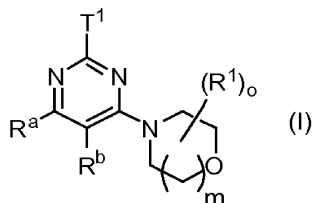
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0084130 (43) 공개일자 2014년07월04일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 413/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)	(71) 출원인 셀콤 리미티드 영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그 레이트 웨스트 로드 980	
(21) 출원번호 10-2014-7012152	(72) 발명자 린치, 로즈마리 영국 씨비1 3에스엑스 케임브리지셔 케임브리지 찰머스 로드 44	
(22) 출원일자(국제) 2012년10월05일 심사청구일자 없음	캔스필드, 앤드류 데이비드 영국 씨비22 7큐티 케임브리지셔 케임브리지 더 라임스 할스턴 4 (뒷면에 계속)	
(85) 번역문제출일자 2014년05월02일	(74) 대리인 특허법인 남앤드남	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/069676		
(87) 국제공개번호 WO 2013/050508 국제공개일자 2013년04월11일		
(30) 우선권주장 11184358.7 2011년10월07일 유럽특허청(EPO)(EP) 61/649,995 2012년05월22일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **mTOR 억제제로서의 모르폴리노 치환된 바이사이클릭 피리미딘 우레아 또는 카르바메이트 유도체**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



상기 식에서, m, o, R^a, R^b, R¹ 및 T¹은 본 출원의 설명 및 청구항에서 언급된 바와 같은 의미를 갖는다. 상기 화합물은 mTOR 관련 질병 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 mTOR의 억제제로서 유용하다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 상기 화합물의 제법 뿐만 아니라 약제로서의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

하디, 다니엘 폴

영국 유케이 에스취7 6에프디 허트포드셔 발독 콘
벤트 가든스 7

포이트릴, 존 토마스

오스트레일리아 3084 로잔나 빅토리아 르웰린 그로
베 16

아드레고, 리타

영국 아이퍼27 0이엑스 서폴크 브랜든 로완 드라이
브 39

엘라드, 케이티

영국 에스취8 5에이치큐 허트포드셔 허츠 로이스톤
바르나크 그로브 19

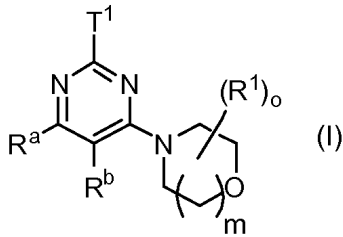
라두와헤티, 타미

영국 엔21 3큐에이 런던 윈치모어 힐 우드랜드 웨
이 50

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

m은 1; 또는 2이고;

o는 1; 2; 3; 또는 4이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 H; 할로겐; CN; $C(O)OR^2$; OR^{2a} ; 옥소 (=O); $C(O)R^2$; $C(O)N(R^2R^{2a})$; $S(O)_2N(R^2R^{2a})$; $S(O)N(R^2R^{2a})$; $S(O)_2R^2$; $S(O)R^2$; $N(R^2)S(O)_2N(R^2R^{2b})$; $N(R^2)S(O)N(R^2R^{2b})$; SR^2 ; $N(R^2R^{2a})$; NO_2 ; $OC(O)R^2$; $N(R^2)C(O)R^{2a}$; $N(R^2)S(O)_2R^{2a}$; $N(R^2)S(O)R^{2a}$; $N(R^2)C(O)N(R^2R^{2b})$; $N(R^2)C(O)OR^{2a}$; $OC(O)N(R^2R^{2a})$; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^3 로 치환되거나 비치환되고;

임의로, 2개의 R^1 은 연결되어 이들이 부착된 고리와 함께 8 내지 11원 헤테로바이사이클을 형성하고;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R^3 는 할로겐; CN; $C(O)OR^4$; OR^4 ; $C(O)R^4$; $C(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2N(R^4R^{4a})$; $S(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2R^4$; $S(O)R^4$; $N(R^4)S(O)_2N(R^4R^{4b})$; $N(R^4)S(O)N(R^4R^{4b})$; SR^4 ; $N(R^4R^{4a})$; NO_2 ; $OC(O)R^4$; $N(R^4)C(O)R^{4a}$; $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$; $N(R^4)S(O)R^{4a}$; $N(R^4)C(O)N(R^4R^{4b})$; $N(R^4)C(O)OR^{4a}$; 또는 $OC(O)N(R^4R^{4a})$ 이고;

R^4 , R^{4a} , R^{4b} 는 독립적으로 H; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

T^1 은 페닐; 또는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클이고, 여기서 T^1 은 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ 또는 $N(R^{5a})C(O)OR^5$ 로 치환되고, 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되거나 비치환되고;

R^6 은 할로겐; CN; $C(O)OR^7$; OR^7 ; $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^7R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^7R^{7b})$; SR^7 ; $N(R^7R^{7a})$; NO_2 ; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^7R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R^{5a} , R^{5b} , R^7 , R^{7a} , R^{7b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R^5 는 H; T^2 ; 및 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^8 로 치환되거나 비치환되고;

R^8 은 할로젠; CN; $C(O)OR^9$; OR^9 ; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9 ; $N(R^9R^{9a})$; NO_2 ; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; 또는 T^2 이고;

R^9 , R^{9a} , R^{9b} 는 독립적으로 H; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

임의로, R^5 , R^{5b} 는 연결되어 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 고리 헤테로원자로서 적어도 질소 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴 고리; 또는 8 내지 11원 헤테로바이사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 4 내지 7원 헤테로사이클릴 고리; 및 8 내지 11원 헤테로바이사이클릴 고리는 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환되고;

T^2 는 C_{3-7} 사이클로알킬; 4 내지 7원 헤테로사이클릴; 8 내지 11원 헤테로바이사이클릴; 페닐; 나프틸; 인테닐; 또는 인다닐이고, 여기서 T^2 는 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환되고;

R^{10} 은 할로젠; CN; $C(O)OR^{11}$; OR^{11} ; 고리가 적어도 부분적으로 포화된 옥소 (=O); $C(O)R^{11}$; $C(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2R^{11}$; $S(O)R^{11}$; $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$; SR^{11} ; $N(R^{11}R^{11a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{11}$; $N(R^{11})C(O)R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)R^{11a}$; $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$; $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$; 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{12} 로 치환되거나 비치환되고;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

R^{12} 는 할로젠; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13} ; $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13} ; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; 또는 $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ 이고;

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} 는 독립적으로 H; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

