 클래스를 포함한다. 바람직하게, 각 고리는 고리 원자가 3 내지 7개이다. 시클로알킬 기의 예로는 C₃₋₂₀ 시클로알킬, C₃₋₁₅ 시클로알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알킬 등이 포함된다.

- [0082] 시클로알킬 기의 예로는 다음의 것들로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [0083] 포화 단환족 탄화수소 화합물: 시클로프로판(C₃), 시클로부탄(C₄), 시클로펜탄(C₅), 시클로헥산(C₆), 시클로헵탄(C₇), 메틸시클로프로판(C₄), 디메틸시클로프로판(C₅), 메틸시클로부탄(C₅), 디메틸시클로부탄(C₆), 메틸시클로펜탄(C₆), 디메틸시클로펜탄(C₇), 메틸시클로헥산(C₇), 디메틸시클로헥산(C₈), 멘탄(C₁₀);
- [0084] 불포화 단환족 탄화수소 화합물: 시클로프로펜(C₃), 시클로부텐(C₄), 시클로펜텐(C₅), 시클로헥센(C₆), 메틸시클로프로펜(C₄), 디메틸시클로프로펜(C₅), 메틸시클로부텐(C₅), 디메틸시클로부텐(C₆), 메틸시클로펜텐(C₆), 디메틸시클로펜텐(C₇), 메틸시클로헥센(C₇), 디메틸시클로헥센(C₈);
- [0085] 포화 다환족 탄화수소 화합물: 투잔(C₁₀), 카란(C₁₀), 피난(C₁₀), 보르난(C₁₀), 노르카란(C₇), 노르피난(C₇), 노르보난(C₇), 아다만탄(C₁₀), 데칼린(데카히드로나프탈렌)(C₁₀);
- [0086] 불포화 다환족 탄화수소 화합물: 캄펜(C₁₀), 리모넨(C₁₀), 피넨(C₁₀);
- [0087] 방향족 고리를 갖는 다환족 탄화수소 화합물: 인텐(C₉), 인단(예컨대, 2,3-디히드로-1H-인텐)(C₉), 테트라린(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌)(C₁₀), 아세나프텐(C₁₂), 플루오렌(C₁₃), 페날렌(C₁₃), 아세펜안트렌(C₁₅), 아세안트렌(C₁₆), 콜란트렌(C₂₀).
- [0088] 헤테로시클릴: 본 발명에서 사용하는 용어 "헤테로시클릴"은 복소환 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻은 1가 부분에 속하는 것들로, 상기 부분은 (달리 특정하지 않으면) 고리 원자가 3 내지 20개이며, 이 중 1 내지 10개는 고리 이종원자이다. 바람직하게, 각 고리는 고리 원자가 3 내지 7개이고, 이 중 1 내지 4개는 고리 이종원자이다.
- [0089] 본 명세서에서, 접두사(예컨대, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, 등)는 탄소 원자 또는 이종원자이건 상관없이, 고리 원자의 수를 표시하거나, 고리 원자의 수 범위를 표시한다. 예를 들어, 본 발명에서 사용하는 용어 "C₅₋₆ 헤테로시클릴"은 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴 기이다. 헤테로시클릴 기의 예로는 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 헤테로시클릴, C₃₋₁₅ 헤테로시클릴, C₅₋₁₅ 헤테로시클릴, C₃₋₁₂ 헤테로시클릴, C₅₋₁₂ 헤테로시클릴, C₃₋₁₀ 헤테로시클릴, C₅₋₁₀ 헤테로시클릴, C₃₋₇ 헤테로시클릴, C₅₋₇ 헤테로시클릴, 및 C₅₋₆ 헤테로시클릴 등을 포함한다.
- [0090] 단환족 헤테로시클릴 기의 예로는 이에 제한되는 것은 아니며, 다음의 것들로부터 유도된 것들을 포함한다:
- [0091] N₁: 아지리딘(C₃), 아제티딘(C₄), 피롤리딘(테트라히드로피롤)(C₅), 피롤린(예컨대, 3-피롤린, 2,5-디히드로피롤)(C₅), 2H-피롤 또는 3H-피롤(이소피롤, 이소아줄)(C₅), 피페리딘(C₆), 디히드로피리딘(C₆), 테트라히드로피리딘(C₆), 아제핀(C₇);
- [0092] O₁: 옥시란(C₃), 옥세탄(C₄), 옥솔란(테트라히드로푸란)(C₅), 옥솔(디히드로푸란)(C₅), 옥산(테트라히드로피란)(C₆), 디히드로피란(C₆), 피란(C₆), 옥세핀(C₇);
- [0093] S₁: 티이란(C₃), 티에탄(C₄), 티올란(테트라히드로티오펜)(C₅), 티안(테트라히드로티오피란)(C₆), 티에판(C₇);
- [0094] O₂: 디옥솔란(C₅), 디옥산(C₆) 및 디옥세판(C₇);
- [0095] O₃: 트리옥산(C₆);
- [0096] N₂: 이미다졸리딘(C₅), 피라졸리딘(디아졸리딘)(C₅), 이미다졸린(C₅), 피라졸린(디히드로피라졸)(C₅), 피페라진

(C₆);

- [0097] N₁O₁: 테트라히드로옥사졸(C₅), 디히드로옥사졸(C₅), 테트라히드로이소옥사졸(C₅), 디히드로이소옥사졸(C₅), 모르폴린(C₆), 테트라히드로옥사진(C₆), 디히드로옥사진(C₆), 옥사진(C₆);
- [0098] N₁S₁: 티아졸린(C₅), 티아졸리딘(C₅), 티오모르폴린(C₆);
- [0099] N₂O₁: 옥사디아진(C₆);
- [0100] O₁S₁: 옥사티올(C₅) 및 옥사티안(티옥산)(C₆); 및
- [0101] N₁O₁S₁: 옥사티아진(C₆).
- [0102] 치환 (비방향족) 단환족 헤테로시클릴 기는 환형 당류로부터 유도된 것들을 포함하는데, 예를 들어, 푸라노스(C₅), 예컨대 아라비노푸라노스, 일소프로노스, 리보푸라노스, 및 자일로푸라노스, 및 피라노스(C₆), 예컨대 알로피라노스, 알트로피라노스, 글루코피라노스, 만노피라노스, 갈로피라노스, 이도피라노스, 갈락토피라노스, 및 탈로피라노스 등이다.
- [0103] 스피로-C₃₋₇ 시클로알킬 또는 헤테로시클릴: 본 발명에서 사용하는 용어 "스피로 C₃₋₇ 시클로알킬 또는 헤테로시클릴"은 두 고리에 공통인 단일 원자에 의하여 다른 고리에 연결된 C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₃₋₇ 헤테로시클릴 고리를 의미한다.
- [0104] C₅₋₂₀ 아릴: 본 발명에서 사용하는 용어 "C₅₋₂₀ 아릴"은 C₅₋₂₀ 방향족 화합물의 방향족 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어지는 1가 부분에 속하는 것들이며, 상기 화합물은 하나의 고리, 또는 2 이상의 고리(예를 들어, 융합된 고리)를 가지며, 고리 원자가 5 내지 20개인데, 여기서 상기 고리(들) 중 하나 이상은 방향족 고리이다. 바람직하게, 각 고리는 고리 원자가 5 내지 7개이다.
- [0105] 상기 고리 원자는 "카르보아릴 기"에서 처럼 모두 탄소 원자일 수 있는데, 이 경우 상기 기는 편하게 "C₅₋₂₀ 카르보아릴"기라고 한다.
- [0106] 고리 이중원자를 갖지 않는 C₅₋₂₀ 아릴 기(즉, C₅₋₂₀ 카르보아릴 기)의 예로는 이에 제한되는 것은 아니며, 하기의 것들로부터 유도된 것들을 포함한다: 벤젠(즉, 페닐)(C₆), 나프탈렌(C₁₀), 안트라센(C₁₄), 펜안트렌(C₁₄) 및 피렌(C₁₆).
- [0107] 다르게는, 상기 고리 원자는 하나 이상의 이중원자를 포함할 수 있는데, 상기 이중원자는 "헤테로아릴 기"에서 처럼, 산소, 질소, 및 황을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이 경우, 상기 기는 편하게 "C₅₋₂₀ 헤테로아릴" 기라고할 수 있으며, 여기서 "C₅₋₂₀"는 탄소 원자 또는 이중원자건 상관없이 고리 원자를 표시한다. 바람직하게, 각 고리는 고리 원자가 5 내지 7개이며, 이중 0 내지 4개는 고리 이중원자이다.
- [0108] C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기의 예로는 푸란(옥솔), 티오펜(티올), 피롤(아졸), 이미다졸(1,3-디아졸), 피라졸(1,2-디아졸), 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 테트라아졸 및 옥사트리아졸로부터 유도된 C₅ 헤테로아릴 기; 및 이소옥사진, 피리딘(아진), 피리다진(1,2-디아진), 피리미딘(1,3-디아진; 예컨대, 시토신, 티민, 우라실), 피라진(1,4-디아진) 및 트리아진으로부터 유도된 C₆ 헤테로아릴 기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 이중 고리 원자를 통해 결합될 수도 있다.
- [0109] 융합 고리를 포함하는 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기의 예로는 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 인돌, 이소인돌로부터 유도된 C₉ 헤테로아릴 기; 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조디아진, 피리도피리딘으로부터 유도된 C₁₀ 헤테로아릴 기; 아크리딘 및 크산텐으로부터 유도된 C₁₄ 헤테로아릴 기 등을 포함하는데, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0110] 상기 알킬, 헤테로시클릴, 및 아릴 기는 단독으로건 또는 다른 치환기의 일부이건 상관없이, 그들 자체 및 하기에 기술한 추가 치환기로부터 선택된 하나 이상의 기로 그 자체도 임의 치환될 수 있다:
- [0111] 할로: -F, -Cl, -Br, 및 -I.

- [0112] 히드록시: -OH.
- [0113] 에테르: -OR, 여기서 R은 에테르 치환기, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬 기(C₁₋₇ 알콕시 기라고도 함), C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기(C₃₋₂₀ 헤테로시클릴옥시 기라고도 함), 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기(C₅₋₂₀ 아릴옥시 기라고도 함)이며, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬 기이다.
- [0114] 니트로: -NO₂.
- [0115] 시아노(니트릴, 카르보니트릴): -CN.
- [0116] 아실(케토): -C(=O)R, 여기서 R은 아실 치환기, 예를 들어, H, C₁₋₇ 알킬 기(C₁₋₇ 알킬아실 또는 C₁₋₇ 알칸오일이라고도 함), C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기(C₃₋₂₀ 헤테로시클릴아실이라고도 함), 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기(C₅₋₂₀ 아릴아실이라고도 함)이며, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬 기이다. 아실 기의 예로는 -C(=O)CH₃(아세틸), -C(=O)CH₂CH₃(프로피오닐), -C(=O)C(CH₃)₃(부티릴) 및 -C(=O)Ph(벤조일, 페논) 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0117] 카르복시(카르복시산): -COOH.
- [0118] 에스테르(카르복실레이트, 카르복실산 에스테르, 옥시카르보닐): -C(=O)OR, 여기서 R은 에스테르 치환기, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬 기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기이며, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬 기이다. 에스테르 기의 예로는 -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 및 -C(=O)OPh 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0119] 아마이드(카바모일, 카바밀, 아미노카르보닐, 카르복사미드): -C(=O)NR¹R², 여기서 R¹ 및 R²은 독립적으로, 아마이드 기에 대하여 정의된 바와 같은, 아마이드 치환기이다. 아마이드 기의 예로는 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, 및 -C(=O)N(CH₂CH₃)₂ 등을 비롯하여, 상기 R¹과 R²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 예컨대 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 티오모르폴리노카르보닐 및 피페라지닐카르보닐과 같은 복소환 구조를 형성하는 아마이드 기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0120] 아미노: -NR¹R², 여기서 R¹ 및 R²는 독립적으로 아미노 치환기, 예를 들어 H, C₁₋₇ 알킬 기(C₁₋₇ 알킬아미노 또는 디-C₁₋₇ 알킬아미노라고도 함), C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기이며, 바람직하게 H 또는 C₁₋₇ 알킬 기이고, 또는 "환형(cyclic)" 아미노 기인 경우, R¹ 및 R²는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 고리 원자가 4~8개인 복소환을 형성한다. 아미노 기의 예로는 -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, 및 -NHPh 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 환형 아미노 기의 예로는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 퍼히드로디아제피닐, 모르폴리노, 및 티오모르폴리노 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 환형 아미노 기는 그들의 고리 상에서 본 발명에서 정의한 임의의 치환기, 예를 들어 카르복시, 카르복실레이트 및 아마이드 등으로 치환될 수 있다.
- [0121] 아실아미도(아실아미노): -NR¹C(=O)R², 여기서 R¹는 아마이드 치환기, 예를 들어, 수소, C₁₋₇ 알킬 기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기이며, 바람직하게 H 또는 C₁₋₇ 알킬 기, 가장 바람직하게는 H이고, R²는 아실 치환기, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬 기, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기, 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기이고, 바람직하게는 C₁₋₇ 알킬 기이다. 아실아미도 기의 예로는 -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃, 및 -NHC(=O)Ph 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. R¹ 및 R²는 함께 환형 구조를 형성할 수도 있는데, 예컨대 하기의 숙신이미딜, 말레이미딜, 및 프탈이미딜 등과 같은 구조이다:



[0122]

[0123] 우레이도: $-N(R^1)CONR^2R^3$, 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로, 아미노 기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기이고, R^1 은 우레이도 치환기, 예를 들어, 수소 C_{1-7} 알킬 기, C_{3-20} 헤테로시클릴 기, 또는 C_{5-20} 아릴 기이고, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-7} 알킬 기이다. 우레이도 기의 예로는 $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHEt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHEt$, $-NMeCONMe_2$, $-NMeCONEt_2$ 및 $-NHC(=O)NPh$ 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0124] 아실옥시(리버스 에스테르): $-OC(=O)R$, 여기서 R 은 아실옥시 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬 기, C_{3-20} 헤테로시클릴 기, 또는 C_{5-20} 아릴 기이고, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 기이다. 아실옥시 기의 예로는 $-OC(=O)CH_3$ (아세트산), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, $-OC(=O)C_6H_4F$, 및 $-OC(=O)CH_2Ph$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0125] 티올 : $-SH$.

[0126] 티오에테르(설퍼드): $-SR$, 여기서 R 은 티오에테르 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬 기(C_{1-7} 알킬티오 기라고도 함), C_{3-20} 헤테로시클릴 기, 또는 C_{5-20} 아릴 기이고, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 기이다. C_{1-7} 알킬티오 기의 예로는 $-SCH_3$ 및 $-SCH_2CH_3$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0127] 설펍시드(설퍼닐): $-S(=O)R$, 여기서 R 은 설펍시드 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 기, C_{3-20} 헤테로시클릴 기, 또는 C_{5-20} 아릴 기이고, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 기이다. 설펍시드 기의 예로는 $-S(=O)CH_3$ 및 $-S(=O)CH_2CH_3$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0128] 설펍닐(설펍): $-S(=O)_2R$, 여기서 R 은 설펍 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 기, C_{3-20} 헤테로시클릴 기, 또는 C_{5-20} 아릴 기이고, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 기이다. 설펍 기의 예로는 $-S(=O)_2CH_3$ (메탄설펍닐, 메실), $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, 및 4-메틸페닐설펍닐(토실) 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

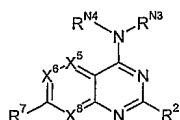
[0129] 티오아미도(티오카바밀): $-C(=S)NR^1R^2$, 여기서 R^1 및 R^2 은 독립적으로, 아미노 기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기이다. 아미도 기의 예로는 $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, 및 $-C(=S)NHCH_2CH_3$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0130] 설펍아미노: $-NR^1S(=O)_2R$, 여기서 R^1 은 아미노기에 대하여 정의한 바와 같은 아미노 치환기이고 R 은 설펍아미노 치환기, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 기, C_{3-20} 헤테로시클릴 기, 또는 C_{5-20} 아릴 기이고, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 기이다. 설펍아미노 기의 예로는 $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2Ph$ 및 $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0131] 상기 언급한 바와 같이, 상기에 열거한 치환 기를 형성하는 기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬, C_{3-20} 헤테로시클릴 및 C_{5-20} 아릴 기 등은 그들 자신도 치환될 수 있다. 따라서, 상기 정의들은 치환되는 치환기들도 포괄한다.

[0132] 따라서, 본 발명의 추가 측면은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0133] [화학식 I]



[0134]

[0135] 상기 식에서, X^5 , X^6 및 X^8 중 하나 또는 둘은 N이고, 나머지는 CH이며;

[0136] R^7 은 할로, OR^{01} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 이거나 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20}

헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇알킬, C₂₋₇알케닐, C₂₋₇알키닐, C₃₋₇시클로알킬, C₃₋₇시클로알케닐, C₃₋₂₀헥테로시클릴, C₅₋₂₀아릴, C₅₋₂₀헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로 부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헥테로아릴 기, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로 부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기이고,

[0137] 여기서 R⁰¹ 및 R^{S1}은 H, C₅₋₂₀ 아릴 기, C₅₋₂₀ 헥테로아릴 기 또는 C₁₋₇ 알킬 기이고, 이때 각각의 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 헥테로아릴 또는 C₅₋₂₀ 아릴은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로 부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0138] R^{N1} 및 R^{N2}는 독립적으로 H, C₁₋₇ 알킬 기, C₅₋₂₀ 헥테로아릴 기, C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N1} 및 R^{N2}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₁₋₇알킬, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, C₅₋₂₀ 아릴 또는 복소환은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0139] R^{C1}은 H, C₅₋₂₀ 아릴 기, C₅₋₂₀ 헥테로아릴 기, C₁₋₇ 알킬 기 또는 NR^{N8, N9}R^{N8, N9}이고, 여기서 R^{N8} 및 R^{N9}는 독립적으로 H, C₁₋₇ 알킬 기, C₅₋₂₀ 헥테로아릴 기, C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N8} 및 R^{N9}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고, 이때 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, C₅₋₂₀ 아릴 또는 복소환 고리는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헥테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헥테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0140] R^{S2a} 는 H, C_{5-20} 아릴 기, C_{5-20} 헤테로아릴 기, 또는 C_{1-7} 알킬 기이고, 여기서 각각의 C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 헤테로아릴 또는 C_{5-20} 아릴은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0141] R^{N7a} 및 R^{N7b} 는 H 또는 C_{1-4} 알킬 기이고;

[0142] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되는, 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성을 형성하고;

[0143] R^2 는 H, 할로, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5, N6}$ 이거나, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기이고,

[0144] 여기서, R^{O2} 및 R^{S2b} 는 H, C_{5-20} 아릴 기, C_{5-20} 헤테로아릴 기 또는 C_{1-7} 알킬 기이고, 이때 각각의 C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 헤테로아릴 또는 C_{5-20} 아릴은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

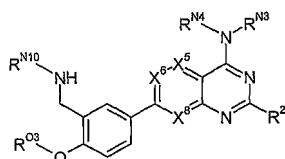
[0145] R^{N5} 및 R^{N6} 은 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬 기, C_{5-20} 헤테로아릴 기, C_{5-20} 아릴 기이거나, 또는 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고, 이때 각각의 C_{1-7} 알킬, C_{5-20} 헤테로아릴, C_{5-20} 아릴 또는 복소환 고리는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아마이드, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아마이드, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며,

[0146] 단, R^2 가 비치환된 모르폴리노이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 모르폴리노를 형성하며, R^7 은 비치환된 페닐이고, X^5 는 CH이면, X^6 은 N이 아니고 X^8 은 CH가 아니거나, 또는 X^6 은 CH가 아니고 X^8 은 N이 아니며,

[0147] R^2 가 비치환된 피페리디닐이고, R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환된 피페리디닐을 형성하고, R^7 은 비치환된 페닐이며, X^5 는 CH이면, X^6 은 CH가 아니고, X^8 은 N이 아니다.