R^a , R^b 는 연결되어 $-(CR^{14}R^{14a})_p-S(O)_r-(CR^{14b}R^{14c})_q-$ 를 형성하고;

r 은 0; 1; 또는 2이고;

p , q 는 0; 1; 2; 또는 3이나, 단, $p + q$ 는 2; 3; 또는 4이고;

R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 는 독립적으로 H; 할로젠; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15} ; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15} ; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; 또는 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{16} 으로 치환되거나 비치환되고;

임의로, 쌍 R^{14} , R^{14a} 및 R^{14b} , R^{14c} 중 하나, 또는 둘 모두의 쌍은 옥소기 (=O)를 형성하고;

임의로, R^{14} , R^{14a} ; R^{14} , R^{14b} 로 구성된 군으로부터 선택된 쌍 중 하나; $p > 1$ 인 경우 2개의 인접한 R^{14} ; 및 $q > 1$ 인 경우 2개의 인접한 R^{14b} 는 연결되어 이들이 부착된 고리와 함께 6 내지 11원 헤테로바이사이클을 형성하고;

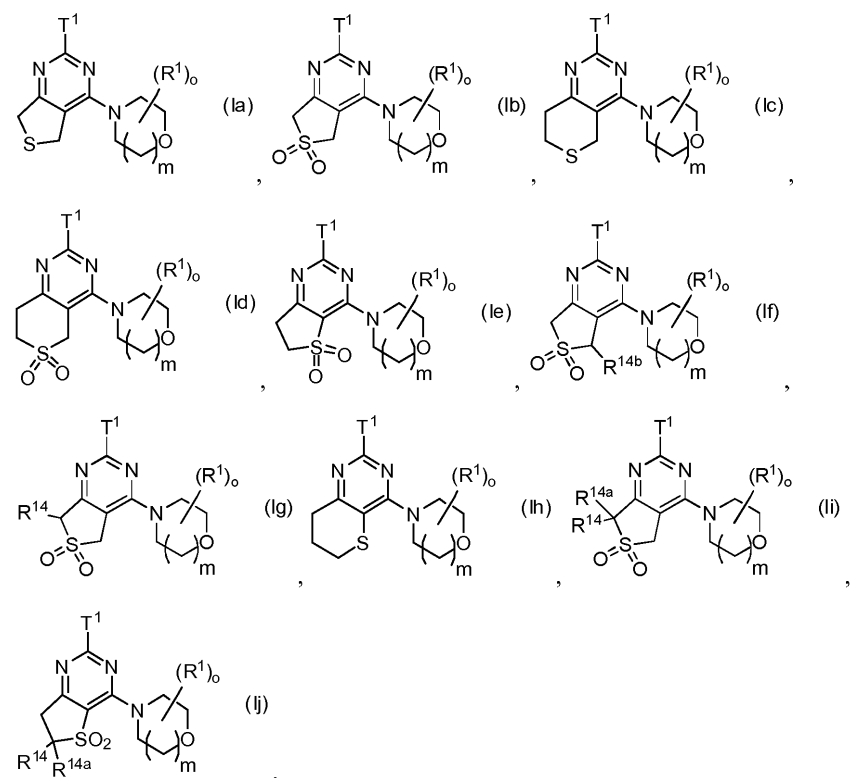
R^{15} , R^{15a} , R^{15b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R^{16} 은 할로겐; CN; $C(O)OR^{17}$; OR^{17} ; $C(O)R^{17}$; $C(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2R^{17}$; $S(O)R^{17}$; $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})S(O)N(R^{17a}R^{17b})$; SR^{17} ; $N(R^{17}R^{17a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{17}$; $N(R^{17})C(O)R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)_2R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)R^{17a}$; $N(R^{17})C(O)N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})C(O)OR^{17a}$; 또는 $OC(O)N(R^{17}R^{17a})$ 이고;

R^{17} , R^{17a} , R^{17b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된다.

청구항 2

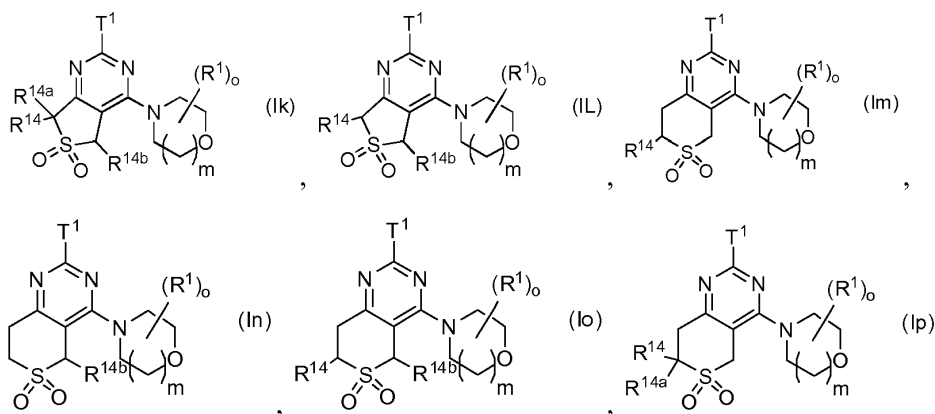
제 1항에 있어서, 화학식 (I)에서, R^a 및 R^b 가 하기 화학식 (Ia) 내지 (Ij) 중 하나를 제공하도록 선택되는 화합물:



상기 식에서, T^1 , R^1 , o , m , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 는 제 1항에 기재된 바와 같은 의미를 갖는다.

청구항 3

제 1항에 있어서, 화학식 (I)에서, R^a 및 R^b 가 하기 화학식 (Ik) 내지 (Ip) 중 하나를 제공하도록 선택되는 화합물:



상기 식에서, T^1 , R^1 , o , m , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 는 제 1항에 기재된 바와 같은 의미를 갖는다.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, T^1 이 페닐이고, 여기서 T^1 이 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b})$ 또는 $N(R^{5a})C(O)OR^5$ 로 치환되고, 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되거나 비치환되는 화합물.

청구항 5

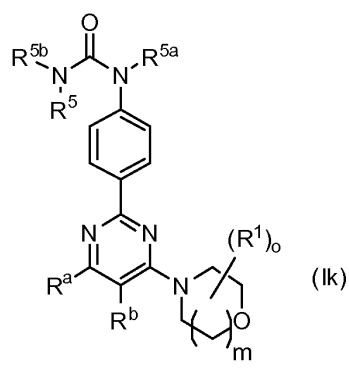
제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, T^1 이 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b})$ 로 치환되고, 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되거나 비치환되는 화합물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, T^1 이 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되지 않은 화합물.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)에서, T^1 이 하기 화학식 (Ik)를 제공하도록 규정되는 화합물:



상기 식에서, o , m , R^1 , R^a , R^b , R^5 , R^{5a} , R^{5b} 는 제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 의미를 갖는다.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} , R^{5b} 가 H인 화합물.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 T^2 이고, 여기서 T^2 가 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환되고, T^2 가 페닐; 피리딜; 사이클로프로필; 사이클로부틸; 사이클로펜틸; 사이클로헥실; 옥세타닐; 또는 테트라하이드로푸라닐인 화합물.