[0148] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 하기 화학식 I(A)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0149] [화학식 I(A)]



[0150]

[0151] 상기 식에서, X^5 , X^6 및 X^8 중 하나 또는 둘은 N이고, 나머지는 CH이며;

[0152] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아마이드, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아마이드, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된, 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0153] R^2 는 H, 할로, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5, N6}$ 이거나, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아마이드, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아마이드, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설폭시드, 설포닐, 티오아미도 및 설포아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알케닐, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 에테르, 아실,

에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기이고,

[0154] 여기서, R^{O2} 및 R^{S2b}는 H, C₅₋₂₀ 아릴 기, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 C₁₋₇ 알킬 기이고, 이때 각각의 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 또는 C₅₋₂₀ 아릴은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되며;

[0155] R^{N5} 및 R^{N6}은 독립적으로 H, C₁₋₇ 알킬 기, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, C₅₋₂₀ 아릴 기이거나, 또는 R^{N5} 및 R^{N6}은 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, C₅₋₂₀ 아릴 또는 복소환 고리는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고;

[0156] R^{O3}은 수소 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬 기이고;

[0157] R^{N10}은 C(=O)R^{C2}, C(=S)R^{C3}, SO₂R^{S3}이거나, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펝시드, 설펝닐, 티오아미도 및 설펝아미도(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알

킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 또는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₁₋₁₀ 알킬 기이고,

[0158] 여기서, R^{C2} 및 R^{C3}은 H, C₅₋₂₀ 아릴 기, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, C₁₋₇ 알킬 기 또는 NR^{N11}R^{N12}이고, 이때 R^{N11} 및 R^{N12}는 독립적으로 H, C₁₋₇ 알킬 기, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, C₅₋₂₀ 아릴 기이거나, 또는 R^{N11} 및 R^{N12}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, C₅₋₂₀ 아릴 또는 복소환 고리는 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되고, R^{S3}은 H, C₅₋₂₀ 아릴 기, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 C₁₋₇ 알킬 기이고, 여기서 각각의 C₁₋₇ 알킬, C₅₋₂₀ 헤테로아릴 또는 C₅₋₂₀ 아릴은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 및 티올, 또는 C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노(이들 각각은 할로, 히드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 티올, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알케닐, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 아릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 에테르, 아실, 에스테르, 아미도, 아미노, 아실아미도, 우레이도, 아실옥시, 티오에테르, 설펑시드, 설펑닐, 티오아미도 및 설펑아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된다.

[0159] 추가 바람직한 예

[0160] 이하 바람직한 예들은 적용가능한 본 발명의 각 측면들에 적용할 수 있다. 각 기에 대한 바람직한 예들은 적절하게, 다른 기들 중 임의의 것 또는 전부와 조합할 수 있다.

[0161] X⁵, X⁶, 및 X⁸

[0162] X⁵, X⁶ 및 X⁸ 중 하나만이 N인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, X⁵ 및 X⁸ 중 하나가 N이고, 가장 바람직하게는 X⁸이 N이다.

[0163] R⁷

[0164] R⁷은 바람직하게 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, OR^{O1}, SR^{S1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1} 및 NR^{N7b}SO₂R^{S2a}로부터 선택되며, 여기서 R^{O1}, R^{S1}, R^{N1}, R^{N2}, R^{N7a}, R^{N7b}, R^{C1} 및 R^{S2a}는 상기에서 정의한 바와 같다. 더욱 바람직하게, R⁷은 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, OR^{O1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(O)R^{C1} 및 NR^{N7b}SO₂R^{S2a}로부터 선택되는 것이 바람직하다.

- [0165] R^7 이 C_{5-20} 아릴 기이면, C_{5-10} 아릴인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 C_{5-6} 아릴 기이다. 가장 바람직하게, R^7 은 임의 치환된 페닐 기이며, 여기서 임의 치환기는 바람직하게 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된다.
- [0166] 일 구체예에서, R^7 은 임의 치환된 C_{5-10} 아릴 기이고, 여기서 임의 치환기는 시아노, 할로, 히드록실, 및 C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시(이때, 알킬 기는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알콕시, 아미노 및 C_{5-6} 아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R^7 은 임의 치환된 C_{5-6} 아릴 기이고, 이때 임의 치환기는 시아노, 할로, 히드록실, 및 C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시(여기서, 알킬 기는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알콕시, 아미노 및 C_{5-6} 아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 추가 구체예에서, R^7 은 티오펜일 기, 또는 클로로, 히드록실, 메틸, 메톡시, 에톡시, i-프로폭시, 벤질옥시 및 히드록시메틸로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기이다. 추가 구체예에서, R^7 은 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-히드록시메틸-4-메톡시-페닐, 3,5-디메톡시-4-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 3-히드록시페닐 또는 3-히드록시메틸페닐 기이다. 또 다른 구체예에서, R^7 은 실시예 1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1bb, 1bc, 1bd, 1be, 1bf, 1bg, 1bh, 1bi, 1bj 또는 1br 중 임의 실시예에서 정의한 바와 같은 아릴 기이다.
- [0167] R^7 이 OR^{01} 이면, 바람직하게 R^{01} 은 치환될 수 있는 C_{1-7} 알킬 기이다.
- [0168] R^7 이 $NR^{N1}R^{N2}$ 이면, 바람직하게 R^{N2} 는 H 및 C_{1-4} 알킬(e.g. 메틸)로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 H이다. R^{N1} 이 C_{1-7} 알킬이면, C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택하는 것이 바람직하다. R^{N1} 이 C_{5-20} 아릴이면, C_{5-10} 아릴로부터 선택하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 C_{5-6} 아릴(e.g. 페닐, 피롤릴, 피리딜, 푸라닐, 티오펜일, 피라지닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴)로부터 선택한다. 특히 바람직한 기로는 페닐, 피리딜, 피롤릴 및 티오펜일이 포함된다. 상기 언급한 기는 임의 치환되고, 일부 구체예에서는 바람직하게 치환된다. 치환기는 C_{1-7} 알킬, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 아릴, 카르복시, 에스테르, 히드록시, 아릴옥시, 시아노, 할로, 니트로 및 아미노를 포함할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0169] R^7 이 $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 이면, R^{N7a} 는 바람직하게 H이다. R^{C1} 은 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기(e.g. 페닐, 이마다졸릴, 퀴놀살리닐), C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{1-7} 알킬(e.g. 프로페닐, 메틸(티오펜일로 치환됨)) 또는 $NR^{N8}R^{N9}$ 일 수 있다. R^{N8} 은 바람직하게 수소이고, R^{N9} 는 바람직하게 C_{1-7} 알킬(e.g. 에틸)이다.
- [0170] R^7 이 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 이면, R^{N7b} 는 바람직하게 H이다. R^{S2a} 는 바람직하게 C_{1-7} 알킬(e.g. 메틸)이다.
- [0171] R^{N10}
- [0172] R^{N10} 은 바람직하게 $C(=S)R^{C3}$, 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬 기로부터 선택되고, 여기서 R^{C3} 은 상기 정의한 바와 같다.
- [0173] R^{N10} 이 $C(=S)R^{C3}$ 이면, 바람직하게 R^{C3} 은 $NR^{N11}R^{N12}$ 이고, 여기서 R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성한다.
- [0174] R^{N10} 이 C_{5-20} 헤테로아릴 기이면, 바람직하게 C_{5-10} 헤테로아릴 기이고, 보다 바람직하게는 C_{5-6} 헤테로아릴 기이다. 가장 바람직하게는 임의 치환된 피라졸 기이고, 여기서, 임의 치환기는 바람직하게 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된다.
- [0175] R^{N10} 이 C_{5-20} 아릴 기이면, C_{5-10} 아릴인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 C_{5-6} 아릴 기이다. 가장 바람직하게는

임의 치환된 페닐 기이고, 여기서 임의 치환기는 바람직하게 할로, 히드록실, C₁₋₇ 알킬 및 C₁₋₇ 알콕시로부터 선택된다.

[0176] R^{N10}이 C₁₋₁₀ 알킬 기이면, C₁₋₁₀ 알킬 기가 바람직하고, 보다 바람직하게는 C₁₋₁₀ 알킬 기이다. 가장 바람직하게는 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬 기이고, 여기서 임의 치환기는 바람직하게 할로, 히드록실, C₁₋₇ 알킬, 에테르, 예를 들어 C₁₋₇ 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬티오, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 -C(=O)OR로부터 선택되고, 이때 R은 C₁₋₇ 알킬 및 아미노, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬아미노, 디-C₁₋₇ 알킬아미노 및 C₁₋₇ 알콕시카르보닐아미노이다.

[0177] 일 구체예에서, R^{N10}은 실시예 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8t, 8u, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8ay, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be 및 8bg 중 임의 실시예에 도시한 바와 같은 기이다.

[0178] R⁰³

[0179] R⁰³은 바람직하게 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬 기이다. 보다 바람직하게 R⁰³은 비치환된 C₁₋₃ 알킬 기, 바람직하게는 메틸 기이다.

[0180] R^{N3} 및 R^{N4}

[0181] R^{N3} 및 R^{N4}는 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환될 수 있는 5~7개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성한다. 바람직한 임의 치환기는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게는 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게는 N-치환된) 및 피롤리디닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0182] 보다 바람직하게, 형성된 기는 바람직하게 비치환된, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노이다. 가장 바람직한 기는 모르폴리노이다.

[0183] R²

[0184] 일 구체예에서, R²는 NR^{N5}R^{N6}, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 및 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택된다.

[0185] 다른 구체예에서, R²는 NR^{N5}R^{N6}, 임의 치환된 C₅₋₆ 헤테로아릴 기, 및 임의 치환된 C₆ 아릴 기로부터 선택된다.

[0186] 추가 구체예에서, R²는 히드록실, 아미노, 니트로, 카르복실, 포밀, 시아노, 메틸, 아미도, 메틸, 메톡시메틸 및 히드록시메틸로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기이다.

[0187] 또 다른 구체예에서, R²는 실시예 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9i, 9j, 9k, 9l, 9m, 9n 및 9ae 중 임의 실시예에 도시한 바와 같은 아릴 기이다.

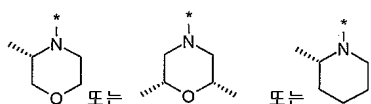
[0188] 바람직하게 R²는 NR^{N5}R^{N6}이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6}은 상기 정의한 바와 같고, 보다 바람직하게 R^{N5} 및 R^{N6}은 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환될 수 있는 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성한다. 상기 고리는 바람직하게 고리 원자가 5~7개이다. 바람직한 임의 치환된 기는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 및 피롤리디닐을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0189] 피페라지닐 및 호모피페라지닐 기에 대해 바람직한 N-치환기는 에스테르, 구체적으로 에스테르 치환기로서 C₁₋₇ 알킬 기를 보유하는 에스테르 e.g. -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ 및 -C(=O)OC(CH₃)₃을 포함한다.

[0190] 상기 기에 대해 바람직한 C-치환기는 C₁₋₄ 알킬, 바람직하게 메틸을 포함한다. 상기 기는 하나 이상의 치환기, 예를 들어 하나 또는 두개의 치환기를 보유할 수 있다.

[0191] 보다 바람직한 기는 모르폴리노 및 피페리디닐이다. 이들은 바람직하게 하나 또는 두개의 메틸 치환기로 치환된

다. 이들 기가 두개의 메틸 치환기를 보유하면, 이들은 바람직하게, 개별 탄소 원자 상에 있다. 특히 바람직한 기는



[0192] 를 포함한다.

[0193] 본 발명의 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서는

[0194] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0195] R^7 은 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기, OR^{01} , $NR^{N1,N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ 및 $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ 로부터 선택되며;

[0196] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환될 수 있는 5~7개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고,

[0197] R^2 는 $NR^{N5,N6}$, 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 및 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기로부터 선택된다.

[0198] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서는

[0199] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0200] R^7 은 임의 치환된 C_{5-6} 아릴 기이고, 여기서 임의 치환기는 시아노, 할로, 히드록실, 및 C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시 (여기서 알킬 기는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알콕시, 아미노 및 C_{5-6} 아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0201] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0202] R^2 는 $NR^{N5,N6}$, 임의 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 기, 및 임의 치환된 C_6 아릴 기로부터 선택된다.

[0203] 다른 구체예에서는, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서는

[0204] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0205] R^7 은 임의 치환된 C_{5-6} 아릴 기이고, 여기서 임의 치환기는 시아노, 할로, 히드록실, 및 C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시 (이때, 알킬 기는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알콕시, 아미노 및 C_{5-6} 아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0206] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0207] R^2 는 $NR^{N5,N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환될 수 있는 5~7개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성한다.

[0208] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서는

[0209] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0210] R^7 은 임의 치환된 C_{5-6} 아릴 기이며, 여기서 임의 치환기는 시아노, 할로, 히드록실, 및 C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시 (이때, 알킬 기는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알콕시, 아미노 및 C_{5-6} 아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0211] R^{N3} 및 R^{N4} 는 바람직하게 이들이 결합된 질소와 함께 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페

라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0212] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

[0213] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서는

[0214] X^8 은 N이고;

[0215] R^7 은 티오펜일 기 또는 클로로, 히드록실, 메틸, 메톡시, 에톡시, i-프로폭시, 벤질옥시 및 히드록시메틸로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기이며;

[0216] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0217] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

[0218] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0219] X^8 은 N이고;

[0220] R^7 은 티오펜일 기 또는 클로로, 히드록실, 메틸, 메톡시, 에톡시, i-프로폭시, 벤질옥시 및 히드록시메틸로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기이며;

[0221] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 바람직하게 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0222] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께, 탄소 상에 하나 이상의 C_{1-4} 알킬 기로 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

[0223] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0224] X^8 은 N이고;

[0225] R^7 은 티오펜일 기 또는 클로로, 히드록실, 메틸, 메톡시, 에톡시, i-프로폭시, 벤질옥시 및 히드록시메틸로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기이고;

[0226] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 모르폴리노 또는 티오모르폴리노를 형성하고;

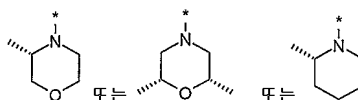
[0227] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께, 탄소 상에 하나 이상의 C_{1-4} 알킬 기로 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

[0228] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0229] X^8 은 N이고;

[0230] R^7 은 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-히드록시메틸-4-메톡시-페닐, 3,5-디메톡시-4-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 3-히드록시페닐 또는 3-히드록시메틸페닐 기이고;

[0231] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 모르폴리노 또는 티오모르폴리노를 형성하고; R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이



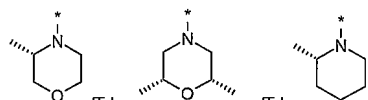
고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께

[0232] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0233] X^8 은 N이고;

[0234] R^7 은 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-히드록시메틸-4-메톡시-페닐, 3,5-디메톡시-4-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 3-히드록시페닐 또는 3-히드록시메틸페닐 기이며;

[0235] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 비치환된 모르폴리노를 형성하고; R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께



[0236] 를 형성한다.

[0237] 일 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0238] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0239] R^{N10} 은 $C(=S)R^{C3}$, 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬 기로부터 선택되고, 이때 R^{C3} 은 상기에서 정의한 바와 같으며;

[0240] R^{O3} 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0241] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환될 수 있는 5~7개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고, R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$, 임의 치환된 C_{5-20} 헤테로아릴 기, 및 임의 치환된 C_{5-20} 아릴 기로부터 선택된다.

[0242] 다른 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0243] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0244] R^{N10} 은 $C(=S)R^{C3}$, 임의 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C_{5-6} 아릴 기 또는 임의 치환된 C_{1-10} 알킬 기이고, 이때 R^{C3} 은 $NR^{N11}R^{N12}$ 이며, 여기서 R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0245] R^{O3} 은 비치환된 C_{1-3} 알킬 기이고;

[0246] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0247] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$, 임의 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 기, 및 임의 치환된 C_6 아릴 기로부터 선택된다.

[0248] 다른 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0249] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0250] R^{N10} 은 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 기(여기서 R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성함), 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 피라졸 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기,

또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬, 에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알킬티오, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 $-C(=O)OR$ (여기서, R은 C_{1-7} 알킬 임), 및 아미노, 예를 들어 C_{1-7} 알킬아미노, 디- C_{1-7} 알킬아미노 및 C_{1-7} 알콕시카르보닐아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0251] R^{03} 은 메틸 기이고;

[0252] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0253] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께, 임의 치환될 수 있는 5~7개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성한다.

[0254] 추가 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하며, 여기서

[0255] X^5 , X^6 및 X^8 중 하나만이 N이고;

[0256] R^{N10} 은 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 기(여기서, R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성함), 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 피라졸 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬, 에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알킬티오, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 $-C(=O)OR$ (여기서, R은 C_{1-7} 알킬임) 및 아미노, 예를 들어 C_{1-7} 알킬아미노, 디- C_{1-7} 알킬아미노 및 C_{1-7} 알콕시카르보닐아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0257] R^{03} 은 메틸 기이고;

[0258] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하고;

[0259] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이며, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

[0260] 추가 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하고, 여기서

[0261] X^8 은 N이고;

[0262] R^{N10} 은 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 기(여기서, R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성함), 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 피라졸 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬, 에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알킬티오, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 $-C(=O)OR$ (여기서, R은 C_{1-7} 알킬임), 및 아미노, 예를 들어 C_{1-7} 알킬아미노, 디- C_{1-7} 알킬아미노 및 C_{1-7} 알콕시카르보닐아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0263] R^{03} 은 메틸 기이고;

[0264] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성하며;

[0265] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

[0266] 추가 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하고, 여기서

[0267] X^8 은 N이고;

[0268] R^{N10} 은 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 기(여기서, R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성함), 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 피라졸 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬, 에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알킬티오, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 $-C(=O)OR$ (여기서, R은 C_{1-7} 알킬임), 및 아미노, 예를 들어 C_{1-7} 알킬아미노, 디- C_{1-7} 알킬아미노 및 C_{1-7} 알콕시카르보닐아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0269] R^{O3} 은 메틸 기이며;

[0270] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 모르폴리노 또는 티오모르폴리노 기를 형성하고;

[0271] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이며, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께, 탄소 상에 하나 이상의 C_{1-4} 알킬 기로 임의 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지닐(바람직하게 N-치환된), 호모피페라지닐(바람직하게 N-치환된) 또는 피롤리디닐 기를 형성한다.