청구항 10

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 11

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 하나 이상의 R^8 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 하나 이상의 R^8 이 동일하거나 상이하고, F; OR^9 ; 및 $N(R^9R^{9a})$ 로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, r이 0; 또는 2인 화합물.

청구항 13

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, r이 1; 또는 2인 화합물.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, p, q가 1; 2; 또는 3인 화합물.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, p + q가 2; 또는 3인 화합물.

청구항 16

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q가 둘 모두 1인 화합물.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q가 둘 모두 1이고, r이 2인 화합물.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 중 2개 이하가 H가 아닌 화합물.

청구항 19

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 1개 이상이 H가 아닌 화합물.

청구항 20

제 1항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 2개가 H가 아닌 화합물.

청구항 21

제 1항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개가 H가 아닌 화합물.

청구항 22

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 가 독립적으로 H; F; 에틸; 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 23

제 1항 내지 제 19항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 메틸이고, R^{14a} 가 수소이고, R^{14b} 가 수소이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 24

제 1항 내지 제 20항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 메틸이고, R^{14a} 가 메틸이고, R^{14b} 가 수소이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 25

제 1항 내지 제 19항, 제 21항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 메틸이고, R^{14a} 가 메틸이고, R^{14b} 가 메틸이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 26

제 1항 내지 제 20항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 메틸이고, R^{14a} 가 F이고, R^{14b} 가 수소이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 27

제 1항 내지 제 19항, 제 21항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 메틸이고, R^{14a} 가 F이고, R^{14b} 가 메틸이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 28

제 1항 내지 제 19항, 제 21항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 메틸이고, R^{14a} 가 메틸이고, R^{14b} 가 F이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 29

제 1항 내지 제 20항 또는 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 F이고, R^{14a} 가 F이고, R^{14b} 가 수소이고, R^{14c} 가 수소인 화합물.

청구항 30

제 1항 내지 제 29항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물.

청구항 31

제 1항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, o가 1 또는 2인 화합물.

청구항 32

제 1항 내지 제 31항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 H; 할로젠; CN; 옥소 (=O) 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^3 으로 치환되거나 비치환된 화합물.

청구항 33

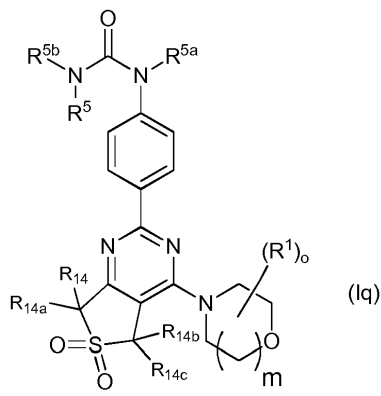
제 1항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 비치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 하나의 R^3 로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 34

제 1항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R^1 이 연결되어 이들이 부착된 고리와 함께 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 또는 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일 고리를 형성하는 화합물.

청구항 35

제 1항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)에서, R^a , R^b , T^1 이 하기 화학식 (Iq)를 제공하도록 규정되는 화합물:



상기 식에서, R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^1 , o, m은 제 1항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 규정되어 있다.

청구항 36

제 1항 내지 제 35항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5b} 및 R^{5a} 가 H이고, R^5 가 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^8 으로 치환되거나 비치환되고, C_{3-7} 사이클로알킬이 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환된 화합물.

청구항 37

제 1항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5b} 및 R^{5a} 가 H이고, R^5 가 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^8 (예를 들어, OR^9) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필)이거나, R^5 가 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^{10} (예를 들어, OR^{11}) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)인 화합물.

청구항 38

제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5b} 및 R^{5a} 가 H이고, R^5 가 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^8 (예를 들어, OR^9) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필)이거나, R^5 가 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^{10} (예를 들어, OR^{11}) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)이고, R^8 및 R^{10} 이 H인 화합물.

청구항 39

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5b} 및 R^{5a} 가 H이고, R^5 가 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는

프로필)이고, 플루오로 또는 하이드록시 중 하나 이상으로 치환된 화합물.

청구항 40

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 플루오로에틸, 하이드록시에틸, 디플루오로에틸, 이소프로필, 플루오로프로필, 피리디닐 및 옥세타닐인 화합물.

청구항 41

제 1항 내지 제 40항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸)이고, o가 1인 화합물.

청구항 42

제 1항 내지 제 41항 중 어느 한 항에 있어서, $(R^1)_o$ 가 3 위치에 부착된 화합물.

청구항 43

제 1항 내지 제 42항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 가 C_{1-6} 알킬; F 또는 H로부터 선택되는 화합물.

청구항 44

제 1항 내지 제 22항, 제 25항 또는 제 30항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개가 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필) 또는 F로부터 선택되는 화합물.

청구항 45

제 1항 내지 제 22항, 제 25항 또는 제 30항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개가 메틸 또는 F로부터 선택되는 화합물.

청구항 46

제 1항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이,

1-사이클로프로필-3-(4-(4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-에틸-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-메틸-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-

2-일)페닐)-3-(2-하이드록시에틸)우레아;

(R)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-플루오로에틸)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2,2-디플루오로에틸)우레아;

(S)-1-이소프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(3-플루오로프로필)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(3-플루오로프로필)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-5,5-디옥시도-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피

리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;

1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;

(S)-1-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)우레아;

(S)-1-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-((R)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-((S)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노 [3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(6,6-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-5,5-디옥시도-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-((R)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-((S)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-7-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(7-플루오로-7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-프로필우레아;

1-(사이클로프로필메틸)-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((R)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5-에틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(2-플루오로-4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-((R)-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-

일)페닐)우레아;

1-에틸-3-(4-((S)-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(R)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(R)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;

(S)-1-에틸-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;

1-메틸-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;

1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-플루오로에틸)우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-((S)-5-메틸-4-((R)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-메틸우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-메틸우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-메틸우레아;

1-에틸-3-(4-(5-에틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(옥세탄-3-일)우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-에틸우레아;

(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-

일)페닐)-3-에틸우레아;

1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(4-(7,7-디메틸-4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;

1-메틸-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;

1-(3-플루오로-4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;

1-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5,7,7-트리메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-메틸우레아;

1-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5,7,7-트리메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;

1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아; 및

1-사이클로프로필-3-(4-((R)-5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 47

임의로 하나 이상의 다른 약학적 조성물과 조합된, 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 48

약제로 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 49

mTOR과 관련된 질병 및 장애로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것을 필요로 하는 포유동물 환자에서 상기 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 50

mTOR와 관련된 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 51

mTOR와 관련된 질병 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 52

면역학적, 염증성, 자가면역, 또는 알레르기 장애 또는 질병 또는 이식 거부 또는 이식편대숙주병을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 53

증식 질병, 특히 암을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 54

심혈관 질병, 대사성 질병 또는 신경변성 질병을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 55

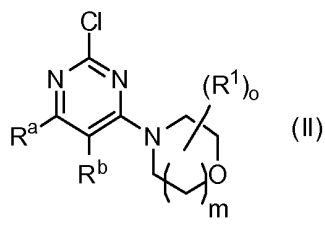
자가포식현상(autophagy) 관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 56

바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

하기 화학식 (II)의 화합물과 화학식 T^1-X 의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서, R^a , R^b , R^1 , o , m 은 제 1항 내지 제 46항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 의미를 갖고, T^1 은 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 의미를 갖고, X 는 제 1항에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 생성시키는 스즈키 반응(Suzuki reaction)에 적합한 기이다.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 세포 활성화, 예를 들어, 신호 전달, 증식, 및 사이토카인 분비를 조정하기 위한 단백질 키나제 활성을 조정하는데 유용한 키나제 억제제의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 및 대사 산물을 포함하는 신규한 부류의 키나제 억제제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 키나제 활성화, 특히 mTOR 활성화, 및 상기 언급된 세포 활성화와 관련된 신호 전달 경로를 억제하고/하거나, 조절하고/하거나, 조정하는 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질병, 예를 들어, 면역학적, 염증성, 자가면역, 알레르기 장애, 또는 암과 같은 증식 질병의 치료를 위한 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

키나제는 단백질, 지질, 당, 뉴클레오타이드 및 다른 세포 대사 산물의 인산화를 촉매작용하고, 진행 세포 생리학의 모든 관점에서 중요한 역할을 한다. 특히, 단백질 키나제 및 지질 키나제는 세포의 매개체 또는 자극, 예를 들어, 성장 인자, 사이토카인 또는 케모카인에 응답하는 세포의 활성화, 성장, 분화 및 생존을 제어하는 신호전달 사건에 관여한다. 일반적으로, 단백질 키나제는 2 그룹으로 분류되는데, 이는 티로신 잔기를 우선적으로 인산화하는 그룹 및 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 우선적으로 인산화하는 그룹이다.

[0003]

부적절하게 높은 단백질 키나제 활성은 암, 대사성 질병 및 자가면역/염증성 장애를 포함하는 많은 질병과 관련된다. 이는 효소의 변이, 과발현 또는 부적절한 활성화에 기인한 제어 메커니즘의 실패에 직접 또는 간접적으로 기인될 수 있다. 이 모든 경우에, 키나제의 선택적인 억제는 유익한 효과를 가질 것으로 예상된다.

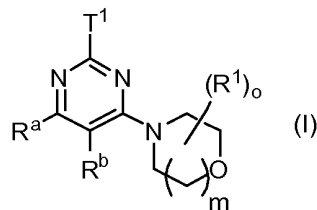
- [0004] mTOR("포유동물의 라파마이신 타겟(mammalian target of rapamycin)", 또한 FRAP 또는 RAFT1로 알려짐)은 최근 약물 개발 노력의 주안점이 되었다(Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). mTOR 단백질은 이식 거부를 예방하기 위해 사용되는 약물, 라파마이신의 면역억제 효과를 위한 약물 표적인 것으로 밝혀졌다. 라파마이신은 약물-수용체 복합체(drug-receptor complex)를 생성하기 위하여 세포내 단백질 "12 kDa의 FK-506-결합 단백질(FKBP12)"에 결합한 후, mTOR에 결합하고 이를 억제함으로써 기능획득(gain-of-function) 메커니즘을 통하여 작용한다. 따라서, 라파마이신은 라파마이신 및 2개의 단백질인 FKBP12 및 mTOR로 구성된 삼원 복합체의 형성을 유도한다.
- [0005] mTOR 단백질은 지금까지 서열분석된 모든 진핵생물 유기체에서 발생하는 289 kDa의 큰 키나제이다(Schmelzle and Hall, 2000, Cell 103, 253-262). 카르복시-말단 "포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)-관련 키나제"(PIKK) 도메인의 서열은 종 사이에 고도로 보존되어 있고, 세린 및 트레오닌 키나제 활성을 나타내나, 검출될 수 있는 지질 키나제 활성은 나타내지 않는다. 온전한 PIKK 도메인은 mTOR의 모든 알려진 기능에 필요하다. FKBP12-라파마이신-결합(FRB) 도메인은 PIKK 도메인에 가까이 위치하고, FKBP12에 결합된 라파마이신에 결합하는 소수성 포켓(pocket)을 형성한다. FRB 도메인은 직접적으로 키나제 도메인의 효소 활성을 억제하는 것으로 보이진 않는다. 하나의 설명은 입체 장애로 인해 FKBP12-라파마이신이 mTOR와 이의 기질의 상호작용을 방지한다는 것이다. mTOR의 N-말단은 HEAT 반복으로 언급되는 37 내지 43개의 아미노산의 약 20개의 탠덤 반복(tandem repeat)으로 이루어진다. HEAT 반복은 랩터(raptor)와 같은 단백질 결합 파트너(binding partner)와 상호작용한다.
- [0006] mTOR는 2개 이상의 별개의 단백질 복합체인 mTORC1 및 mTORC2를 형성할 수 있다. mTORC1 단백질 복합체에서, mTOR는 단백질 랩터 및 mLST8/GβL과 상호작용하고, mRNA 번역 및 단백질 합성을 증진시키기 위해 p70S6K 및 4E-BP1과 같은 효과기를 인산화함으로써 세포 성장을 조절한다. mTORC1 복합체는 인슐린 신호전달과 함께 영양 신호(예를 들어, 아미노산의 이용가능성)를 감지하는 것을 담당한다. mTORC1에서의 mTOR의 활성은 라파마이신에 의해 억제될 수 있다.
- [0007] 두번째 단백질 복합체인 mTORC2는 단백질 mTOR, 릭터(Rictor), mLST8/GβL 및 Sin1로 구성되고, 액틴 조직화와 관련된다. mTORC2는 본래 라파마이신 둔감성(insensitive)으로 기재되었다. 최근의 간행물은 mTORC2 단백질 복합체의 어셈블리를 방해함으로써 간접 메커니즘을 통한 연장된 치료 후 라파마이신이 mTORC2의 기능에 영향을 미친다는 것을 입증하였다(Sarbassov et al., 2006, Molecular Cell 22, 159-168).
- [0008] mTOR의 생물학적 기능은 성장 인자, 영양, 에너지 및 스트레스를 포함하는 다양한 세포외 및 세포내 신호의 중추 조절인자의 기능이다. 성장 인자 및 호르몬(예를 들어, 인슐린) 유발 mTOR 활성화는 PI3 키나제, Akt, 및 결절성 경화증 단백질 복합체(TSC)에 의해 매개된다. 예를 들어, mTOR는 세포 증식, 혈관형성, 및 세포 대사의 중추 조절인자로 작용한다(Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). mTOR의 면역억제 효과에 더해, 라파마이신(Sirolimus)은 혈관 평활근 세포 증식의 효능있는 억제제이고, 관상동맥 스텐트(coronary stent)에 사용되는 항-재협착 약물로서 FDA에 의해 승인받았다. 또한, 라파마이신은 몇몇의 시험관내 및 동물 모델에서 항-종양 활성을 보여주는 것이 관찰되었다(Favre et al., 2006, Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671-688).
- [0009] 라파마이신의 치료적 잠재성으로 인해, 몇몇 제약회사들은 분자의 약동학적 특성을 개선시키기 위한 라파마이신 유사체를 개발하기 시작했다(Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). 예를 들어, CCI-779(temsirolimus)는 정맥내 및 경구 제형을 위한 라파마이신의 보다 수용성인 에스테르 유도체이다. CCI-779는 세포주에서 단독으로 또는 세포 독성제와 함께 항종양 활성을 갖는다. RAD-001(everolimus)는 경구 투여를 위해 개발된 라파마이신의 하이드록시에틸 에테르 유도체이다. AP23573(deferolimus)는 경구 또는 정맥내 투여를 위해 개발된 것이다.
- [0010] 일반적으로, 라파마이신 유도체는 동일한 분자 메커니즘인 삼원 라파마이신-FKBP12-mTOR 복합체의 유도를 통해 작용한다. mTOR의 기능이 키나제 기능의 억제제에 의해 동일하거나 보다 더 효과적으로 억제될 수 있는 것이 생각될 수 있다. 예를 들어, 이는 mTOR 키나제 도메인의 ATP-결합 포켓과 상호 작용하는 화합물을 확인함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, Torin1은 둘 모두의 mTOR 복합체에 직접 결합하고, 라파마이신보다 더 효과적으로 세포 성장 및 증식을 약화시키는 효능 있고 선택적인 ATP-경쟁적 mTOR 억제제이다(Thoreen et al., 2009, J Biol. Chem. 284(12):8023-32; Feldman et al., 2009, PLoSBiology 7(2):e38).
- [0011] mTOR와 관련된 질병 및 장애는, 예를 들어, WO-A 2008/116129, WO-A 2008/115974, WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751, WO-A 2011/011716에 추가로 기재되어