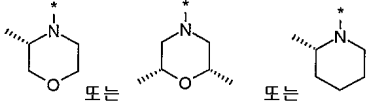
[0272] 추가 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하고, 여기서

[0273] X^8 은 N이고;

[0274] R^{N10} 은 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 기(여기서 R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성함), 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 피라졸 기, 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬 및 C_{1-7} 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기, 또는 할로, 히드록실, C_{1-7} 알킬, 에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C_{1-7} 알킬티오, C_{5-20} 아릴, C_{3-20} 헤테로시클릴, C_{5-20} 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 $-C(=O)OR$ (여기서, R은 C_{1-7} 알킬임), 및 아미노, 예를 들어 C_{1-7} 알킬아미노, 디- C_{1-7} 알킬아미노 및 C_{1-7} 알콕시카르보닐아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0275] R^{O3} 은 메틸 기이고;

[0276] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 모르폴리노 또는 티오모르폴리노 기를 형성하고;

[0277] R^2 는 $NR^{N5}R^{N6}$ 이고, 여기서 R^{N5} 및 R^{N6} 은 이들이 결합된 질소와 함께 를 형성한다.

[0278] 추가 구체예에서, 화학식 I(A)의 화합물의 서브셋, 및 이의 약학적 허용 염을 제공하고, 여기서,

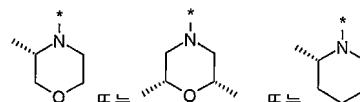
[0279] X^8 은 N이고;

[0280] R^{N10} 은 $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$ 기(여기서, R^{N11} 및 R^{N12} 는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소

환 고리를 형성함), 또는 할로, 히드록실, C₁₋₇ 알킬 및 C₁₋₇ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 피라졸 기, 또는 할로, 히드록실, C₁₋₇ 알킬 및 C₁₋₇ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐 기, 또는 할로, 히드록실, C₁₋₇ 알킬, 에테르, 예를 들어 C₁₋₇ 알콕시, 티오에테르, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬티오, C₅₋₂₀ 아릴, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴, C₅₋₂₀ 헤테로아릴, 시아노, 에스테르, 예를 들어 -C(=O)OR(여기서, R은 C₁₋₇ 알킬임), 및 아미노, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬아미노, 디-C₁₋₇ 알킬아미노 및 C₁₋₇ 알콕시카르보닐아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬 기이고;

[0281] R⁰³ 은 메틸 기이며;

[0282] R^{N3} 및 R^{N4} 는 이들이 결합된 질소와 함께 바람직하게 비치환된 모르폴리노 기를 형성하고;



[0283] R²는 NR^{N5}R^{N6} 이고, 이때 R^{N5} 및 R^{N6}은 이들이 결합된 질소와 함께 다.

[0284] 본 발명의 다른 측면에서, 본 발명의 구체적인 화합물은 실시예들 중 어느 하나 또는 이의 약학적 허용 염이다.

[0285] 본 발명의 추가 측면에서, 본 발명의 구체적인 화합물은 실시예 1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1bb, 1bc, 1bd, 1be, 1bf, 1bg, 1bh, 1bi, 1bj, 1br, 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8t, 8u, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8ay, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be, 8bg, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9i, 9j, 9k, 9l, 9m, 9n 및 9ae 중 어느 하나, 또는 이의 약학적 허용 염이다.

[0286] 포함되는 기타 형태

[0287] 상기에 포함되는 것들은 잘 알려진 상기 치환기들의 이온, 염, 용매화물 및 보호 형태들이다. 예를 들어, 카르복시산 (-COOH)에 대한 참조예로는 음이온 (카르복실레이트) 형태 (-COO⁻), 이의 염 또는 용매화물과 통상의 보호 형태가 포함된다. 이와 유사하게, 아미노 기에 대한 참조예로는 양자화 형태(-N⁺HR¹R²), 아미노 기의 염 또는 용매화물, 예를 들어, 히드로클로라이드 염을 비롯하여, 아미노 기의 통상의 보호 형태를 포함한다. 유사하게는, 히드록시 기에 대한 참조예로는 음이온 형태(-O⁻), 이의 염 또는 용매화물을 비롯하여, 히드록시 기의 통상의 보호 형태를 포함한다.

[0288] 이성질체, 염, 용매화물, 보호형, 및 프로드러그

[0289] 어떤 화합물은 하나 이상의 특정 기하 이성질체, 광학 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 에피머, 입체이성질체, 호변 이성질체, 구조 이성질체, 또는 아노머 형태 등으로 존재할 수 있는데, 예를 들어 *cis*- 및 *trans*-형; *E*- 및 *Z*-형; *c*-, *t*-, 및 *r*-형; 엔도- 및 엑소-형; *R*-, *S*-, 및 *meso*-형; *D*- 및 *L*-형; *d*- 및 *l*-형; (+) 및 (-) 형; 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형; *syn*- 및 *anti*-형; 향사상(*synclinal*)- 및 배사(*anticlinal*)-형; α- 및 β-형; 축상 및 적도면 형; 보트-, 의자-, 트위스트-, 엔벨로프(*envelop*)-, 및 반의자(*halfchair*)-형; 및 이들의 조합 등을 포함할 수 있으며, 이후 총칭하여 "이성질체"(또는 "이성체")(isomer, 또는 isomeric forms)라고 한다.

[0290] 상기 화합물이 결정형이면, 다수의 상이한 다형태로 존재할 수 있다.

[0291] 주목할 것은, 이하 설명하는 호변체 이외에, 본 발명에서 사용하는 용어 "이성질체"에서 구조(structural 또는 constitutional) 이성질체(즉, 공간내 원자의 위치에 의해서만이라기 보다는 원자간 결합이 상이한 이성질체)는 특별히 배제한다. 예를 들어, 메톡시 기, -OCH₃의 참조예는 이의 구조 이성질체인, 히드록시메틸 기, -CH₂OH의 참조예와 같이 해석되는 것이 아니다. 이와 유사하게, 올쏘-클로로페닐의 참조예는 이의 구조 이성질체인 메타-클로로페닐의 참조예로 파악되는 것이 아니다. 그러나, 구조의 부류에 대한 참조예로는 그 부류 내에 속하는 구조 이성체를 포함할 수 있다(예컨대, C₁₋₇ 알킬은 *n*-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 *n*-, 이소-, *sec*-, 및 *tert*-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르쏘-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐을 포함한다).

- [0292] 상기와 같은 배제는 하기의 호변 이성질체 쌍, 예를 들어 케토/에놀, 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알콜, 아마딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔에티올, N-니트로소/히드록시아조, 및 니트로/아시-니트로 등에서와 같이, 호변형, 예를 들어, 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형 등에 대한 것은 아니다.
- [0293] 주목할 것은 용어 "이성질체"에 특별하게 포함되는 것은 하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물이다. 예를 들어, H는 ^1H , ^2H (D), 및 ^3H (T) 등을 포함하는 임의 동위원소 형태일 수 있으며; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함하는 임의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함하는 임의 동위원소 형태일 수 있다는 것이다.
- [0294] 달리 특정하지 않으면, 특정 화합물에 대한 참조예에는 (전체 또는 부분) 라세믹 및 이의 기타 혼합물을 비롯한, 모든 이러한 이성질체 형태를 포함한다. 이러한 이성체의 제조(예를 들어, 비대칭 합성법) 및 분리(예를 들어, 분별 결정법 및 크로마토그래피법 등) 방법은 당 분야에서 공지이거나 본 발명에서 교시한 방법이나, 공지의 방법을 공지의 방식으로 적용하여 용이하게 얻을 수 있다.
- [0295] 달리 특정하지 않으면, 특정 화합물에 대한 참조예는 또한 이하에 기술하는 바와 같이, 예컨대 이의 보호형, 용매화물, 염, 이온 형태를 비롯한 이의 상이한 다형태를 포함한다.
- [0296] 활성 화합물에 상응하는 염, 예컨대 약학적 허용 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적 허용 염의 예는 참조 문헌 25에 개시되어 있다.
- [0297] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나, 음이온성일 수 있는 작용기(예컨대, $-\text{COOH}$ 는 $-\text{COO}^-$ 일 수 있다)를 가지면, 적절한 양이온을 사용하여 염을 형성시킬 수 있다. 적절한 무기 양이온의 예로는 알칼리 금속 이온 예컨대 Na^+ 및 K^+ , 알칼리토 양이온 예컨대 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} , 및 기타 양이온 예컨대 Al^{3+} 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 유기 양이온의 예로는 암모늄 이온(즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온(예컨대, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+) 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 치환된 암모늄 이온으로 적절한 일례는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸헨디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민과, 아미노산, 예컨대 라이신 및 아르기닌 등으로부터 유도된 것들이 있다. 공통 4차 암모늄 이온의 예로는 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 이 있다.
- [0298] 화합물이 양이온성이거나, 양이온성일 수 있는 작용기(예컨대, $-\text{NH}_2$ 는 $-\text{NH}_3^+$ 일 수 있다)를 갖는다면, 적절한 음이온을 사용하여 염을 형성시킬 수 있다. 적절한 무기 음이온의 예로는 다음의 무기산으로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산 등. 적절한 유기 음이온의 예로는 다음의 유기산으로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 팔미트산, 락트산, 말산, 팜산, 타르타르산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 아스파르트산, 벤조산, 신남산, 피루브산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세티옥시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, 발레르산, 및 글루콘산 등. 적절한 중합성 음이온의 예로는 다음의 중합 산으로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스 등.
- [0299] 활성 화합물의 용매화물을 제조, 정제, 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 용질(예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염) 및 용매의 복합체를 일컫는 통상의 의미로 본 발명에서 사용된다. 용매가 물이면, 용매화물은 편하게, 수화물이라고 할 수 있는데, 예를 들어 1수화물, 2수화물, 3수화물 등이다.
- [0300] 화학적 보호 형태의 활성 화합물을 제조, 정제, 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본 발명에서 사용하는 용어 "화학적 보호 형태"는 목적하지 않은 화학 작용으로부터 보호된 하나 이상의 반응성 작용기가 있는 화합물을 의미하는데, 즉, 작용기가 보호된 형태이거나 보호기 형태(또는 차폐된 형태이거나 차폐기, 또는 블록킹된 형태이거나 블록킹기)이다. 반응성 작용기를 보호하여, 보호된 기에 영향을 주지 않으면서 기타 비보호된 반응성 작용기가 관여하는 반응을 수행할 수 있는데; 분자의 나머지 부분에 실질적으로 영향을 주지 않으면서 후속 단계를 통하여 보호기를 제거할 수 있다(예컨대, 참조 문헌 26 참조).
- [0301] 예를 들어, 히드록시 기는 에테르($-\text{OR}$) 또는 에스테르($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$), 예컨대, a *t*-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸), 또는 트리틸(트리페닐메틸)에테르; 트리메틸실릴 또는 *t*-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에

스테르 ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$) 등으로 보호할 수 있다.

[0302] 예를 들어, 알데히드 또는 케톤 기는 각각 아세탈 또는 케탈로 보호할 수 있는데, 여기서는 예를 들어 1급 알콜과의 반응을 통해서, 카르보닐 기 ($>\text{C}=\text{O}$)를 디에테르($>\text{C}(\text{OR})_2$)로 전환시킨다. 산 존재하에서 과량의 물을 사용하는 가수분해를 통하여 알데히드 또는 케톤 기를 용이하게 재생시킬 수 있다.

[0303] 예를 들어, 아민 기는 예컨대, 아마이드 또는 우레탄으로서 보호할 수 있는데, 예를 들어, 메틸 아마이드($-\text{NHCO}-\text{CH}_3$); 벤질옥시 아마이드($-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Cbz}$); *t*-부톡시 아마이드($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}-\text{Boc}$); 2-비페닐-2-프로폭시 아마이드($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Bpoc}$), 9-플루오레닐메톡시 아마이드($-\text{NH}-\text{Fmoc}$), 6-니트로베라트릴옥시 아마이드($-\text{NH}-\text{Nvoc}$), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드($-\text{NH}-\text{Teoc}$), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드($-\text{NH}-\text{Troc}$), 알릴옥시 아마이드($-\text{NH}-\text{Alloc}$), 2-(β -닐설포닐)에틸옥시 아마이드($-\text{NH}-\text{Psec}$); 또는 적절한 경우에는, *N*-옥시드($>\text{N}=\text{O}$)로 보호할 수 있다.

[0304] 예를 들어, 카르복시산 기는 에스테르로 보호할 수 있는데, 예컨대, C_{1-7} 알킬 에스테르(예컨대, 메틸 에스테르; *t*-부틸 에스테르); C_{1-7} 할로알킬 에스테르(예컨대, C_{1-7} 트리할로알킬 에스테르); 트리 C_{1-7} 알킬실릴- C_{1-7} 알킬 에스테르; 또는 C_{5-20} 아릴- C_{1-7} 알킬 에스테르(예컨대, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르); 또는 아마이드, 예컨대 메틸 아마이드로 보호할 수 있다.

[0305] 예를 들어, 티올 기는 티오에테르($-\text{SR}$)로 보호할 수 있는데, 예컨대 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르($-\text{S}-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$)로 보호할 수 있다.

[0306] 프로드러그 형태의 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 (예컨대, 생체내에서) 대사된 경우, 목적하는 활성 화합물로 얻어지는 화합물을 의미한다. 통상, 프로드러그는 불활성이거나, 활성 화합물에 비하여 활성이 덜하지만, 취급, 투여, 또는 대사성 등에 잇점을 제공할 수 있다.

[0307] 예를 들어, 일부 프로드러그는 활성 화합물의 에스테르(예컨대, 생리학적으로 허용가능하게 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 대사작용 동안, 이 에스테르 기($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$)가 절단되어서 활성 약물을 생성한다. 이러한 에스테르는, 예를 들어, 모화합물 중의 임의 카르복시산 기($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$)를 에스테르화시켜 형성시킬 수 있는데, 적절한 경우에, 모화합물에 존재하는 임의 다른 반응기를 사전 보호시키고, 이후 필요에 따라 탈보호시킨다. 이렇게 대사적으로 불안정한 에스테르의 예로는 R이 C_{1-20} 알킬(예컨대, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$); C_{1-7} 아미노알킬(예컨대, 아미노에틸; 2-(*N,N*-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸); 및 아실옥시- C_{1-7} 알킬(예컨대, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 예컨대, 피발로일옥시메틸; 아세트옥시메틸; 1-아세트옥시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시메틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐옥시) 카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸)인 것들을 포함한다.

[0308] 또한 적절한 프로드러그 형태는 포스포네이트 및 글리콜레이트 염을 포함한다. 구체적으로, 클로로디벤질포스포이트와 반응시키고, 이후 수소 첨가 반응을 통하여 포스포네이트 기, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 를 형성시켜서 히드록시 기($-\text{OH}$)를 포스포네이트 프로드러그로 만들 수 있다. 이러한 기는 대사 작용 동안 포스포타제 효소에 의하여 제거되어 히드록시 기를 갖는 활성 약물로 생성된다.

[0309] 또한, 일부 프로드러그는 효소적으로 활성화되어서, 활성 화합물을 생성하거나, 또는 추가의 화학 반응 시, 활성 화합물을 생성하는 화합물이다. 예를 들어, 프로드러그는 당 유도체인거나 다른 글리코시드 접합체일 수 있으며, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[0310] 두문자어

[0311] 편의를 위하여, 많은 화학 부분들을 공지의 약어를 통하여 나타내는데, 예컨대 메틸(Me), 에틸(Et), *n*-프로필(*n*Pr), 이소-프로필(*i*Pr), *n*-부틸(*n*Bu), *tert*-부틸(*t*Bu), *n*-헥실(*n*Hex), 시클로헥실(*c*Hex), 페닐(Ph), 비페닐(*bi*Ph), 벤질(Bn), 나프틸(*naph*), 메톡시(MeO), 에톡시(EtO), 벤조일(Bz) 및 아세틸(Ac) 등이며, 이러한 예에

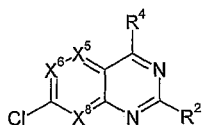
만 한정되는 것은 아니다.

[0312] 편의를 위하여, 많은 화학 화합물들을 공지의 약어를 사용하여 표시할 수 있는데, 예컨대 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 이소-프로판올(i-PrOH), 메틸 에틸 케톤(MEK), 에테르 또는 디에틸 에테르(Et₂O), 아세트산(AcOH), 디클로로메탄(메틸렌 클로라이드, DCM), 트리플루오로아세트산(TFA), 디메틸포름아미드(DMF), 테트라히드로푸란(THF) 및 디메틸설폭시드(DMSO)등을 포함하나, 이러한 예에만 한정되는 것은 아니다.

[0313] 일반적인 합성

[0314] 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1로 표시할 수 있다:

[0315] [화학식 1]

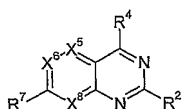


[0316]

[0317] 상기 식에서, R⁴는 NR^{N3}R^{N4}를 나타낸다.

[0318] 화학식 1의 화합물은 화학식 2의 화합물로부터 합성할 수 있다:

[0319] [화학식 2]

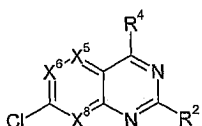


[0320]

[0321] R⁷이 NR^{N1}R^{N2}인 경우, 이는 R⁷H와 반응에 의한 것이다. R⁷이 임의 치환된 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기인 경우, 이는 R⁷B(OAlk)₂과의 반응에 의한 것이고, 이때 각각의 Alk는 독립적으로 C₁₋₇ 알킬이거나 또는 이들이 결합한 산소와 함께 C₅₋₇ 헤테로시클릴 기를 형성한다. R⁷이 아미드, 우레아 또는 설폰아미드 기인 경우, 이는 암모니아와의 반응 이후 얻어진 1차 아미드와 적절한 산 클로라이드, 이소시아네이트 또는 설폰일 클로라이드의 반응에 의한 것이다. R⁷이 OR^{O1} 또는 SR^{S1}인 경우, 이는 적절한 알콜 또는 티올 용매 하에서 탄산칼륨과의 반응에 의한 것이다.

[0322] 따라서, 본 발명의 추가 측면에 따르면, 하기 화학식 2의 화합물로부터, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0323] [화학식 2]



[0324]

[0325] 상기 식에서,

[0326] R⁴는 NR^{N3}R^{N4}이고, 여기서 R^{N3} 및 R^{N4}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하며;

[0327] R²는 H, 할로, OR^{O2}, SR^{S2b}, NR^{N5}R^{N6}, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기 및 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되고,

[0328] 여기서, R^{O2} 및 R^{S2b}는 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택되고, R^{N5} 및 R^{N6}은 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기,

및 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N5} 및 R^{N6}은 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성한다; 상기 방법은

[0329] (a) R⁷이 NR^{N1}R^{N2}인 경우, 화학식 2의 화합물과 R⁷H의 반응 단계; 또는

[0330] (b) R⁷이 임의 치환된 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기인 경우, 화학식 2의 화합물과 R⁷B(OAlk)₂의 반응 단계로서, 여기서 각각의 Alk는 독립적으로 C₁₋₇ 알킬이거나 또는 이들이 결합한 산소와 함께 C₅₋₇ 헤테로시클릴 기를 형성하는 것인 단계, 또는

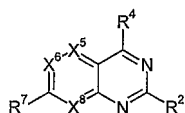
[0331] (c) R⁷이 아마이드, 우레아 또는 설포아미드 기인 경우, 화학식 2의 화합물과 암모니아의 반응 후 얻어진 1차 아민과 적절한 산 클로라이드, 이소시아네이트 또는 설포닐 클로라이드의 반응 단계, 또는

[0332] (d) R⁷이 OR^{O1} 또는 SR^{S1}인 경우, 적절한 알콜 또는 티올 용매 하에 염기 존재하에서 화학식 1의 화합물의 반응에 의한 단계를 포함한다.