있다.

- [0012] 몇몇의 mTOR 억제제는 의약 분야에서, 예를 들어 항암제로서, 유용할 수 있음이 문헌에 보고되었다(Faivre et al., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671-688). WO-A 2008/116129에는 이미다졸로피리미딘 유사체가 혼합된 mTOR 및 PI3K 키나제 억제제로 기재되어 있다. 피라졸로피리미딘 유사체는 혼합된 mTOR 및 PI3K 키나제 억제제로서 WO-A 2008/115974에 기재되어 있다. 추가로, mTOR 키나제 및/또는 PI3K 효소 활성 화합물로서 피리미딘 유도체는 WO-A 2008/023159, WO-A 2009/007748, WO-A 2009/007749, WO-A 2009/007750, WO-A 2009/007751, WO-A 2010/103094, WO-A 2010/120994 및 WO-A 2010/120998에 개시되어 있다.
- [0013] PI3K 키나제 및 MTOR 억제제로서의 트리아진 화합물은 WO 2009/143313 A1, WO 2009/143317 A1 및 WO 2010/096619 A1에 기재되어 있다.
- [0014] 또한, mTOR 억제제는 출원 번호 PCT/EP2012/055953 및 PCT/EP2012/068590 뿐만 아니라 WO2011/107585 A1의 국제 특허 출원에 기재되어 있다.
- [0015] 비치환된 형태적으로 제한된 사이클릭 설폰이 문헌[Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22 (15), 5114-5117]에서 효능 있고 선택적인 mTOR 키나제 억제제로 기재되었다.
- [0016] 다른 키나제보다 더 큰 역가를 갖는 mTOR를 억제하는 선택적인 mTOR 억제제는, 다른 키나제의 억제가 원치 않는 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 유리한 치료 특성을 가질 수 있을 것으로 예상된다(Richard et al., 2011. Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428-440). 특히, 포스포타디일이노시톨 3 키나제(PI3K) 패밀리(예를 들어, PI3K α , PI3K β , PI3K γ 및 PI3K δ)의 일원 및 PI3K 관련 키나제(예를 들어, DMA-PK, ATM 및 ATR)에 대한 선택성이 중요할 수 있다.
- [0017] 비록 mTOR 억제제가 당 분야에서 공지되어 있음에도 불구하고, 적어도 부분적으로 더 효과적인 약학적으로 관련된 특성, 예를 들어, 활성, 선택성, 및 ADME 특성을 갖는 추가적인 mTOR 억제제를 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0018] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



- [0019]
- [0020] 상기 식에서,
- [0021] m은 1; 또는 2이고;
- [0022] o는 1; 2; 3; 또는 4이고;
- [0023] 각각의 R^1 은 독립적으로 H; 할로겐; CN; C(O)OR²; OR^{2a}; 옥소 (=O); C(O)R²; C(O)N(R^{2a}); S(O)₂N(R^{2a}); S(O)N(R^{2a}); S(O)₂R²; S(O)R²; N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b}); SR²; N(R^{2a}); NO₂; OC(O)R²; N(R²)C(O)R^{2a}; N(R²)S(O)₂R^{2a}; N(R²)S(O)R^{2a}; N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)C(O)OR^{2a}; OC(O)N(R^{2a}); 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R³로 치환되거나 비치환되고;
- [0024] 임의로, 2개의 R¹은 연결되어 이들이 부착된 고리와 함께 8 내지 11원 헤테로바이사이클을 형성하고;
- [0025] R², R^{2a}, R^{2b}는 독립적으로 H; C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;
- [0026] R³는 할로겐; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R^{4a}); S(O)₂N(R^{4a}); S(O)N(R^{4a}); S(O)₂R⁴; S(O)R⁴;