[0333] 화학식 I(A)의 화합물은 R^{N10}NH₂와의 반응에 의한 하기 화학식 1a의 화합물의 반응을 통해 합성할 수 있다:

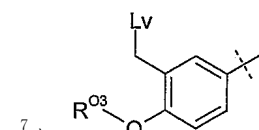
[0334] [화학식 1a]

[0335]



[0336] 상기 식에서, R⁴는 NR^{N3}R^{N4}를 나타내며,

[0337]

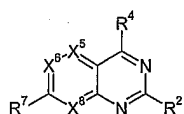


R⁷은 이고, 여기서 Lv는 이탈기, 예컨대 할로겐, 예를 들어 염소, 또는 OSO₂R 기이고, 이때 R은 알킬 또는 아릴, 예컨대 메틸이다.

[0338] 화학식 1a의 화합물은 염기 존재하에서 알킬 또는 아릴 설포닐 클로라이드와 하기 화학식 1b의 화합물의 반응을 통해 합성할 수 있다:

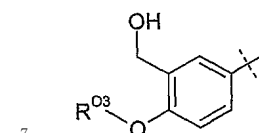
[0339] [화학식 1a]

[0340]



[0341] 상기 식에서, R⁴는 NR^{N3}R^{N4}이고,

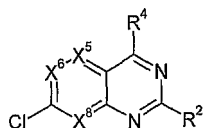
[0342]



R⁷은 이다.

[0343] 화학식 1b의 화합물은 화학식 2의 화합물과 R⁷B(OAlk)₂의 반응을 통해 합성할 수 있고, 이때 각각의 Alk는 독립적으로 C₁₋₇ 알킬이거나 또는 이들이 결합한 산소와 함께 C₅₋₇ 헤테로시클릴 기를 형성한다:

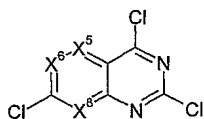
[0344] [화학식 2]



[0345]

[0346] 화학식 2의 화합물은 HR^4 ($HNR^{N3}R^{N4}$)와의 반응 이후 HR^2 의 반응을 통해서, 하기 화학식 3의 화합물로부터 합성할 수 있다:

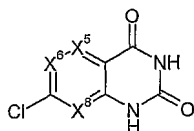
[0347] [화학식 3]



[0348]

[0349] 화학식 3의 화합물은 예를 들어 $POCl_3$ 및 N,N-디이소프로필아민으로 처리하여, 하기 화학식 4의 화합물로부터 합성할 수 있다:

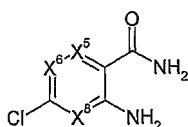
[0350] [화학식 4]



[0351]

[0352] 화학식 4의 화합물은 예를 들어, 옥살릴 클로라이드로 처리하여, 하기 화학식 5의 화합물로부터 합성할 수 있다:

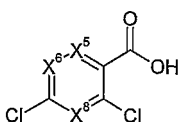
[0353] [화학식 5]



[0354]

[0355] 화학식 5의 화합물은 예를 들어, 액상 암모니아와 반응 후 티오닐 클로라이드 및 암모니아 가스와 반응을 통해서, 하기 화학식 6의 화합물로부터 합성할 수 있다:

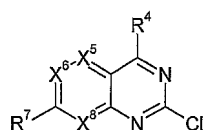
[0356] [화학식 6]



[0357]

[0358] 다르게는, 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2A의 화합물로부터 합성할 수 있다:

[0359] [화학식 2A]



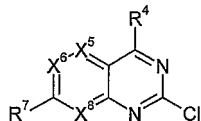
[0360]

[0361] R^2 가 $NR^{N5}R^{N6}$ 이면, 이는 R^2H 와의 반응에 의한 것이다. R^2 가 임의 치환된 C_{3-20} 헤테로시클릴 기 또는 C_{5-20} 아릴 기인 경우, 이는 $R^2B(OAlk)_2$ 와의 반응에 의한 것이고, 여기서 각각의 Alk는 독립적으로 C_{1-7} 알킬이거나 또는 이들

이 결합한 산소와 함께 C₅₋₇ 헤테로시클릴 기를 형성한다. R²가 OR⁰² 또는 SR^{S2b}인 경우, 이는 적절한 알콜 또는 티올 용매 하에서 탄산칼륨과의 반응에 의한 것이다.

[0362] 따라서, 본 발명의 추가 측면은 하기 화학식 2A의 화합물로부터 화학식 1의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0363] [화학식 2A]



[0364]

[0365] 상기 식에서, R⁴는 NR^{N3}R^{N4}이고, R^{N3} 및 R^{N4}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0366] R⁷은 할로, OR⁰¹, SR^{S1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1}, NR^{N7b}SO₂R^{S2a}, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되며, 여기서 R⁰¹ 및 R^{S1}은 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택되고; R^{N1} 및 R^{N2}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N1} 및 R^{N2}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0367] R^{C1}은 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기 또는 NR^{N8}R^{N9}로부터 선택되고, 여기서 R^{N8} 및 R^{N9}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 선택되거나, 또는 R^{N8} 및 R^{N9}는 이들이 결합된 질소와 함께 3~8개의 고리 원자를 함유하는 복소환 고리를 형성하고;

[0368] R^{S2a}는 H, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 아릴 기, 임의 치환된 C₅₋₂₀ 헤테로아릴 기, 또는 임의 치환된 C₁₋₇ 알킬 기로부터 선택되고;

[0369] R^{N7a} 및 R^{N7b}는 H 및 C₁₋₄ 알킬 기로부터 선택된다; 상기 방법은

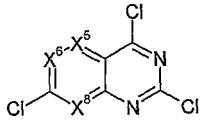
[0370] (a) R²가 NR^{N5}R^{N6}인 경우, 화학식 2A의 화합물과 R²H의 반응 단계, 또는

[0371] (b) R²가 임의 치환된 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기인 경우, 화학식 2A의 화합물과 R²B(OAlk)₂의 반응 단계로서, 여기서 각각의 Alk는 독립적으로 C₁₋₇ 알킬이거나 또는 이들이 결합된 산소와 함께 C₅₋₇ 헤테로시클릴 기를 형성하는 것인 단계, 또는

[0372] (c) R²가 OR⁰² 또는 SR^{S2b}인 경우, 적절한 알콜 또는 티올 용매의 존재하에 염기 존재하에서 화학식 2A의 화합물의 반응 단계를 포함한다.

[0373] 화학식 2A의 화합물은 HR⁴(HNR^{N3}R^{N4})와의 반응 이후 HR⁷ 또는 HR⁷ 등량과의 반응을 통해서, 하기 화학식 3의 화합물로부터 합성할 수 있다. 예를 들어, R⁷이 임의 치환된 C₃₋₂₀ 헤테로시클릴 기 또는 C₅₋₂₀ 아릴 기인 경우, 이는 R⁷B(OAlk)₂와의 반응에 의한 것이고, 각각의 Alk는 독립적으로 C₁₋₇ 알킬이거나 또는 이들이 결합된 산소와 함께 C₅₋₇ 헤테로시클릴 기를 형성한다.

[0374] [화학식 3]



[0375]

[0376] 용도

[0377] 본 발명은 활성 화합물, 구체적으로 mTOR의 활성을 억제하는 활성이 있는 화합물을 제공한다.

[0378] 본 발명에서 사용하는 용어 "활성이 있는(active)"은 mTOR 활성을 억제할 수 있는 화합물에 적합한 의미하며, 구체적으로는 고유 활성(약물)뿐만 아니라 이러한 화합물의 프로드러그를 포함하며, 상기 프로드러그는 그 자체로서 고유 활성이 없거나 거의 나타나지 않는다.

[0379] 특정 화합물에 의하여 제공되는 mTOR 억제능을 측정하기 위하여 용이하게 사용할 수 있는 분석법 중 하나를 이하 실시예에서 기술한다.

[0380] 본 발명은 또한 세포 내에서 mTOR의 활성을 억제하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 바람직하게는 약학적 허용 조성물의 형태인 활성 화합물의 유효량과, 상기 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 이 방법은 시험관 내에서 또는 생체내에서 실시할 수 있다.

[0381] 예를 들어, 세포 샘플을 시험관 내에서 성장시키고 상기 세포와 활성 화합물을 접촉시켜서, 이 세포들에 대한 상기 화합물의 효능을 관찰할 수 있다. "효능"의 예로서, 어느 일정 시간 동안 세포 성장이 억제되는 것이나 또는 일정 시간에 걸쳐 세포 주기가 G1 기인 세포가 축적되는 것을 측정할 수 있다. 활성 화합물이 세포에 대해 영향이 있는 것으로 확인되는 경우, 이것을 상기와 동일한 유형의 세포를 보유한 환자를 치료하는 방법에서 상기 화합물의 효능에 대한 예후 또는 진단 마커로 사용할 수 있다.

[0382] 병태를 다루는 것과 관련되어 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는 인간이건 동물(예를 들어, 수의학 분야 등)이건 상관없이, 어떠한 목적하는 치료 효능, 예컨대 병태의 진행을 억제하는 등의 효능을 얻고, 진행률의 저하, 진행률의 휴지, 병태의 완화, 및 병태의 치유 등을 포함하는 효능을 얻을 수 있는 일반적인 치료 및 요법 등에 적합한 의미이다. 예방 수단으로서의 치료(즉, 예방법)도 포함된다.

[0383] 본 발명에서 사용하는 용어 "보조제(adjunct)"는 공지의 치료 수단과 함께 활성 화합물을 사용하는 것과 관련된 다. 상기 수단으로는 상이한 암 유형의 치료에서 사용되는 바와 같은 이온 방사선 및/또는 약물의 세포 독성에 따른 처방법(regime) 등이 포함된다. 본 발명의 화합물과 병용할 수 있는 보조제 항암제의 예로는 다음의 것들을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다: 알킬화제: 질소 머스타드, 메클로레타민, 시클로포스파아미드, 이포스파미드, 멜파란, 클로람부실; 니트로소우레아: 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(메틸-CCNU), 에틸렌이민/메틸멜라민, 트리에틸렌멜라민(TEM), 트리에틸렌 디오포스포르아미드(티오테파), 헥사메틸멜라아민(HMM, 알트레타민); 알킬 설포네이트; 부설파; 트리아진, 다카르바진(DTIC); 항대사제; 폴산 유사체, 메토틱렉세이트, 트리메톱렉세이트, 피리미딘 유사체, 5-플루오로우라실, 플루오로데옥시우리딘, 챔시타빈, 시토신 아라비노시드(AraC, 시타라빈), 5-아자시티딘, 2,2'-디플루오로데옥시시티딘: 퓨린 유사체; 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코포르마이신(펜토스타틴, 에리트로히드록시노닐아데닌(EHNA)), 플루다라빈 포스페이트, 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈, 2-CdA): 토포이소머라제 I 억제제; 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 루비테칸: 천연 생성물; 세포분열 저지제(antimitotic drugs), 파크리탁셀, 빈카 알칼로이드, 빈블라스틴(VLB), 빈크리스틴, 비노렐빈, TaxotereTM(도테탁셀), 에스트라무스틴, 에스트라무스틴 포스페이트; 에피도도필로톡신, 에토포시드, 테니포시드: 항생제; 액티노마이신 D, 다우노마이신(루비도마이신), 옥소루비신(아드리아마이신), 미토잔트론, 이다루비신, 블레오마이신, 프리카마이신(미트라마이신), 미토마이신 C, 닥티노마이신: 효소; L-아스파라기나제, RNA 분해 효소 A: 생물학적 반응 변형제; 인터페론-알파, IL-2, G-CSF, GM-CSF: 분화제; 레틴산 유도체: 방사선 증감제; 메트로니다아졸, 미소니다아졸, 데스메틸미소니다아졸, 피모니다아졸, 에타니다아졸, 니모라졸, RSU 1069, E09, RB 6145, SR4233, 니코틴아미드, 5-브로모데옥시우리딘, 5-아이오도데옥시우리딘, 브로모데옥시시티딘: 백금 배위 결합 복합체; 시스플라틴, 카르보플라틴: 아트라센디온; 미톡산트론, AQ4N 치환된 우레아, 히드록우레아; 메틸히드라진 유도체, N-메틸히드라진(MIH), 프로카르바진; 아드레노코르티칼 억제제, 미토탄(*o.p'*-DDD), 아미노글루테트이미드: 사이토카인; 인터페론(α , β , γ), 인터루킨; 호르몬 및 길항제; 아드레노코르티코스테로이드/길항제, 프레드니손 및 동등물, 텍사메타손, 아미노글루테트이미드; 프로

게스틴, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트; 에스트로겐, 디에틸stil베스트롤, 에티닐 에스트라디올/동등물; 항에스트로겐, 탐옥시펜; 안드로겐, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론/동등물; 항안드로겐, 플루타미드, 곤나도트로핀-방출 호르몬 유사체, 류프로리드; 비스테로이드성 항안드로겐, 플루타미드; EGFR 억제제, VEGF 억제제; 프로테아좀 억제제.

[0384] 활성 화합물은 또한 예컨대 세포를 시험관 내에서 공지의 이온 방사선 치료 및 화학요법 제제에 대하여 감응시키기 위하여, mTOR을 억제하기 위한 세포 배양 부가제로 사용할 수도 있다.

[0385] 활성 화합물은 또한 예컨대, 연구 중인 화합물을 이용한 치료를 통해서 후보 숙주가 혜택을 받게 되는지 확인하기 위하여 시험관 내 분석의 일부로 사용할 수 있다.

[0386] **암**

[0387] 본 발명은 항암제이거나 또는 암 치료용 보조제인 활성 화합물을 제공한다. 당 분야의 당업자는 후보 화합물을 단독 또는 병용하여서, 임의의 특정 세포 유형에 대한 암적인 병태를 치료할 수 있는지 용이하게 확인할 수 있다.

[0388] 암의 예로는 폐암, 소세포 폐암, 위장암, 창자암, 결장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 육종, 흑색종 및 백혈병 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0389] 어떠한 세포 유형도 치료할 수 있는데, 이의 예로는 폐, 위장(예컨대, 창자, 결장 포함), 유방(breast 또는 mammary), 난소, 전립선, 간, 신장(kidney 또는 renal), 방광, 췌장, 뇌 및 피부 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0390] 앞서 정의한 항암 치료는 단독 요법으로서 적용하거나 또는 본 발명의 화합물 이외에도, 통상의 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 이와 같은 화학 요법은 하나 이상의 하기 카테고리의 항종양제를 포함할 수 있다:

[0391] (i) 의학 종양학에서 사용되는 것과 같은 기타 항증식/항신생물 약물 및 이의 조합, 예컨대 알킬화제(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아 등); 항대사산물(예를 들어, 젬시타빈 및 항엽산제, 예컨대 5 플루오로우라실과 같은 플루오로피리미딘 및 테가푸르, 라티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아); 항종양성 항생제(예를 들어, 안트라사이클린 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예를 들어, 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴, 빈플라스틴, 빈데신 및 빈오렐빈 및 탁소이드 예컨대 탁솔 및 탁소테르 및 폴로키나제 억제제 등); 및 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 에피도도필로톡신 예컨대 에토평시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신 등);

[0392] (ii) 세포증식 억제제 예컨대 항에스트로겐(예를 들어, 타목시펜, 펄베스트란트, 토레미펜, 팔록시펜, 드롤록시펜 및 아이오독시펜 등), 항안드로겐(예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 사이프로테론 아세테이트 등), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린 등), 프로게스테로겐(예를 들어, 메게스트롤 아세테이트 등), 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄 등) 및 5 α -리덕타제 억제제 예컨대 피나스테리드 등;

[0393] (iii) 항침윤제(예를 들어 c-Src 키나제 패밀리에 억제제 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라히드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530; 국제 공개 특허 제WO 01/94341호) 및 N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복사미드(다사티닙, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) 및 메탈로프로테아제 억제제 예컨대 마리마스타트, 유로키나제 플라스미노겐 활성화인자 수용체 기능 또는 헤파라나제 항체의 억제제);

[0394] (iv) 성장 인자 기능 억제제: 예를 들어 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체를 포함하는 억제제(예를 들어, 항 erbB2 항체 트라스투주맙[Herceptin™, 항-EGFR 항체 파니투무맙, 항 erbB1 항체 세투시맙[Erbix, C225] 및 Stern 등이 개시한 임의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체. 주요 내용은 [oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29]를 참조한다; 이러한 억제제는 또한 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 상피 성장 인자 패밀리에(예를 들어, EGFR 패밀리에 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(제피티닙, ZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스

(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에플로티닙, OSI 774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민(CI 1033), erbB2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 라파티닙, 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제, 혈소판 유래 성장 인자 패밀리의 억제제 예컨대 이마티닙, 세린/트레오닌 키나제의 억제제(예를 들어 Ras/Raf 신호 전달 억제제 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 소라페닙(BAY 43-9006)), MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호 전달의 억제제, 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제, c-kit 억제제, abl 키나제 억제제, IGF 수용체(인슐린 유사 성장 인자) 키나제 억제제; 아우로라 키나제 억제제(예를 들어 AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존적 키나제 억제제 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 억제제;

[0395] (v) 항혈관생성제 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 영향을 억제하는 것[예를 들어, 항 혈관내피 성장 인자 항체 베바시주맙(Avastin™ 및 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제 예컨대 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(ZD6474; 국제 공개 특허 제WO 01/32651호의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; 국제 공개 특허 제WO 00/47212호의 실시예 240), 바탈라닙(PTK787; WO 98/35985) 및 SU11248 (수니티닙; WO 01/60814), 국제 공개 특허 제WO 97/22596호, 제WO 97/30035호, 제WO 97/32856호 및 제WO 98/13354호에 개시된 바와 같은 화합물 및 다른 기전을 통해 작용하는 화합물(예를 들어, 리노미드, 인테그린 avb3 기능 및 안지오테나신의 억제제)];

[0396] (vi) 혈관 손상제 예컨대 콤프레타스타틴 A4 및 국제 공개 특허 제WO 99/02166호, 제WO 00/40529호, 제WO 00/41669호, 제WO 01/92224호, 제WO 02/04434호 및 제WO 02/08213호에 개시된 화합물;

[0397] (vii) 안티센스 요법 제제, 예를 들어 상기 열거한 표적에 대항하는 것들, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;

[0398] (viii) 유전자 요법에 의한 접근법, 예를 들어 이상 유전자 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 교체하는 접근법, GDEPT(유전자 지정 표소 프로 드러그 요법) 접근법 예컨대 시토신 디아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아의 니트로리덕타제 효소를 이용한 방법 및 화학요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 내성을 증가시키는 접근법 예컨대 다중 약물 내성 유전자 요법 등을 포함하는 접근법; 및

[0399] (ix) 면역요법에 의한 접근법, 예를 들어 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체외 및 생체내 접근법, 예컨대 사이토카인, 예컨대 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 글래블로사이트 마크로파지 콜로니 자극 인자로 형질 감염, T 세포 무감작을 감소시키는 접근법, 형질감염된 면역 세포, 예컨대 사이토카인 형질감염된 수지상 세포를 이용한 접근법, 사이토카인 형질감염된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항이디오타입 항체를 이용한 접근법 등을 포함하는 접근법.