$N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$; SR^4 ; $N(R^4R^{4a})$; NO_2 ; $OC(O)R^4$; $N(R^4)C(O)R^{4a}$; $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$; $N(R^4)S(O)R^{4a}$; $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)C(O)OR^{4a}$; 또는 $OC(O)N(R^4R^{4a})$ 이고;

[0027] R^4 , R^{4a} , R^{4b} 는 독립적으로 H; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0028] T^1 은 페닐; 또는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클이고, 여기서 T^1 은 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ 또는 $N(R^{5a})C(O)OR^5$ 로 치환되고, 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되거나 비치환되고;

[0029] R^6 은 할로젠; CN; $C(O)OR^7$; OR^7 ; $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$; SR^7 ; $N(R^7R^{7a})$; NO_2 ; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0030] R^{5a} , R^{5b} , R^7 , R^{7a} , R^{7b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0031] R^5 는 H; T^2 ; 및 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^8 로 치환되거나 비치환되고;

[0032] R^8 은 할로젠; CN; $C(O)OR^9$; OR^9 ; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9 ; $N(R^9R^{9a})$; NO_2 ; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; 또는 T^2 이고;

[0033] R^9 , R^{9a} , R^{9b} 는 독립적으로 H; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0034] 임의로, R^5 , R^{5b} 는 연결되어 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 고리 헤테로원자로서 적어도 질소 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴 고리; 또는 8 내지 11원 헤테로바이사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 4 내지 7원 헤테로사이클릴 고리; 및 8 내지 11원 헤테로바이사이클릴 고리는 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환되고;

[0035] T^2 는 C_{3-7} 사이클로알킬; 4 내지 7원 헤테로사이클릴; 4 내지 7원 헤테로아릴; 8 내지 11원 헤테로바이사이클릴; 페닐; 나프틸; 인데닐; 또는 인다닐이고, 여기서 T^2 는 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환되고;

[0036] R^{10} 은 할로젠; CN; $C(O)OR^{11}$; OR^{11} ; 고리가 적어도 부분적으로 포화된 옥소 (=O); $C(O)R^{11}$; $C(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)N(R^{11}R^{11a})$; $S(O)_2R^{11}$; $S(O)R^{11}$; $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$; SR^{11} ; $N(R^{11}R^{11a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{11}$; $N(R^{11})C(O)R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$; $N(R^{11})S(O)R^{11a}$; $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$; $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$; $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$; 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{12} 로 치환되거나 비치환되고;

[0037] R^{11} , R^{11a} , R^{11b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0038] R^{12} 는 할로젠; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13} ; $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$;

$N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13} ; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; 또는 $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ 이고;

[0039] R^{13} , R^{13a} , R^{13b} 는 독립적으로 H; 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0040] R^a , R^b 는 연결되어 $-(CR^{14}R^{14a})_p-S(O)_r-(CR^{14b}R^{14c})_q-$ 를 형성하고;

[0041] r 은 0; 1; 또는 2이고;

[0042] p , q 는 0; 1; 2; 또는 3이나, 단, $p + q$ 는 2; 3; 또는 4이고;

[0043] R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 는 독립적으로 H; 할로젠; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15} ; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15} ; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; 또는 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{16} 으로 치환되거나 비치환되고;

[0044] 임의로, 쌍 R^{14} , R^{14a} 및 R^{14b} , R^{14c} 중 하나, 또는 둘 모두의 쌍은 옥소기 (=O)를 형성하고;

[0045] 임의로, R^{14} , R^{14a} ; R^{14} , R^{14b} 로 구성된 군으로부터 선택된 쌍 중 하나; $p > 1$ 인 경우 2개의 인접한 R^{14} ; 및 $q > 1$ 인 경우 2개의 인접한 R^{14b} 는 연결되어 이들이 부착된 고리와 함께 6 내지 11원 헤테로바이사이클을 형성하고;

[0046] R^{15} , R^{15a} , R^{15b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0047] R^{16} 은 할로젠; CN; $C(O)OR^{17}$; OR^{17} ; $C(O)R^{17}$; $C(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)N(R^{17}R^{17a})$; $S(O)_2R^{17}$; $S(O)R^{17}$; $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})S(O)N(R^{17a}R^{17b})$; SR^{17} ; $N(R^{17}R^{17a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{17}$; $N(R^{17})C(O)R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)_2R^{17a}$; $N(R^{17})S(O)R^{17a}$; $N(R^{17})C(O)N(R^{17a}R^{17b})$; $N(R^{17})C(O)OR^{17a}$; 또는 $OC(O)N(R^{17}R^{17a})$ 이고;

[0048] R^{17} , R^{17a} , R^{17b} 는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된다.

[0049] 변수 또는 치환기가 다양한 변형의 그룹으로부터 선택될 수 있고, 상기 변수 또는 치환기가 하나 이상 발생하는 경우, 각각의 변형은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0050] 본 발명의 의미 내에서 용어는 하기와 같이 사용된다:

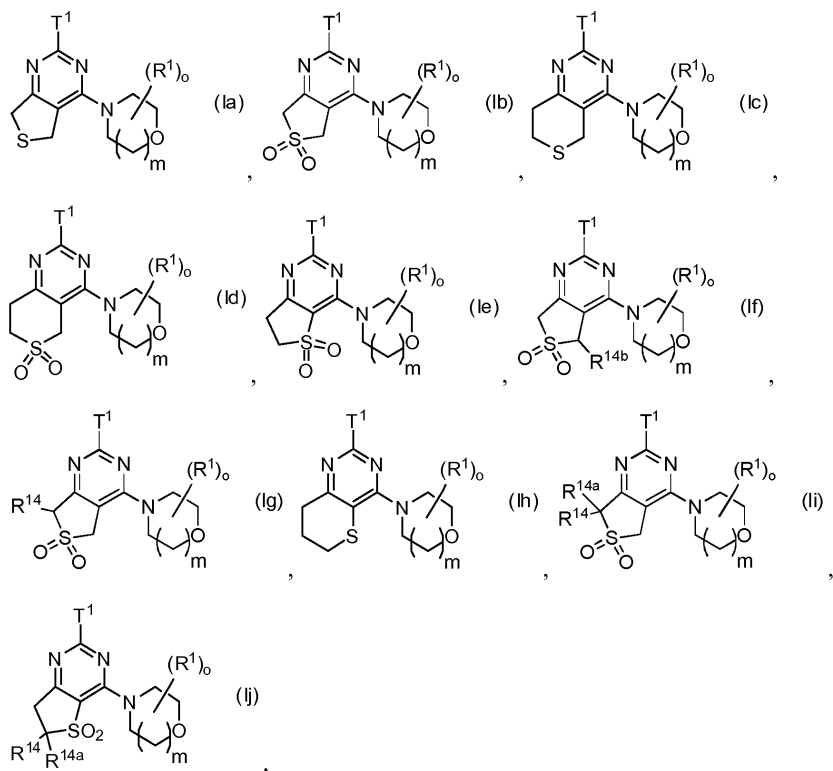
[0051] 용어 "치환되거나 비치환된"은 치환되지 않았거나 치환된 것을 의미한다. 일반적으로, "하나 이상의 치환기"는 1, 2 또는 3, 바람직하게는 1 또는 2, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기를 의미하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 이들 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0052] "알킬"은 직쇄 또는 분지된 탄소 사슬을 의미한다. 알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 특정된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0053] " C_{1-4} 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 사슬, 예를 들어, 분자의 말단에 존재하는 경우, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 또는, 예를 들어, 분자의 2개의 모이어티(moiety)가 알킬기에 의해 연결되는 경우 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_2)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$ 를 의미한다. C_{1-4} 알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 특정된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

- [0054] " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 사슬, 예를 들어, 분자의 말단에 존재하는 경우, C_{1-4} 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸; 3차-부틸, n-펜틸, n-헥실, 또는, 예를 들어, 분자의 2개의 모이머가 알킬기에 의해 연결되는 경우, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$ 를 의미한다. C_{1-6} 알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 특정된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.
- [0055] " C_{3-7} 사이클로알킬" 또는 " C_{3-7} 사이클로알킬 고리"는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 알킬 사슬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥틸을 의미한다. 사이클로알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 특정된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.
- [0056] "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 할로젠은 플루오로 또는 클로로인 것이 일반적으로 바람직하다.
- [0057] "4 내지 7원 헤테로사이클릴" 또는 "4 내지 7원 헤테로사이클"은 이중 결합의 최대 수까지 함유할 수 있는 4, 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 고리(완전히 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 포화되지 않은 방향족 또는 비-방향족 고리)를 의미하며, 여기서 1개 이상의 고리 원자에서 4개까지의 고리 원자는 황($-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 를 포함함), 산소 및 질소($=N(O)-$ 를 포함함)로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체되고, 상기 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 4 내지 7원 헤테로사이클에 대한 예는 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 푸란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 이미다졸, 이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 티아졸, 티아졸린, 이소티아졸, 이소티아졸린, 티아디아졸, 티아디아졸린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 티아디아졸리딘, 설펜, 피란, 디하이드로피란, 테트라하이드로피란, 이미다졸리딘, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 테트라졸, 트리아졸, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 디아제판, 아제핀 또는 호모피페라진이다. 용어 "5 내지 6원 헤테로사이클릴" 또는 "5 내지 6원 헤테로사이클"이 따라서 규정된다.
- [0058] "6 내지 11원 헤테로바이사이클릴" 또는 "6 내지 11원 헤테로바이사이클"은 1개 이상의 고리 원자가 둘 모두의 고리에 의해 공유되고, 이중 결합의 최대 수까지 함유할 수 있는 6 내지 11개의 고리 원자를 갖는 2개의 고리(완전히 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 포화되지 않은 방향족 또는 비-방향족 고리)의 헤테로사이클릭 시스템을 의미하며, 여기서 1개 이상의 고리 원자로부터 6개까지의 고리 원자(바람직하게는, 5개 이하, 더욱 바람직하게는 4개 이하, 더욱 바람직하게는 3개 이하의 고리 원자)는 황($-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 를 포함함), 산소 및 질소($=N(O)-$ 를 포함함)로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체되고, 상기 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 6 내지 11원 헤테로바이사이클에 대한 예는 인돌, 인돌린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈이미다졸린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 디하이드로퀴나졸린, 퀴놀린, 디하이드로퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 데카하이드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 데카하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 디하이드로이소퀴놀린, 벤즈아제핀, 푸린 또는 프테리딘이다. 용어 6 내지 11원 헤테로바이사이클은 또한 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸과 같은 2개의 고리 또는 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄과 같은 브릿징된 헤테로사이클의 스피로 구조를 포함한다. 용어 "8 내지 11원 헤테로바이사이클릴" 또는 "8 내지 11원 헤테로바이사이클"이 따라서 규정된다.
- [0059] "5 내지 6원 방향족 헤테로사이클릴" 또는 "5 내지 6원 방향족 헤테로사이클"은 사이클로펜타디에닐 또는 벤젠으로부터 유래된 헤테로사이클을 의미하며, 여기서 1개 이상의 탄소 원자는 황($-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 를 포함함), 산소 및 질소($=N(O)-$ 를 포함함)로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체된다. 상기 헤테로사이클에 대한 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 피라늄, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 트리아졸, 테트라졸이다.
- [0060] 화학식 (I)의 바람직한 화합물은 이에 함유된 잔기 중 하나 이상이 하기 제공되는 의미를 갖고, 바람직한 치환기 정의의 모든 조합이 본 발명의 주제인 화합물이다. 화학식 (I)의 모든 바람직한 화합물과 관련하여, 본 발명은 또한 모든 토토머 및 입체이성질체 형태 및 모든 비의 이들의 혼합물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0061] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 하기 언급되는 치환기는 독립적으로 하기 의미를 갖는다. 그러므로, 이들 치환기 중 하나 이상은 하기 제공되는 바람직하거나 더욱 바람직한 의미를 가질 수 있다.