[0400] 투여

[0401] 활성 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 약학 조성물은, 목적하는 작용부위에서 또는 전신/말초이건 상관없이 임의의 편리한 투여 경로를 통하여 개체에게 투여될 수 있는데, 상기 투여 경로의 예로는 이에 제한되는 것은 아니나, 예컨대 경구(예를 들어, 섭취 등); 국소(예컨대, 경피성, 비강내, 안구, 구강 및 설하 등을 포함); 폐(예컨대, 입이나 코 등을 통한, 예를 들어 에어졸을 통한 흡입이나 통기법 등을 포함); 결장; 질; 예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내 등을 포함하는 주입법 등에 의한 비경구 투여; 예컨대 피하 또는 근육내에, 저장부(depot) 이식을 통한 투여 등을 포함한다.

[0402] 상기 개체는 진핵세포, 동물, 척추 동물, 포유류, 설치류(예컨대, 돼지쥐, 햄스터, 래트, 마우스 등), 쥐과 동물(예컨대, 마우스), 갯과 동물(예컨대, 개), 고양이과 동물(예컨대, 고양이), 말, 영장류, 유인원(simian)(예컨대, 원숭이 등의 유인원(ape) 등), 원숭이(예컨대, 명주원숭이, 개코원숭이 등), 유인원 예컨대, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이 등, 또는 인간일 수 있다.

[0403] 제형(Formulation)

[0404] 활성 화합물을 단독으로 투여하는 것도 가능한 한편, 상기에서 정의한 바와 같은, 하나 이상의 활성 화합물과, 하나 이상의 약학적 허용 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 필러, 완충제, 안정화제, 보존제, 윤활제, 또는 당 분자에서 당업자에게 공지인 기타 물질 및 선택적으로 기타 치료제 또는 예방제를 함께 포함하는 약학 조성물(예컨대, 제형)로 존재하는 것이 바람직하다.

[0405] 따라서, 본 발명에서는 상기에서 정의한 바와 같은 약학 조성물, 및 상기에서 정의한 바와 같은, 하나 이상의

활성 화합물과, 본 발명에서 기술한 바와 같은 하나 이상의 약학적 허용 담체, 부형제, 완충제, 보조제, 안정화제, 또는 기타 물질을 함께 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.

- [0406] 본 발명에서, 사용하는 용어 "약학적 허용"은 건전한 의학적 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제나 합병증없이 개체(예컨대, 인간)의 조직과 접촉시켜서 사용하기에 적합하며, 타당한 선택/위험율에 부합되는, 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태 등을 의미한다. 각각의 담체, 부형제 등도 역시 제형의 다른 성분들과의 상용성이라는 관점에서, "허용"가능해야 한다.
- [0407] 적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학 문헌 등에서 확인할 수 있다. 참조 문헌 27 내지 29를 참조한다.
- [0408] 제형은 편리하게는 단위 제형으로 존재할 수 있고 제약학 분야에서 공지인 임의 방법으로 조제할 수 있다. 이러한 방법들은 하나 이상의 부속 성분으로 구성되는 담체와 활성 화합물을 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 액상 담체 또는 미분된 고상 담체 또는 이들 두개와 활성 화합물을 균일하고 친밀하게 혼합시키고, 이어서 필요하다면 상기 생성물을 성형하여 제조된다.
- [0409] 제형은 액상, 용액제, 현탁액, 에멀션, 엘릭시르, 시럽, 정제, 로젠지, 과립, 분말, 캡슐, 사세, 알약, 앰플, 좌제, 질 좌제, 연고, 겔, 페이스트, 크림, 스프레이, 분무제, 발포제, 로션, 오일, 볼러스, 연약, 또는 에어졸 등의 형태일 수 있다.
- [0410] 경구 투여(예컨대, 섭취)에 적합한 제형은 각각 미리 정해진 양의 활성 화합물을 함유하는 정제, 사세 또는 캡슐 등과 같은 개별 단위로 존재하거나; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액상 중의 용액제 또는 현탁액; 또는 수중유 액상 에멀션 또는 유중수 액상 에멀션; 볼러스; 연약; 또는 페이스트 등으로 존재할 수 있다.
- [0411] 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 통상의 수단, 예컨대 압착 또는 성형 등을 통해 제조할 수 있다. 압착 정제는, 선택적으로 하나 이상의 바인더(예컨대, 폴리돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트라가칸트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스); 필러 또는 희석제(예컨대, 락토스, 미세결정형 셀룰로스, 인산 수소 칼슘 등); 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 실리카 등); 봉해제(예컨대, 나트륨 스타치 글리콜레이트, 가교형 폴리돈, 가교형 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스); 표면 활성제 또는 분산제 또는 습윤제(예컨대, 나트륨 라우릴 설페이트); 및 보존제(예컨대, 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트, 소르브산 등) 등과 혼합된, 분말 또는 과립 등과 같은 무유동 형태의 활성 화합물을, 적절한 기계로 압착시켜서 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤시킨 분말형 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형시켜서 제조할 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅시키거나 스코어링시킬 수 있고, 예컨대 목적하는 방출 프로필을 제공하도록 비율을 다양하게 한 히드록시프로필메틸 셀룰로스 등을 사용하여, 활성 화합물이 서방형 또는 제어 방출형 등으로 제공되도록 제형화할 수도 있다. 정제에는 선택적으로 위가 아닌 창자의 일부에서 방출되도록 장 코팅제를 제공할 수 있다.
- [0412] 국소(예컨대, 경피, 비강, 안구, 구강, 및 설하 등) 투여에 적합한 제형은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 액제, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어졸, 또는 오일 등으로 제형화할 수 있다. 다르게는, 제형은 활성 성분 및 선택적으로 하나 이상의 부형제 또는 희석제가 혼합된 밴드 또는 부착 플라스터 등과 같은 패치나 드레싱을 포함할 수 있다.
- [0413] 임으로 국소 투여하기에 적합한 제형은 감미 주성분, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 등에 활성 화합물을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 등의 불활성 주성분에 활성 화합물을 포함하는 파스틸; 및 적절한 액상 담체에 활성 화합물을 포함하는 구강 세척제 등을 포함한다.
- [0414] 안구용 국소 투여에 적합한 제형에는 또한 적절한 담체, 특히 활성 화합물용 수성 용매에 활성 화합물이 현탁되거나 용해된 안약 등이 포함된다.
- [0415] 비강 투여에 적합한 제형은, 담체가 고체이고, 입자 크기가 예컨대 약 20 내지 약 500 마이크로미터 범위인 조분을 포함하며, 이 제형을 들이마셔서, 즉, 코에 최대한 가까이 위치시킨 분말 용기로부터 비강 통로를 통하여 빠르게 흡입시키는 방식으로 투여한다. 담체가 투여용 액체인 적절한 제형 예컨대 분무기를 통한 에어졸 투여, 또는 비강 점적약, 비강 스프레이 등과 같은 것들은, 활성 화합물의 수성 또는 오일 용액 등을 포함한다.
- [0416] 흡입에 의한 투여에 적합한 제형은 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로-테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적절한 가스 등을 사용하는, 가압 팩의 에어졸 스프레이로 존재하는 것 등을 포함한다.
- [0417] 피부를 통한 국소 투여에 적합한 제형은 연고, 크림 및 에멀션 등을 포함한다. 연고로 제형화할 경우, 활성 화

합물은 선택적으로 파라핀 연고 베이스나 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 다르게는, 상기 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화할 수 있다. 바람직하다면, 크림 베이스의 수성상은 예컨대 약 30%(w/w) 이상의 다가 알콜, 즉, 2 이상의 히드록실 기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 솔비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다. 상기 국소 제형은, 바람직하게 피부 또는 기타 환부 등을 통한 활성 화합물의 흡수 또는 침투를 강화시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 강화제의 예로는 디메틸설폭시드 및 관련 유사체를 포함한다.

[0418] 국소 에멀션으로 제형화할 경우, 오일상은 단지 유화제(emulsifier)(아니면 에멀션화제(emulgent)라고 알려짐)만을 선택적으로 포함하거나, 또는 지방이나 오일 중 하나, 또는 지방과 오일 둘 모두와 하나 이상의 유화제의 혼합물을 포함할 수도 있다. 바람직하게, 친수성 유화제는 안정화제로 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한 바람직한 것은 오일과 지방 둘 모두를 포함하는 것이다. 이와 함께, 안정화제(들)가 함께 포함되거나 함께 포함되지 않은 유화제(들)는 소위 유화제 왁스를 구성하고, 상기 왁스는 오일 및/또는 지방과 함께, 크림 제형의 오일 분산상을 형성하는 소위 유화제 연고 베이스를 구성한다.

[0419] 적절한 에멀션화제 및 에멀션 안정화제는 Tween 60, Span 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세틸 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트 등을 포함한다. 제형에 적절한 오일 또는 지방의 선택은, 바람직한 표면(cosmetic) 특성을 얻게 되는 것을 기준으로 하는데, 약학 에멀션 제형에서 사용되는 대부분의 오일 중에서 활성 화합물은 그 용해성이 매우 낮을 수 있기 때문이다. 따라서, 크림은 바람직하게, 튜브 또는 기타 용기에서 누수되지 않도록 적절한 농도로 유지되는 비유분성, 비염색성 및 가용성 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 1 염기성 또는 2염기성 알킬 에스테르류 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸, 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP으로 알려진 분지쇄 에스테르의 블렌드를 사용할 수 있으며, 상기의 것들 중 마지막 세개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라서 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 다르게는 고용점 지질 예컨대 백색 연성 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 기타 미네랄 오일을 사용할 수 있다.

[0420] 직장 투여용으로 적합한 제형은 예컨대 코코아 버터 또는 살리실레이트 등을 포함하는 적절한 베이스를 이용한 좌제로 존재할 수 있다.

[0421] 질 투여용으로 적절한 제제는 활성 성분 이외에도, 예컨대 당분에서 적절한 것으로 알려진 담체들을 함유하는 스프레이 제형, 발포제, 페이스트, 겔, 크림, 탐폰, 질 좌제 등으로 존재할 수 있다.

[0422] 비경구 투여용(예컨대, 피부, 피하, 근육내, 정맥내 및 피내를 포함하는, 주사에 의한 투여 등)으로 적절한 제형은 항산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 박테리아 성장 억제제, 및 제형이 대상 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질 등을 함유할 수 있는, 수성 및 비수성의 등장성이며, 발열원을 함유하지 않은 멸균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액, 및 화합물이 혈액 성분 또는 다른 장기를 표적화하도록 설계된 리포솜이나 기타 미립자 시스템을 포함한다. 이러한 제형으로 사용하기에 적절한 등장성 운반체(vehicles)의 예로는 염화나트륨 주사액, 링거액, 또는 젖산 링거 주사액 등이 포함된다. 통상, 액체 중의 활성 화합물의 농도는 약 1 ng/mL~약 10 ug/mL, 예컨대 약 10 ng/mL~약 1 mg/mL이다. 상기 제형은 단위 용량 또는 복수 용량의 밀봉 용기, 예를 들어, 앰플 및 바이알로 존재할 수 있고, 사용 직전에 멸균 액상 담체, 예컨대 주사용 수를 첨가하는 것이 요구되는 동결 건조 상태(lyophilised)로 보관할 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액을 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조할 수 있다. 제형은 활성 화합물이 혈액 성분 또는 하나 이상의 장기를 표적화하도록 설계한 리포솜 또는 기타 미립자 형태일 수 있다.

[0423] **용량**

[0424] 활성 성분, 및 상기 활성 성분을 포함하는 조성물의 적절한 용량은 환자에 따라서 다양할 수 있음을 이해해야 한다. 최적 용량을 결정하는 것은 대체로 본 발명의 치료에 의한 어떠한 위험이나 유독한 부작용에 대해 치료적 혜택 수준의 균형을 맞추는 것을 포함한다. 선택되는 용량 수준은, 이에 제한되는 것은 아니나, 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 분비율, 치료 기간, 병용하여 사용되는 기타 약물, 화합물, 및/또는 물질, 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 전반적인 건강 상태, 및 사전 병력 등을 포함하는 다양한 인자에 따라서 좌우된다. 대체로, 유해하거나 유독한 부작용을 야기하지 않으면서 바람직한 효능을 얻을 수 있는, 작용 부위에서의 국소 농도를 용량으로 취하게 되더라도, 화합물의 양 및 투여 경로는, 결국 담당의 판단에 의해 결정된다.

[0425] 생체 내 투여는 치료 과정에 걸쳐서 연속적으로 또는 간헐적으로(예컨대 적절한 간격으로 복용량을 나누어서),

1회 복용량(one dose)으로 실시할 수 있다. 투여에 가장 효과적인 수단 및 용량을 결정하는 방법은 당 분야의 당업자에게는 공지이며, 치료에 사용되는 제형, 치료 목적, 치료할 표적 세포, 및 치료할 대상에 따라 다양하다. 치료 담당의가 선택한 투약 수준 및 패턴에 따라 단일 투여 또는 복수 투여를 수행할 수 있다.

[0426] 대체로, 활성 성분의 적절한 복용량은 대상의 몸무게 1킬로그램 당 1일 약 100 μg ~약 250 mg이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 프로드러그 등일 경우, 투여되는 양은 모화합물을 기초로 산출하게 되므로, 사용되는 실제 무게는 비례적으로 증가하게 된다.

실시예

[0427] **일반적인 실험 방법**

[0428] Merck Kiesegel 60 F₂₅₄ 유리 배면형 플레이트를 사용하여 박막 크로마토그래피를 수행하였다. 상기 플레이트는 UV 램프(254 nm)를 사용하여 가시화하였다. E.M.Merck에서 판매하는 실리카 겔 60(입자 크기 40~63 μm)을 플래시 크로마토그래피에 사용하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker DPX-300 장치 상에 300 MHz에서 기록하였다. 테트라메틸실란에 대하여 화학적 변위를 대조하였다.

[0429] **라이브러리 샘플의 정제 및 동정**

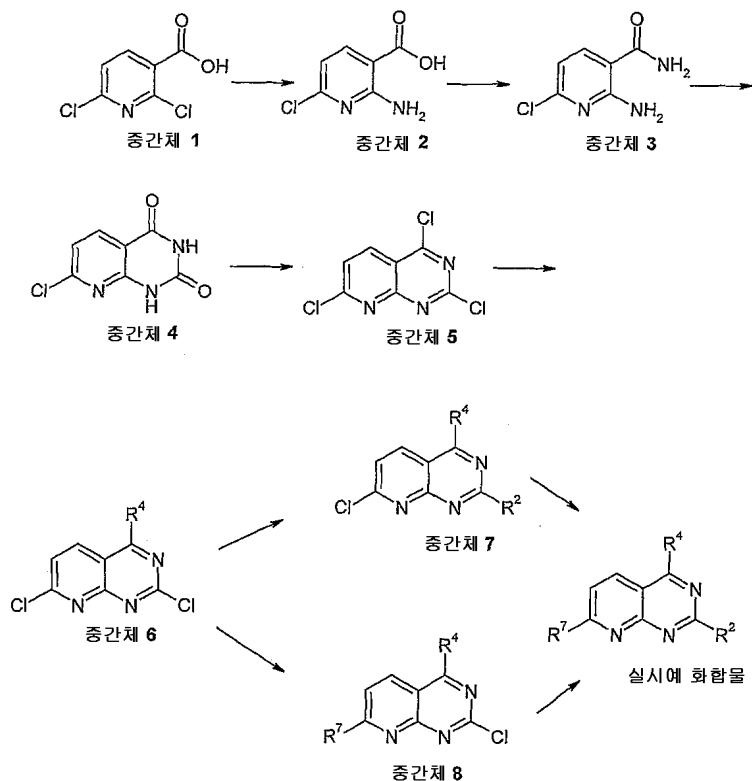
[0430] 상기 샘플들을 Gilson LC 유닛에서 정제하였다. 이동상 A-0.1% 수성 TFA, 이동상 B-아세트니트릴; 유속 6 mL/분; 구배-통상 1분간 90% A/10% B로부터 출발하여 15분 후 97%로 증가시키고, 2 분간 유지시킨 후, 출발 조건으로 되돌아감. 컬럼: Jones Chromatography Genesis 4 μm , C18 컬럼, 10 mm×250 mm. 254 nm에서의 UV 검출을 기초로 피크를 얻음.

[0431] 질량 스펙트럼은 양이온 모드로 Finnegan LCQ 장치에서 기록하였다. 이동상 A-0.1% 수성 포름산. 이동상 B-아세트니트릴; 유속 2 mL/분; 구배- 1분간 95% A/5% B에서 출발하여, 5분 후 98% B로 증가시키고 난 후, 3분간 유지시키고 출발 조건으로 되돌아감. 컬럼: 다양할 수 있으나, 항상 C18 50 mm×4.6 mm 사용(현재는 Genesis C18 4 μm , Jones Chromatography). PDA detection Waters 996, 스캔 범위 210~400 nm.

[0432] **마이크로웨이브 합성**

[0433] 반응은 로봇팔이 구비된 Personal Chemistry™ Emrys Optimiser microwave 합성 유닛을 사용하여 수행하였다. 전력 범위는 2.45 GHz에서 0~300 W이다. 압력 범위 0~20 bar; 온도 2~5°C/sec로 승온; 온도 범위 60~250°C.

[0434] 2,4,7-치환된 피리도피리미딘 유도체의 합성



[0435]

[0436] 중간체:

[0437] a) 2-아미노-6-클로로니코틴산(중간체 2)

[0438] 2,6-디클로로니코틴산(중간체 1)(1 당량)에 액상 암모니아를 첨가하였다(암모니아 중 기질의 0.6M 용액을 만들기에 충분한 정도). 현탁물을 압력 용기에 밀봉하고 이어서 서서히 130℃로 가열하였다. 주목할 것은, 이 온도에서 18bar의 압력이 관찰되었다는 것이다. 이러한 온도 및 압력을 추가 16시간 동안 유지하였고, 이후 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 압력 용기를 개방하고 반응물을 빙냉수(1 반응물 부피)에 부었다. 얻어진 용액을 진한 HCl을 이용하여 pH 1~2로 산성화시키고 침전물을 형성시켰다. 이 산성 혼합물을 실온으로 따뜻하게 되도록 방치하고 추가 30분간 이처럼 교반하였다. 이후 현탁물을 디에틸 에테르(3×400 mL)로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 이어서 여과하고 여과물을 진공 농축하여 백색 고체를 얻었으며, P₂O₅ 상에서 추가 건조하여 상기 명칭의 화합물을 임의의 추가 정제 없이 사용할 수 있는 안정한 형태로 얻었다(90% 수율 및 96% 순도). m/z (LC-MS, ESP): 173 [M+H]⁺ R/T = 3.63분.

[0439] b) 2-아미노-6-클로로니코틴아미드(중간체 3)

[0440] 불활성 대기하에서, 무수 THF 중의 2-아미노-6-클로로니코틴산(중간체 2)(1 당량)의 0.3 M 용액에 티오닐 클로라이드(3.3 당량)를 점적하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 시간 후, 반응 물을 진공 농축하여 미정제의 노란색 고형 잔류물을 얻었다. 이 미정제 고형분을 THF(초기 반응물 부피와 동일)에 용해시키고 다시 진공 농축하여 노란색 고형 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 다시 한번 THF에 용해시키고 이전처럼 농축시켜서 고형 잔류물을 얻고 이어서 THF(0.3M의 용액 제공)에 용해시키고, 1시간 동안 용액에 암모니아 가스를 통과시켜서 기포를 발생시켰다. 얻어진 침전물은 여과 제거하고 여과물을 진공 농축하여 노란색 침전물을 얻고 50℃에서 물로 분말화시키고 건조하여 상기 명칭의 화합물을 얻었는데(92% 수율, 93% 순도), 이는 임의의 추가 정제 없이 사용하기 적절하게 순수한 형태이다. m/z (LC-MS, ESP): 172 [M+H]⁺ R/T = 3.19분.

[0441] c) 7-클로로-1H-피리도[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(중간체 4)

[0442] 불활성 대기하에서, 무수 톨루엔 중의 2-아미노-6-클로로니코틴아미드(중간체 3)(1 당량)의 교반 용액(0.06 M)에 옥살릴 클로라이드(1.2 당량)를 점적하였다. 얻어진 혼합물을 이어서 4시간 동안 환류(115℃)로 가열하고 이후 추가 16시간 동안 냉각 및 교반하였다. 이후 미정제 반응 혼합물을 절반 부피로 진공 농축 및 여과하여, 임

의 추가 정제없이 사용하기 적절하게 순수한 형태로 목적 생성물을 얻었다(95% 수율, 96% 순도). m/z (LC-MS, ESP): 196 $[M-H]^-$ R/T = 3.22분.

[0443] d) 2,4,7-트리클로로-피리도[2,3-d]피리미딘(중간체5)

[0444] 불활성 대기하에서 무수 톨루엔 중의 디온(중간체 4)(1 당량)의 교반된 0.5 M 현탁물에 디이소프로필에틸아민(3 당량)을 서서히 부가하였다. 이후 이 반응 혼합물을 30분간 70℃로 가열하고 이어서 실온으로 냉각하고 $POCl_3$ (3 당량)를 첨가하였다. 2.5 시간 동안 이 반응물을 100℃로 가열하고 이어서 냉각 및 진공 농축하여 미정제 슬러리를 얻었으며, 이후 이를 EtOAc에 현탁하고 Celite™의 얇은 패드를 통과시켜 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 갈색 오일을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2 에 용해시켜 30분간 실리카 겔 상에서 교반하였다. 이 시간 이후, 실리카는 여과로 제거하고, 여과물을 농축하였으며 미정 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 분석적으로 순수한 형태로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(48% 수율, 96% 순도). m/z (LC-MS, ESP): 234 $[M+H]^+$ R/T = 4.21분.

[0445] e) 4-아미노-2,7-디클로로피리도피리미딘(중간체 6)

[0446] CH_2Cl_2 중의 트리클로로 기질(중간체 5)(1 당량)의 냉각된(0~5℃) 교반 용액(0.1 M)에 디이소프로필에틸아민(1 당량)을 점적하였다. 이어서, 적절한 아민(1 당량)을 1시간 동안 반응 혼합물에 분할 첨가하였다. 이 용액을 추가 1시간 동안 교반하면서 실온으로 유지시키고 이후 혼합물을 물로 세정하였다(2×1 반응물 부피). 수성 추출물을 배합하고 CH_2Cl_2 로 추출하였다(2×1 반응물 부피). 다음으로 유기 추출물을 배합하고, 건조(황산나트륨), 여과 및 진공 농축하여 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 장기간 건조하면서 고형화시켰다. 이 고형분을 디에틸 에테르로 분말화하고 여과하였으며, 케익은 차가운 디에틸 에테르로 세정하여 임의 추가 정제없이 사용할 수 있는 적절하게 순수한 형태로 상기 명칭의 화합물을 얻었다.

[0447] **중간체 6a:** 2,7-디클로로-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘; R^4 =모르폴리노; (92% 수율, 90% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 285 $[M+H]^+$ R/T = 3.90분

[0448] **중간체 6b:** 2,7-디클로로-4-((2S,6R)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리도[2,3-d]피리미딘; R^4 =(2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴리노; (99% 수율, 90% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 313 $[M+H]^+$ R/T = 4.39분

[0449] f) 2,4-디아미노-7-클로로피리도피리미딘(중간체 7)

[0450] 불활성 대기하에서, 무수 디메틸 아세트아미드 중의 적절한 디클로로 기질(중간체 6a 또는 6b)(1 당량)의 용액(0.2 M)에 디이소프로필에틸아민(1 당량)을 첨가하고 이어서 적절한 아민(1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 48시간 동안 70℃에서 가열하고, 주위 온도로 냉각하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고(1 반응물 부피), 물로 세정하였다(3×1 반응물 부피). 유기 추출물을 진공 농축하여 시럽을 얻고 이를 EtOAc(1 반응물 부피)에 용해하였으며, 포화 염수 용액으로 세정하고 건조(황산나트륨) 및 진공 농축하여 오일을 얻었다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc:Hex(7:3)~(1:1)으로 용리)로 정제하여 임의 추가 정제없이 사용하기 적절하게 순수한 노란색 고체로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다.

[0451] **중간체 7a:** 7-클로로-2-((2S,6R)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘; R^4 = 모르폴린, R^2 = cis-디메틸모르폴린; (45% 수율, 85% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 348 $[M+H]^+$ R/T = 4.16분

[0452] **중간체 7b:** 7-클로로-4-(2-메틸-피페리딘-1-일)-2-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘; R^4 = 모르폴린, R^2 = 2-메틸피페리딘; (57% 수율, 95% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 348.1 $[M+H]^+$ R/T = 3.42분

[0453] **중간체 7c:** 7-클로로-4-((2S,6R)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-2-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)피리도[2,3-d]피리미딘(화합물 11k의 중간체) R^4 = cis-디메틸모르폴린, R^2 = (S)-3-메틸-모르폴린; (48% 수율, 90% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 378 $[M+H]^+$ R/T = 3.74분

[0454] **중간체 7d:** 7-클로로-2-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘(화합물 11a의

중간체): R^4 = 모르폴린, R^2 = (S)-3-메틸-모르폴린; (70% 수율, 97% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 350 $[M+H]^+$ R/T = 3.44분

[0455] **중간체 7e:** 7-클로로-2-(2-에틸-피페리딘-1-일)-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘(화합물 11a의 중간체): R^4 = 모르폴린, R^2 = 2-에틸-피페리딘; (56% 수율, 95% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 362 $[M+H]^+$ R/T = 3.78분

[0456] g) 4-아미노-7-아릴-2-클로로피리도피리미딘(중간체 8)

[0457] 수중(1 부피) 적절한 분산 또는 에스테르(1당량)의 용액(0.09 M)에 적절한 2,7-디클로로-4-아미노 피리도피리미딘(1 당량)(중간체 6a 또는 6b), 탄산칼륨(2.5 당량) 및 아세트니트릴(1 부피)을 첨가하였다. 15분간 초음파처리하면서 용액에 질소를 통과시켜 포말화시켜서 혼합물을 탈가스화시키고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.03 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 추가 5분간 탈가스화시키고 내부(inter) 대기하 95℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각하고 진공하에 여과하였다. 여과물을 진공 농축시키고 얻은 고형 잔류물을 CH_2Cl_2 (1 부피)에 용해시키고 물로 세정하였다(1 부피). 유기 추출물을 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공 농축하여 무정형 고체를 얻고 이를 Et_2O 로 분말화하여 미분으로서 목적 생성물을 얻었다.

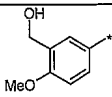
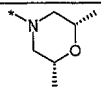
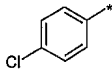
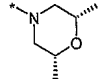
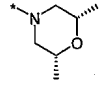
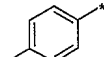
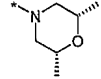
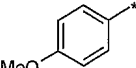
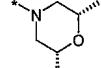
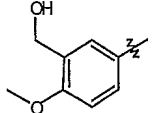
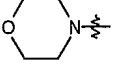
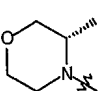
[0458] **중간체 8a**(R^4 =모르폴린, R^7 = 4-클로로페닐)

[0459] 2-클로로-7-(4-클로로-페닐)-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘; 1H NMR (300 MHz, 용매 $CDCl_3$ δ ppm 8.29-7.96 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 7.54-7.21 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.91 (m, 8H).

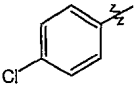
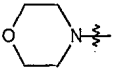
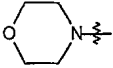
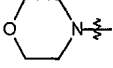
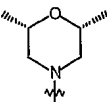
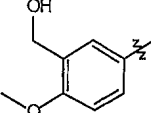
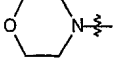
[0460] **실시예 1**

[0461] R^7 =아릴(실시예 1a-bx)

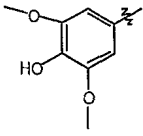
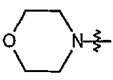
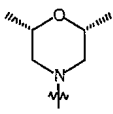
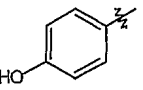
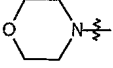
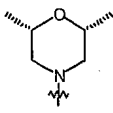
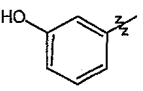
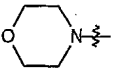
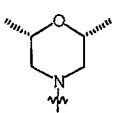
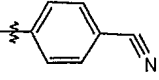
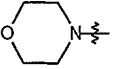
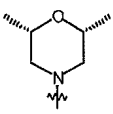
[0462] 적절한 클로로-기질(중간체 7a-e)(1 당량)을 톨루엔/에탄올(1:1) 용액(0.02 M)에 용해시켰다. 탄산나트륨(2 당량) 및 적절한 봉산을 첨가하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.1 당량)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 혼합물을 마이크로웨이브 방사선에 30분간 노출시켰다(140℃, 중간 흡광 설정). 완료시, 샘플을 실리카 카트리지를 통해 여과시키고, $EtOAc$ 으로 세정하였으며, 진공 농축하였다. 이어서 미정제 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 하기 열거한 화합물들을 얻었다.

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1a				7.66	466.6	89
1b				9.56	440.4	85
1c				8.57	406.5	88
1d				4.56	420.5	89
1e				4.41	436.5	98
1f				4.13	452.3	99

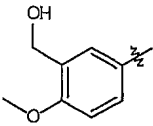
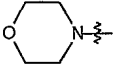
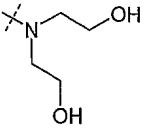
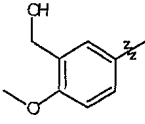
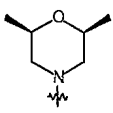
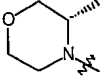
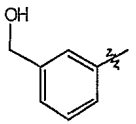
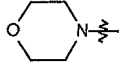
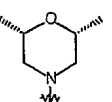
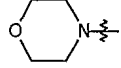
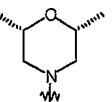
[0463]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1g				4.82	424	99
1h				4.66	390.1	96
1i				8.12	412.3	93
1j				4.38	450.1	96

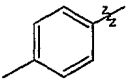
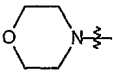
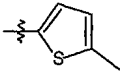
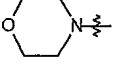
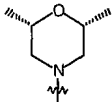
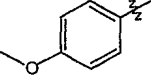
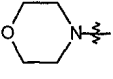
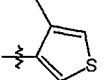
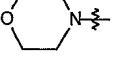
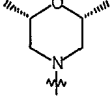
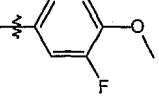
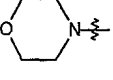
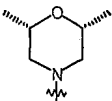
[0464]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1k				7.75	482.5	89
1l				7.88	422.4	99
1m				9.08	478.4	99
1n				8.52	431.4	95

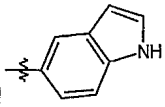
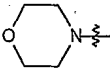
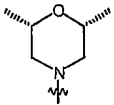
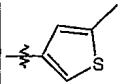
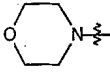
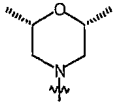
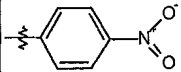
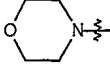
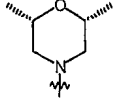
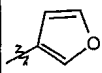
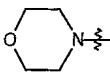
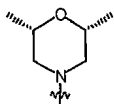
[0465]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1o				3.89	456.4	93
1p				4.36	480.5	100
1q				4.09	436.4	100
1r				4.03	396.2	100

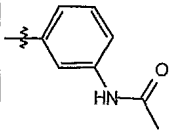
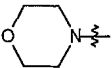
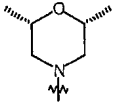
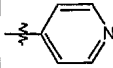
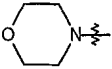
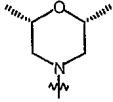
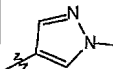
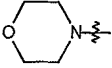
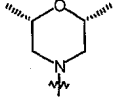
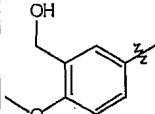
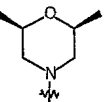
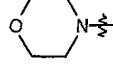
[0466]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1s				10.19	404.2	97
1t				4.66	426.3	98
1u				4.67	420.1	95
1v				4.53	426.3	99
1w				9.11	454.4	100

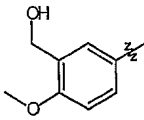
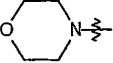
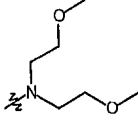
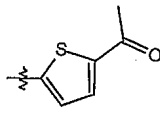
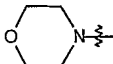
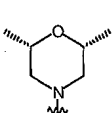
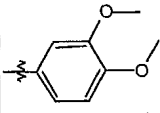
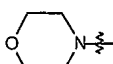
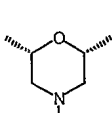
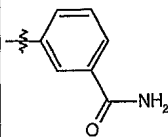
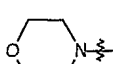
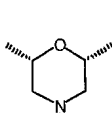
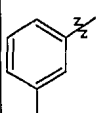
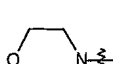
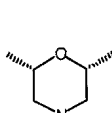
[0467]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1x				8.93	445.3	97
1y				4.72	426.4	99
1z				8.89	451.5	80
1aa				7.66	396.4	99

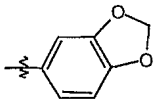
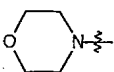
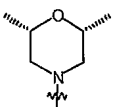
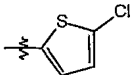
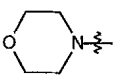
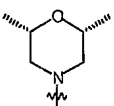
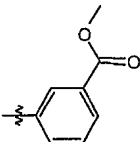
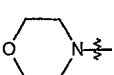
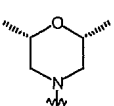
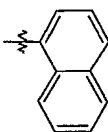
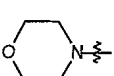
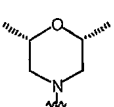
[0468]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1ab				7.65	463.4	85
1ac				3.62	407.4	99
1ad				7.06	410.4	99
1ae				4.24	466.5	100

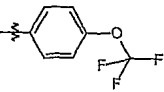
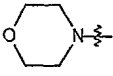
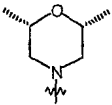
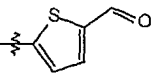
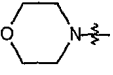
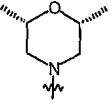
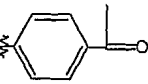
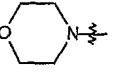
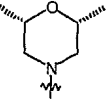
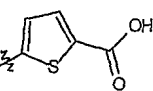
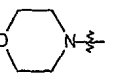
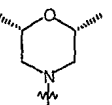
[0469]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1af				4.33	484.4	96
1ag				4.44	454.3	98
1ah				8.43	466.4	97
1ai				6.98	449.4	100
1aj				9.06	420.4	90

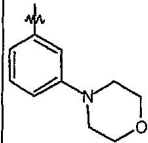
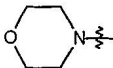
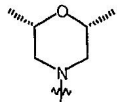
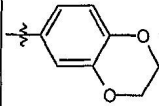
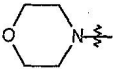
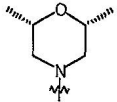
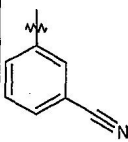
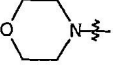
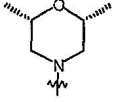
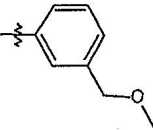
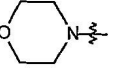
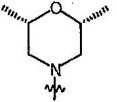
[0470]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1ak				8.95	450.4	96
1al				9.45	446.2	88
1am				8.92	464.4	99
1an				9.85	456.4	97

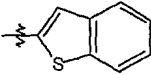
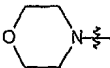
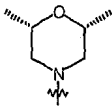
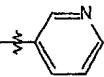
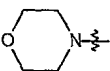
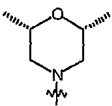
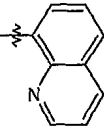
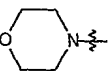
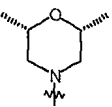
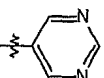
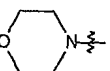
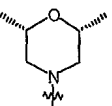
[0471]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1ao				10.42	490.4	97
1ap				4.41	440.3	99
1aq				8.4	448.5	97
1ar				7.66	456.4	99

[0472]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1as				8.46	491.5	99
1at				8.97	464.4	99
1au				8.35	431.5	93
1av				8.59	450.4	99

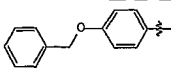
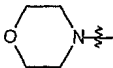
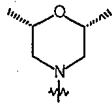
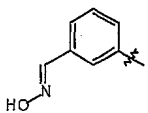
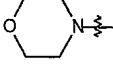
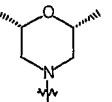
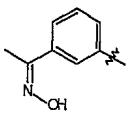
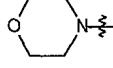
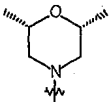
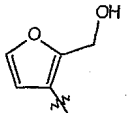
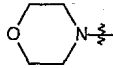
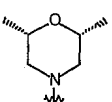
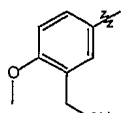
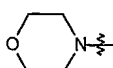
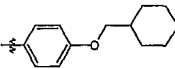
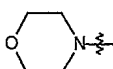
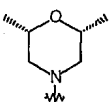
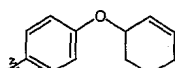
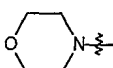
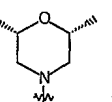
[0473]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1aw				10.1	462.4	98
1ax				6.03	407.4	100
1ay				7.63	457.5	99
1az				6.4	408.4	99

[0474]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1ba				9.08	478.4	99
1bb				3.95	452.3	95
1bc				9.01	464.4	99
1bd				4.69	464.3	98
1be				4.31	426.3	100

[0475]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1bf				4.9	512.4	100
1bg				7.82	449.5	90
1bh				8.18	463.5	89
1bi				3.89	426.4	100
1bj				5.45	353.2	100
1bk				5.43	518.4	96
1bl				11.28	502.3	95

[0476]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1bm				4.13	480.4	97
1bn				4.79	464.4	97
1bo				5.2	492.4	93
1bp				4.5	508.4	90
1bq				4.81	476.4	100
1br				9.44	450.3	98
1bs				4.65	424.3	99

[0477]

	R ⁷	R ⁴	R ²	체류시간 (분)	[m/z]	순도 (%)
1bt				9.26	506.3	98
1bu				4.78	438.4	99
1bv				11.43	526.3	99
1bw				11.54	548.3	98
1bx				5.37	506.4	95

[0478]

[0479]

실시예 1bj: - ¹H NMR (300 MHz, 용매 CDCl₃) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.70, 8.37 d, 2.34 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.60, 2.34 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.95-3.71 (m, 8H), 2.50 (m, 3H).

[0480]

실시예 2

[0481]

R⁷=치환된 아미노(실시예 2a-2bg)

[0482]

1,4-디옥산(0.04 M) 중 적절한 클로로-기질(중간체 7a-e)(1 당량)의 용액에 적절한 아민(1.2 당량), 탄산세슘(2 당량), XantphosTM 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 마이크로 방사선 영향하에서 가열에 노출시켰다(표준 흡광 설정, 150℃, 20분). 이어서, 미정제 반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 하기 열거한 화합물들을 얻었다.

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2a				95	421	4.65
2b				96	513	4.12
2c				95	451	3.6
2d				98	373.1	7.18
2e				83	389.2	3.73
2f				100	472.2	3.49
2g				96	479.5	8.81

[0483]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2h				85	446.5	8.34
2i				91	405.5	9.41
2j				99	435.5	4.61
2k				86	455.5	9.68
2l				96	514.5	9.38
2m				100	525.6	10.46
2n				96	463.6	10.62
2o				92	472.5	9.44

[0484]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2p				98	553.6	11.83
2q				97	486.6	10.22
2r				100	412.4	3.5
2s				92	538.2	10.59
2t				86	436.2	3.44
2u				81	459.4	4.26
2v				88	399.6	7.96
2w				90	442.6	5.13
2x				94	426.4	8.52

[0485]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2y				95	515.6	8.71
2z				92	445.4	9.49
2aa				98	471.5	9.04
2ab				69	492.6	6.25
2ac				73	502.5	9.48
2ad				97	524.2	9.68
2ae				96	525.4	4.79
2af				98	427.5	4.55

[0486]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2ag				100	413.4	4.36
2ah				95	385.3	3.88
2ai				89	399.5	8.13
2aj				94	399.5	8.18
2ak				91	378.4	7.81
2al				99	441.6	9.95
2am				92	385.5	7.46
2an				99	469.4	4.31
2ao				98	427.5	3.91

[0487]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2ap				83	512.2	4.97
2aq				94	427.1	94
2ar				99	436.1	3.9
2as				98	482.1	4.36
2at				98	510.5	8.96
2au				98	463.6	4.03
2av				99	473.6	4.12
2aw				99	500.6	4.17
2ax				82	489.5	4.84

[0488]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2ay				98	488.5	4.56
2az				100	422.5	3.73
2ba				100	422.5	3.6
2bb				99	423.5	3.94
2bc				97	423.5	4.11
2bd				100	436.5	4.00
2be				99	436.5	4.49
2bf				95	544.6	5.23

[0489]

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
2bg				99	436.5	3.94
2bf				5.35	330.3	96

[0490]

[0491]

실시예 2bf:- ¹H NMR (300 MHz, 용매 CDCl₃) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.95 Hz, 1H), 3.82-3.50 (m, 11H), 3.31 (s, 1H), 2.70-2.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.30 Hz, 1H)

[0492]

실시예 3

[0493]

R⁷ = NH₂ (실시예 3a-b)

[0494] 이소프로판올(0.6 M) 중 적절한 클로로-기질(중간체 7a-e)(1 당량)의 용액에 농축된 수성 암모니아 용액(5 부피)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 마이크로 방사선 영향하에서 가열하였다(고흡광 설정, 150℃, 30 분). 이어서 반응 혼합물을 냉각하고 물로 희석하였으며(3 부피), EtOAc로 추출하였다(2×3 부피). 배합된 유기 추출물을 건조(황산나트륨), 여과 및 진공 농축하여 미정제 잔류물을 얻었고 플래스 크로마토그래피(SiO₂)(용리 액-EtOAc/MeOH(95:5)~(9:1))로 추가 정제하여 분석적으로 순수한 형태로 하기 화합물들을 얻었다.

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
3a				95	345.2	3.86
3b				91	329.4	7.33

[0495]

[0496]

실시예 4

[0497]

R⁷=우레아 (실시예 4a-i)

[0498]

무수 THF 중의 적절한 아미노-기질(예를 들어 실시예 3a 또는 3b)(1 당량)의 용액(0.02M)에 적절한 이소시아네이트(2 당량)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 1시간 동안 60℃로 가열하였다. 미정제 반응 혼합물을 이어서 분취용 HPLC로 정제하여 하기 화합물들을 얻었다.

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
4a				99	416.5	3.8

[0499]

[0500]

실시예 5

[0501]

R⁷=아미도(실시예 5a-g)

[0502]

무수 CH₂Cl₂ 중의 적절한 아민-기질(실시예 3a 또는 3b)(1 당량)의 용액(0.02 M)에 트리에틸아민(2 당량) 및 적절한 산 클로라이드(2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 이어서 용매를 대기 압력에서 증발시켰으며 미정제 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 하기 화합물들을 얻었다.

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
5a				95	402.2	4.49
5b				96	441.2	4.16
5c				100	413.2	3.89
5d				98	495.2	4.34
5e				83	501.2	4.28
5f				95	387.2	6.04
5g				99	454.5	3.85

실시예 6

R⁷=설폰아미도

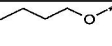
무수 CH₂Cl₂ 중의 적절한 아민-기질(실시예 3a 또는 3b)(1 당량)의 용액(0.02 M)에 트리에틸아민(2 당량) 및 적절한 설폰일 클로라이드(2 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용액을 대기 압력에서 증발시켰으며, 미정제 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 얻었다.

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
6				85	423.5	3.87

실시예 7

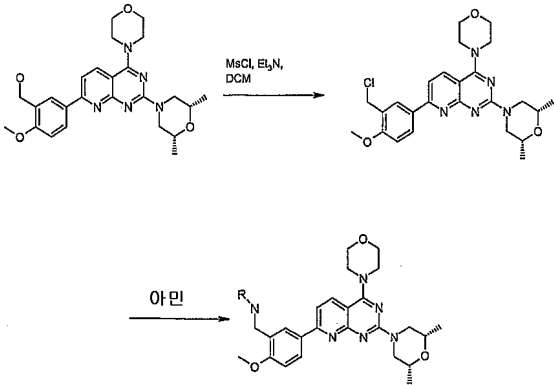
R⁷=알콕시

적절한 알콜 용매(0.16 M) 중 적절한 클로로-기질(중간체 7a-e)(1 당량)의 용액에 탄산칼륨(5 당량)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 마이크로 방사선의 영향하에서 가열하였다(160℃, 고흡광 설정, 30분). 혼합물을 건조 농축시키고 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 얻었다.

	R ⁴	R ²	R ⁷	순도 %	m/z [MH] ⁺	RT (분)
7				100	402.2	4.49

실시예 8

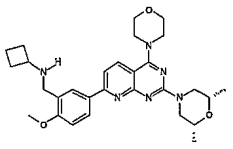
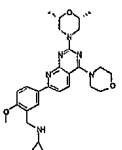
R⁷ = 4-알콕시-3-아미노메틸-페닐(실시예 8a-8bh)

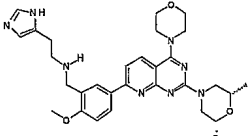
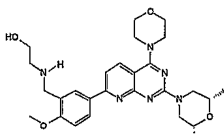
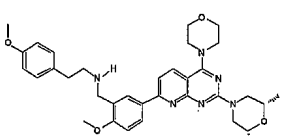
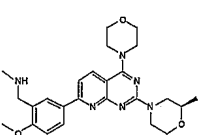
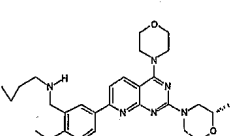


CH₂Cl₂ 중의 실시예 1a(1 당량)의 0.1 M 용액에 Et₃N(1 당량)를 첨가하고 이어서 메탄설포닐 클로라이드(1.1 당량)를 점적하였다. 이 반응 물을 불활성 대기하에서 90분간 교반하고 이어서 물로 켄칭하였고(2×1 부피), 유기 추출물을 분리하고 건조(MgSO₄), 여과 및 진공 농축하였다. 이어서 미정제의 노란색 겔을 디에틸 에테르에 희석하고 강하게 교반하였다. 이후 얻어진 노란색 침전물을 여과하고 회수하여 추가 정제없이 사용하기 적절하게 순수한 형태로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(98%).

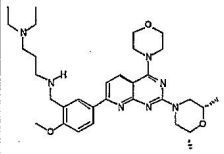
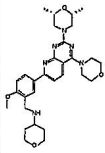
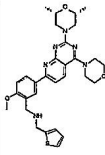
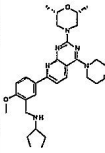
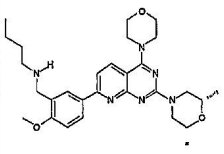
7-(3-클로로메틸-4-메톡시-페닐)-2-((2S,6R)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘; (98.9% 수율, 94% 순도) m/z (LC-MS, ESP): 이온화하지 않음 [M+H]⁺ R/T = 3.98분

디메틸포름아미드 중의 7-(3-클로로메틸-4-메톡시-페닐)-2-((2S,6R)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-4-모르폴린-4-일-피리도[2,3-d]피리미딘(1 당량)의 0.03 M 용액에 탄산칼륨(2.6 당량)을 첨가하고 트리에틸아민(1 당량)과 최종적으로 적절한 아민(1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 40℃로 가열한 후 분취용 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물을 얻었다.

		순도 (%)	재류시간 (분)	[m/z]
8a		99	3.86	519.5
8b		77	6.32	

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8c		98	5.29	559.5
8d		98	5.96	509.4
8e		87	7.56	599.5
8f		100	6	479.5
8g		99	3.88	519.5

[0519]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8h		99	3.57	578.5
8i		99	6.21	549.6
8j		95	6.97	561.5
8k		99	6.8	533.5
8l		99	3.95	521.5

[0520]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8m		99	4.04	535.4
8n		99	4.18	575.5
8o		99	7.14	547.5
8p		75	7.75	561.5
8q		99	4.12	549.4

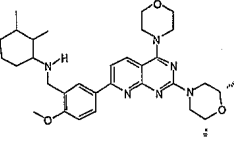
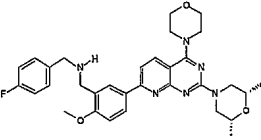
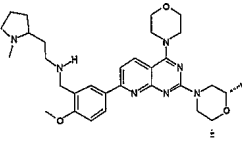
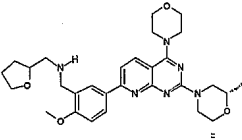
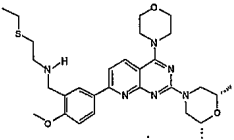
[0521]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8r		93	6.36	507.6
8s		100	6.71	551.5
8t		99	4.11	549.5
8u		98	6.73	521.5
8v		99	6.25	523.4

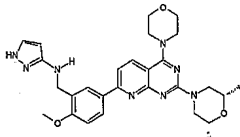
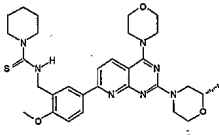
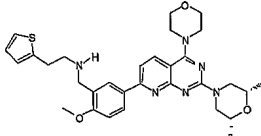
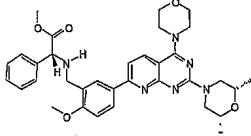
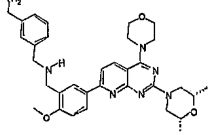
[0522]

		순도 (%)	채류시간 (분)	[m/z]
8w		99	4.1	561.5
8x		99	4.14	571.4
8y		99	4.12	658.4
8z		99	4.07	615.5
8aa		99	3.73	577.4

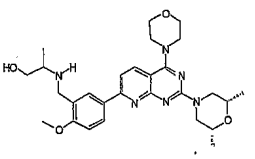
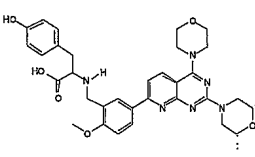
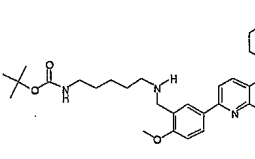
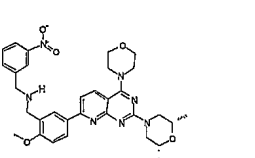
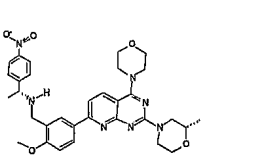
[0523]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8ag		99	3.96	575.3
8ah		99	4.12	573.5
8ai		99	3.61	576.5
8aj		99	3.91	549.4
8ak		99	4.01	553.4

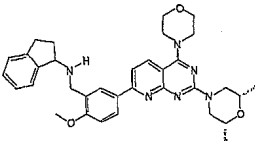
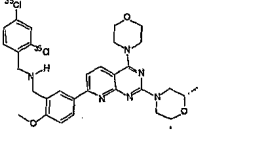
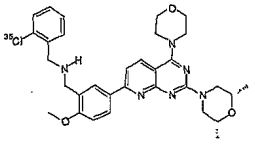
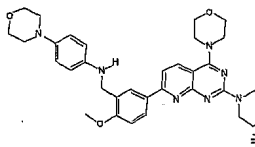
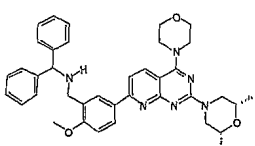
[0525]

		순도 (%)	재류시간 (분)	[m/z]
8al		83	4.18	531.4
8am				
8an		92	4.10	575.4
8ao		97	4.17	613.4
8ap		99	3.64	584.5

[0526]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8aq		99	3.79	523.4
8ar		98	4.10	629.5
8as		99	4.20	650.5
8at		99	4.11	600.4
8au		86	4.20	614.4

[0527]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8av		94	4.20	581.5
8aw		99	4.33	623.4
8ax		99	4.17	589.4
8ay		83	4.22	626.5
8az		96	4.41	631.5

[0528]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8ba		89	5.14	647.5
8bb		99	3.95	601.4
8bc		99	4.27	583.4
8bd		99	3.97	583.4
8be		99	4.29	613.5

[0529]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
8bf		74	10.36	627.6
8bg		93	7.13	599.2

[0530]

[0531]

실시예 9

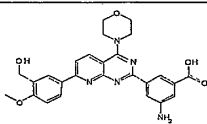
[0532]

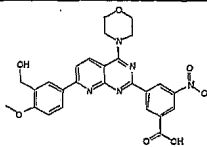
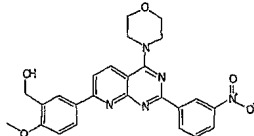
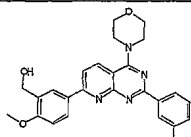
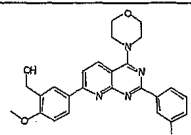
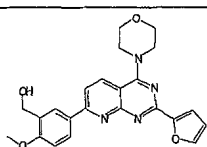
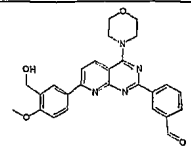
R²=아릴 ; R⁷=아릴(실시예 9a-9ae)

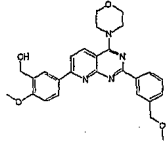
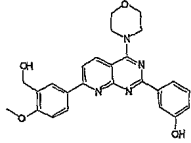
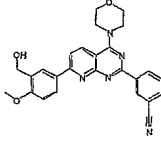
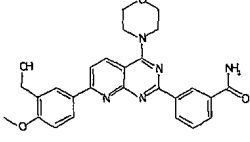
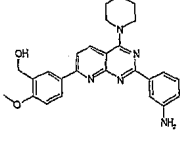
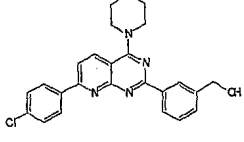
[0533]

아세트니트릴/물(1:1 비율-0.025 M) 중 적절한 2-클로로-피리도피리미딘(중간체 8a)(1 당량)에 적절한 봉산 또

는 에스테르(1 당량), 탄산칼륨(3.5 당량) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.05 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 불활성 대기하에서 2시간 동안 95℃로 가열하고 실온으로 냉각하였다. 이후 반응물을 얇은 실리카 패드를 통과시켜 여과하고, 1:1 혼합물 MeOH/CH₂Cl₂(1 부피)로 세정하였으며, 진공 농축하고 분취용 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(9a-9ae)을 얻었다.

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
9a		92	7.17	488.3

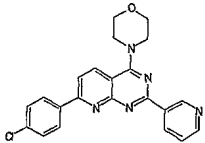
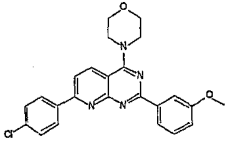
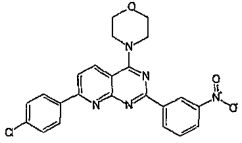
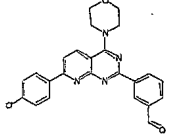
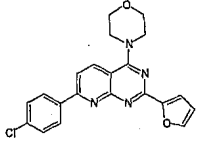
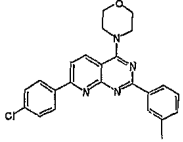
		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
9b		86	10.16	518.3
9c		95	10.72	474.3
9d		99	4.58	443.4
9e		95	4.53	459.4
9f		97	7.21	419.3
9g		83	4.35	457.3

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
9h		97	4.42	473.5
9i		97	4.01	445.3
9j		91	4.70	454.3
9k		79	7.19	472.3
9l		89	7.24	444.3
9m		98	4.45	433.2

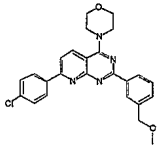
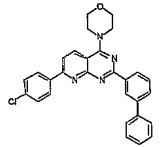
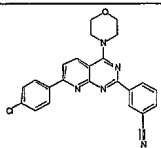
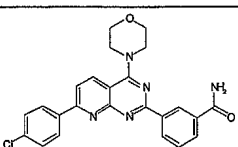
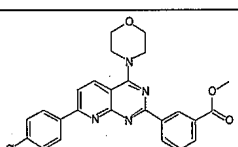
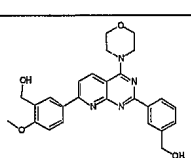
[0536]

		순도 (%)	재류시간 (분)	[m/z]
9n		99	3.54	458.3
9o		96	11.05	505.3
9p		98	7.49	471.2
9q		92	4.63	489.3
9r		99	11.32	497.3
9s				

[0537]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
9t		94	5.20	404.2
9u		96	5.24	433.2
9v		99	7.18	448.2
9w		83	6.25	431.2
9x		99	5.18	393.2
9y		81	5.83	417.2

[0538]

		순도 (%)	체류시간 (분)	[m/z]
9z		80	2.71	447.2
9aa		97	6.27	479.4
9ab		96	6.20	428.3
9ac		97	2.11	446.2
9ad		95	6.51	461.2
9ae		87	7.28	459.3

[0539]

[0540] 실시예 10

[0541] 효소 분석

[0542] mTOR 효소 활성 분석을 위해서, 면역침강을 통해 HeLa 세포의 세포질 추출물로부터 mTOR 단백질을 분리하고, 기질로서 재조합 PHAS-1를 이용하여 이전 기술된 바와 같이 분질적으로 활성을 측정하였다(참조 문헌 21).

[0543] 이하 화합물을 효소 분석하였다:- 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1j, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1u, 1v, 1w, 1x, 1y, 1z, 1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1aj, 1ak, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1ar, 1as, 1at, 1au, 1av, 1aw, 1ax, 1ay, 1az, 1ba, 1bb, 1bc, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2q, 2r, 2s, 2t, 2u, 2v, 2w, 2x, 2y, 2z, 2aa, 2ab, 2ac, 2ad, 2ae, 2af, 2ag, 2ah, 2ai, 2aj, 2ak, 2al, 2am, 2an, 2ao, 2ap, 2aq, 2ar, 2as, 2at, 2au, 2av, 2aw, 2ax, 2ay, 2az, 2ba, 2bb, 2bc, 2bd, 2be, 2bf, 2bg, 8bm, 8bn, 4a, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8p, 8q, 8r, 8s, 8t, 8u, 8v, 8w, 8x, 8y, 8z, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be, 8bf 및 8bg.

[0544] 시험한 모든 화합물은 mTOR에 대한 IC₅₀ 값이 10 μm 미만으로 나타났다.

- [0545] 이하 화합물들은 mTOR에 대한 IC₅₀ 값이 1 μ m 미만으로 나타났다: 1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1aj, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1ar, 1as, 1at, 1au, 1av, 1aw, 1ax, 1c, 1k, 1r, 1s, 1t, 1u, 1v, 1w, 1x, 1y, 1z, 2a, 2aa, 2ac, 2ad, 2af, 2ah, 2ap, 2aq, 2ar, 2as, 2av, 2aw, 2ax, 2az, 2b, 2bb, 2bd, 2be, 2c, 2e, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2n, 2p, 2q, 2t, 2u, 2z, 2bi, 3a, 3b, 5c, 8p, 8q, 8r, 8s, 8t, 8u, 8v, 8w, 8x, 8y, 8ae, 8af, 8am, 8ao, 8at, 8au, 8ay, 8az, 8ba, 8bd 및 8bf. 하기 화합물들은 mTOR에 대한 IC₅₀ 값이 100 nM 미만으로 나타났다: 1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1bb, 1bc, 2ba, 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8an, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8av, 8aw, 8ax, 8bb, 8bc, 8be, 8bg. 예를 들어, 화합물 1k는 IC₅₀ 값이 0.043 μ M이었다.
- [0546] **실시예 11**
- [0547] **대안적인 효소 분석**
- [0548] 이 분석에서는 재조합 mTOR에 의한 인산화를 억제하는 시험 화합물의 억제능을 측정하기 위하여 AlphaScreen technology(Gray 등, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245)를 이용하였다.
- [0549] mTOR의 아미노산 잔기 1362~2549(EMBL 등록번호 L34075)를 포함하는 mTOR의 C 말단 절두형을 문헌 [Vilella-Bach 등, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272]에 기술한 바와 같이 HEK293 세포에서 FLAG-태깅된 융합 형으로서 안정하게 발현시켰다. 이 HEK293 FLAG-태깅된 mTOR(1362-2549) 안정 세포주를 10% 가열 불활성화된 태아 소 혈청(FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392), 1% L-글루타민(Gibco, Catalogue No. 25030-024) 및 2 mg/mL 제네티신(G418 sulphate; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027)을 함유하는 Dulbecco 변형 Eagle 성장 배지(DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029)에서 평판내 성장률 70~90%까지 37°C에 5% CO₂에서 통상적으로 유지시켰다. 포유류 HEK293 세포주에서 발현시킨 후, 발현된 단백질을 표준 정제법을 이용하여 FLAG 에피토프 태그를 사용하여 정제하였다.
- [0550] 시험한 화합물은 DMSO 중에 10 mM 저장물로서 준비하였고 필요에 따라서 물로 희석하여 최종 분석 농도 범위로 만들었다. 각 화합물 희석물의 분취액(2 μ l)을 Greiner 384 웰 저용적(LV) 백색 폴리스티렌 평판(Greiner Bio-one)에 위치시켰다. 재조합 정제 mTOR 효소, 1 μ M 바이오틴화 펩티드 기질(바이오틴-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd), ATP (20 μ M) 및 완충 용액[Tris-HCl pH7.4 완충액(50 mM), EGTA (0.1 mM), 소 혈청 알부민(0.5 mg/mL), DTT(1.25 mM) 및 염화망간(10 mM) 포함]의 30 μ l 혼합물을 실온에서 90분간 교반시켰다.
- [0551] 최고 효소 활성화에 대해 최고 신호를 생성하는 대조군 웰은 시험 화합물 대신 5% DMSO를 사용하였다. 완전한 효소 억제에 대해 최소 신호를 생성하는 대조군 웰은 시험 화합물 대신 EDTA(83 mM)를 첨가하였다. 이들 분석 용액은 실온에서 2시간 동안 항온 반응시켰다.
- [0552] 각 반응은 EDTA (50 mM), 소 혈청 알부민(BSA; 0.5 mg/mL) 및 p70 S6 키나제(T389) 1A5 단일클론 항체(Cell Signalling Technology, Catalogue No. 9206B)를 함유하는 Tris-HCl pH7.4 완충액(50 mM)의 10 μ l 혼합물을 첨가하여 중지시키고, AlphaScreen 스트렙타비딘 공여체 및 단백질 A 수용자 비드(200 ng; Perkin Elmer, 각각 Catalogue No. 6760002B 및 6760137R)를 첨가하고 분석 평판을 암실 내 실온에서 20시간 동안 방치시켰다. 680 nm에서 레이저 광 여기로 발생된 최종 신호는 Packard Envision 장치를 이용하여 판독하였다.
- [0553] mTOR 매개 인산화 결과로서 인산화된 바이오틴화 펩티드가 발생부위(in situ)에서 형성되었다. AlphaScreen 스트렙타비딘 공여체와 회합된 인산화된 바이오틴화 펩티드는 Alphascree 단백질 A 수용자 비드와 회합된 p70 S6 키나제(T389) 1A5 단일클론 항체와 복합체를 형성하였다. 680 nm에서 레이저 광 여기시, 공여체 비드 : 수용자 비드 복합체는 측정할 수 있는 신호를 생성하였다. 따라서, mTOR 키나제 활성의 존재로 인해 분석 신호가 발생하는 것이다. mTOR 키나제 억제제 존재하에서, 신호 강도가 감소하였다. 주어진 시험 화합물에 대한 mTOR 효소 억제능을 IC₅₀ 값으로서 표시하였다. 하기 화합물들을 이 분석에서 스크리닝하였다:- 1bd, 1be, 1bk, 1bl, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 1bv, 1bw, 1bx, 2bf, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9i, 9j, 9m, 9n, 9o, 9p, 9q, 9r, 9s, 9t, 9u, 9v, 9w, 9x, 9y, 9z, 9aa, 9ab, 9ac, 9ad 및 9ae.
- [0554] 시험한 모든 화합물은 mTOR에 대한 IC₅₀ 값이 10 μ m 미만으로 나타났다. 하기 화합물들은 mTOR에 대한 IC₅₀ 값이 1 μ m 미만으로 나타났다: 1bk, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 9m, 9n, 9p, 9r, 9aa 및 9ad.

하기 화합물들은 mTOR에 대한 IC₅₀ 값이 300 nM 미만으로 나타났다: 1bd, 1be, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9ae, 9l, 9j, 9k, 9i, 9h, 1bj, 1bi, 1bh, 1bg 및 1bf. 예를 들어, 화합물 1b은 IC₅₀가 0.057 μ M이었다.

[0555] 실시예 12

[0556] 세포 증식 분석(GI₅₀)

[0557] 설포로다민 B(SRB) 분석(A)을 이용하여 세포 성장을 분석하였다. T47D (ECACC, 85102201) 세포를 10% 태아 소 혈청(FCS), 1% L-글루타민(Gibco BRL, 25030)이 함유된 RPMI(Invitrogen, 42401018)에서 성장률 80% 미만으로 통상적으로 계대하였다. 분석을 수행하기 위해서, T47D 세포를 96웰(Costar, 3904) 내 10% 태아 소 혈청, 1% L-글루타민이 첨가된 90 μ L RPMI에 2.5×10^3 세포/웰로 접종하고 습성 항온기에 37°C(+5% CO₂)에서 배양하였다. 평판에 완전하게 부착(통상 4 내지 5시간 배양 후)한 세포들을 항온기에서 꺼내고 대조군 웰(A1-12 및 B1-12)에 10 μ L 희석물을 첨가하였다. 화합물은, 저장물 평판에서 300 μ M에서 출발한 세미-로그 단계식 희석으로, 예를 들어 30 μ M 내지 100 nM의 6 자리 소수점 범위에 필요한 10×최종 농도에서 6 소수점 세미 로그 희석으로 준비하였다. 투여는 C1-12에 대한 최고 농도부터 H1-12의 최저 농도로 10 μ L의 화합물을 첨가하여 완료하였다. 이어서 평판을 SRB 분석 전에 120 시간 동안 항온 반응시켰다.

[0558] 항온 반응 종료 시, 배지를 제거하고 세포를 100 μ L의 빙냉 10% (w/v) 트리클로로아세트산으로 고정시켰다. 이 평판을 4°C에서 20분간 항온 반응시키고 물로 4회 세정하였다. 각 세포의 웰을 20분간 1% 아세트산 중의 0.4% (w/v) SRB(설포로다민 B, Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue number S-9012) 100 μ L로 염색하고 1% 아세트산으로 4회 세정하였다. 이어서, 평판을 실온에서 2시간 동안 건조시켰다. 각 웰에 10 mM Tris 베이스 100 μ L를 첨가하여 염색된 세포에서 염료를 가용화하였다. 평판을 부드럽게 흔들어 주고 실온에서 30분간 방치한 후 Microquant microtiter plate reader상에 564 nM에서 광학 밀도를 측정하였다. Excellfit 소프트웨어를 사용하여, 운반체 대조군 웰의 비율에 대한 처리 세포의 염색 강도를 분석하여, 성장을 50%로 감소시키는 억제제 농도를 측정하였다.

[0559] (A) Skehan, P., Storing, R., Scudiero, R., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenny, S. 및 Boyd, M. R. (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112.

[0560] 시험한 모든 화합물은 GI₅₀ 값이 10 μ M 미만으로 나타났다.

[0561] 하기 화합물들은 GI₅₀ 값이 1 μ M 미만으로 나타났다: 8c, 8e, 8h, 8m, 8n, 8o, 8p, 8q, 8s, 8v, 8w, 8x, 8y, 8z, 8aa, 및 8ac. 하기 화합물들은 GI₅₀ 값이 300 nM 미만으로 나타났다: 1g, 8a, 8b, 8d, 8f, 8g, 8i, 8k, 8l, 8r, 8t, 8u, 8ab, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8ay, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be, 8bf, 및 8bg. 예를 들어, 화합물 1r은 GI₅₀가 0.232 μ M이었다.

[0562] 실시예 13

[0563] 시험관 내 포스포-Ser473 Akt 분석

[0564] 이 분석은 레이저 스캔을 통해 생성된 영상 특징을 빠르게 정량하는데 사용할 수 있는 평판 판독기인, Acumen Explorer technology(Acumen Bioscience Limited)를 이용한 분석으로서 Akt에 세린 473의 인산화를 억제하는 시험 화합물의 억제능을 결정하는 것이다.

[0565] 10% 가열 불활성화된 FCS 및 1% L-글루타민을 함유하는 DMEM에서 성장률 70~90%까지 37°C에 5% CO₂에서 MDA-MB-468 인간 유방 선암종 세포주(LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132)를 통상적으로 유지시켰다.

[0566] 분석을 위해서, 세포를 표준 조직 배양 방법을 이용한 'Accutase'(Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; Catalogue No. AT104)를 사용하여 배양 배지로부터 떼어내고 mL 당 1.7×10^5 세포가 되도록 배지에 재현탁하였다. 분취물(90 μ L)을 블랙 Packard 96웰 평판(PerkinElmer, Boston, MA, USA; Catalogue No. 6005182)의 내부 60웰에 접종하여 웰당 세포 밀도가 ~15000이 되도록 하였다. 배양 배지의 분취물(90 μ L)을 엷

지 효과를 방지하기 위해 외부웰에 두었다. 세포를 밤새 37℃에 5% CO₂에서 배양하여 세포가 부착하도록 하였다.

[0567] 2일째, 세포에 시험 화합물을 처리하고 2시간 동안 37℃에 5% CO₂에서 항온 반응시켰다. 시험 화합물은 DMSO 중 10 mM 저장 용액으로 준비하였고 필요한 최종 시험 농도의 10배 농도 범위가 되도록, 필요에 따라 배양 배지로 연속 희석하였다. 각 화합물의 희석물 분취물(10 μ l)을 웰(3중)에 위치시켜서 최종 필요 농도가 되도록 하였다. 최소 반응 대조군으로서, 각 평판은 최종 농도가 100 μ M인 LY294002(Calbiochem, Beeston, UK, Catalogue No. 440202)가 들어간 웰을 포함하였다. 최고 반응 대조군으로서, 시험 화합물 대신 웰에 1% DMSO를 함유시켰다. 항온 반응 이후, 평판의 내용물을 실온에서 1시간 동안 1.6% 포르말데히드 용액(Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F1635)으로 처리하여 고정시켰다.

[0568] 모든 후속 흡입 및 세정 단계는 Tecan 96 웰 평판 세정기(흡입 속도 10 mm/sec)를 이용하여 수행하였다. 고정 용액을 제거하고 평판의 내용물을 인산 완충 식염수(PBS; 50 μ l; Gibco, Catalogue No. 10010015)로 세정하였다. 평판 내용물을 10분간 실온에서 PBS 및 0.5% Tween-20의 혼합물로 구성된 세포 투과성 완충액의 분취물(50 μ l)로 처리하였다. '투과성' 완충액을 제거하고 비특이적 결합 부위는 PBS 및 0.05% Tween-20 혼합물 중 5% 건조 탈지 분유['Marvel'(등록 상표명); Premier Beverages, Stafford, GB]로 구성된 블로킹 완충액의 분취물(50 μ l)로 실온에서 1시간 동안 처리하여 블로킹하였다. '블로킹' 완충액을 제거하고 '블로킹' 완충액에 1:500으로 희석한 토끼 항포스포-Akt(Ser473) 항체 용액(웰당 50 μ l; Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., Catalogue No 9277)과 세포를 실온에서 1시간 동안 항온 반응시켰다. 세포를 PBS 및 0.05% Tween-20으로 3회 세정하였다. 이어서, 세포를 '블로킹' 완충액에 1:500으로 희석한 Alexafluor488 표시된 염소 항-토끼 IgG(웰당 50 μ l; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, UK, Catalogue No. A11008)와 1시간 동안 실온에서 항온 반응시켰다. 세포를 PBS 및 0.05% Tween-20의 혼합물로 3회 세정하였다. PBS의 분취물(50 μ l)을 각웰에 첨가하고 이 평판을 블랙 평판 밀봉제로 밀봉하고 형광 신호를 검출 및 분석하였다.

[0569] 각 화합물을 이용하여 얻은 형광 용량 반응 결과를 분석하고 Akt의 세린 473에 대한 억제 정도를 IC₅₀ 값으로서 표시하였다.

[0570] 하기 화합물을 시험하였으며, pAkt로 측정된 세포 IC₅₀은 25 μ M 미만으로 나타났다: 1bj, 1bd, 1bh, 1bi, 9j, 9a, 9aa, 9r, 9d, 9f, 9e. 하기 화합물은 pAkt로 측정된 세포 IC₅₀이 2.5 μ M 미만으로 나타났다: 1br, 1bg, 1be, 9l, 9n, 9k, 9h, 9g, 9m 및 9i. 예를 들어, 화합물 9l은 pAkt IC₅₀이 2.2 μ M이었다.

[0571] **참조 문헌 목록**

[0572] 하기 문헌들은 모두 본 발명에서 참조하여 포함시킨다.

- 1) Brown, *et al.*, *Nature*, **369**, 756-758 (1994)
- 2) Chiu, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci*, **91**, 12574-12578 (1994)
- 3) Sabatini, *et al.*, *Cell*, **78**, 35-43, (1994)
- 4) Sabers, *et al.*, *J Biol Chem*, **270**, 825-822 (1995)
- 5) Abraham, *Curr Opin Immunol*, **8**, 412-418 (1996)
- 6) Schmelze and Hall, *Cell*, **103**, 253-262 (2000)
- 7) Burnett, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci*, **95**, 1432-1437 (1998)
- 8) Terada, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci*, **91**, 11477-11481 (1994)
- 9) Jeffries, *et al.*, *EMBO J*, **16**, 3693-3704 (1997)
- 10) Bjornsti and Houghton, *Nat Rev Cancer*, **4**, 335-348 (2004)
- 11) Gingras, *et al.*, *Genes Dev*, **13**, 1422-1437 (1999)
- 12) Gingras, *et al.*, *Genes Dev*, **15**, 807-826 (2001)
- 13) Neuhaus, *et al.*, *Liver Transplantation*, **7**, 473-484 (2001)
- 14) Woods and Marks, *Ann Rev Med*, **55**, 169-178 (2004)
- 15) Dahia, *Endocrine-Related Cancer*, **7**, 115-129 (2000)
- 16) Cristofano and Pandolfi, *Cell*, **100**, 387-390 (2000)
- 17) Samuels, *et al.*, *Science*, **304**, 554 (2004)
- 18) Huang and Houghton, *Curr Opin Pharmacol*, **3**, 371-377 (2003)
- 19) Sawyers, *Cancer Cell*, **4**, 343-348 (2003)
- 20) Huang and Houghton, *Curr Opin in Invest Drugs*, **3**, 295-304 (2002)
- 21) Brunn, *et al.*, *EMBO J*, **15**, 5256-5267 (1996)
- 22) Edinger, *et al.*, *Cancer Res*, **63**, 8451-8460, (2003)
- 23) Lawrence, *et al.*, *Curr Top Microbiol Immunol*, **279**, 199-213 (2004)
- 24) Eshleman, *et al.*, *Cancer Res*, **62**, 7291-7297 (2002)
- 25) Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977).
- 26) Green, T. and Wuts, P., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley and Sons (1999)
- 27) "Handbook of Pharmaceutical Additives", 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA),
- 28) "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000
- 29) "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd edition, 1994.

[0573]