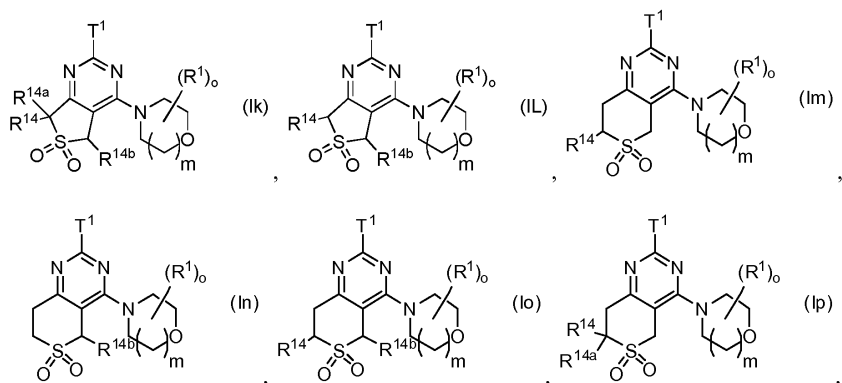
[0062] 바람직하게는, 화학식 (I)에서, R^a 및 R^b 는 하기 화학식 (Ia) 내지 (Ij) 중 하나를 제공하도록 선택된다:



[0063]

[0064] 상기 식에서, T^1 , R^1 , o , m , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 는 상기 기재된 바와 같은 의미를 갖는다. 더욱 바람직한 것은 (Ib), (If) 및 (Ii), 특히 (Ii)이다.

[0065] 바람직하게는, 화학식 (I)에서, R^a 및 R^b 는 하기 화학식 (Ik) 내지 (Ip) 중 하나를 제공하도록 선택된다:



[0066]

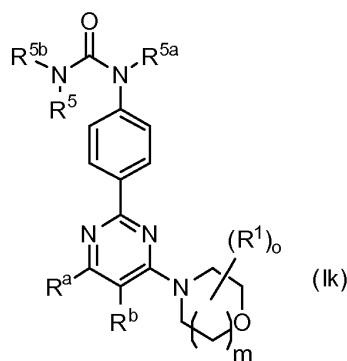
[0067] 상기 식에서, T^1 , R^1 , o , m , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 는 상기 기재된 바와 같은 의미를 갖는다. 가장 바람직한 것은 (Ik)이다.

[0068] 바람직하게는, T^1 은 페닐이며, 여기서 T^1 은 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ 또는 $N(R^{5a})C(O)OR^5$ 로 치환되고, 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되거나 비치환된다.

[0069] 바람직하게는, T^1 은 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ 로 치환되고, 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되거나 비치환된다.

[0070] 바람직하게는, T^1 은 하나 이상의 R^6 로 추가로 치환되지 않는다.

[0071] 바람직하게는, 화학식 (I)에서, T^1 은 하기 화학식 (Ik)를 제공하도록 규정된다:



[0072] ,

[0073] 상기 식에서, o , m , R^1 , R^a , R^b , R^5 , R^{5a} , R^{5b} 는 상기 기재된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0074] 바람직하게는, R^{5a} , R^{5b} 는 H이다.

[0075] 바람직하게는, R^5 는 T^2 이며, 여기서 T^2 는 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환되고, T^2 는 페닐; 피리딜; 사이클로프로필; 사이클로부틸; 사이클로펜틸; 사이클로헥실; 옥세타닐; 또는 테트라하이드로푸라닐이다. 더욱 바람직하게는, T^2 는 사이클로프로필이다. 더욱 바람직하게는, T^2 는 비치환된다.

[0076] 바람직하게는, R^5 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0077] 바람직하게는, R^5 는 하나 이상의 R^8 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 하나 이상의 R^8 은 동일하거나 상이하고, F; OR^9 ; 및 $N(R^9R^{9a})$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0078] 바람직하게는, r 은 0; 또는 2이다. 바람직하게는, r 은 1; 또는 2이다. 더욱 더 바람직하게는, r 은 2이다.

[0079] 바람직하게는, p , q 는 1; 2; 또는 3이다. 따라서, 바람직하게는 p 또는 q 는 0이 아니다.

[0080] 바람직하게는, $p + q$ 는 2; 또는 3이다.

[0081] 더욱 바람직하게는, p 및 q 는 둘 모두 1이다.

[0082] 더욱 더 바람직하게는, p 및 q 는 둘 모두 1이고, r 은 2이다.

[0083] 바람직하게는, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 중 2개 이하는 H가 아니다. 따라서, 한 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 모두는 H가 아니고; 또 다른 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 중 하나는 H가 아니고; 세번째 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 중 2개는 H가 아니다. 바람직하게는, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 중 1개 이상은 H가 아니다.

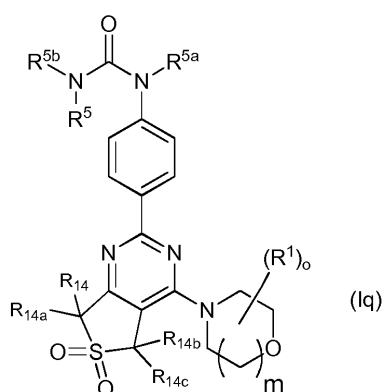
[0084] 바람직하게는, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 중 3개는 H가 아니다.

[0085] 바람직하게는, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 는 독립적으로 H; F; 에틸; 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} 는 독립적으로 H; 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 구체예에서, R^{14} 는 메틸이고, R^{14a} 는 수소이고, R^{14b} 는 수소이고, R^{14c} 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^{14} 는 메틸이고, R^{14a} 는 메틸이고, R^{14b} 는 수소이고, R^{14c} 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^{14} 는 메틸이고, R^{14a} 는 메틸이고, R^{14b} 는 메틸이고, R^{14c} 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^{14} 는 메틸이고, R^{14a} 는 F이고, R^{14b} 는 수소이고, R^{14c} 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^{14} 는 메틸이고, R^{14a} 는 F이고, R^{14b} 는 메틸이고, R^{14c} 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^{14} 는 메틸이고, R^{14a} 는 메틸이고, R^{14b} 는 F이고, R^{14c} 는 수소이다. 또 다른 구체예에서, R^{14} 는 F이고, R^{14a} 는 F이고, R^{14b} 는 수소이고, R^{14c} 는 수소이다.

- [0086] 바람직하게는, m 은 1이다.
- [0087] 바람직하게는, o 는 1 또는 2이다.
- [0088] 바람직하게는, 각각의 R^1 은 독립적으로 H; 할로젠; CN; 옥소 (=O) 또는 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^3 로 치환되거나 비치환된다.
- [0089] 바람직하게는, R^1 은 비치환된 C_{1-6} 알킬(더욱 바람직하게는, 메틸 또는 에틸, 더욱 더 바람직하게는 메틸); 또는 하나의 R^3 로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0090] 바람직하게는, 2개의 R^1 은 연결되어 이들이 부착된 고리와 함께 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 또는 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일 고리를 형성한다.

[0091] 본 발명에 따른 화합물의 한 하위부류는 하기 화학식 (Iq)의 화합물로 표현된다:



[0092] ,

[0093] 상기 식에서, R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^1 , o , m 은 본원에 규정되어 있다.

[0094] 한 구체예에서, R^{5b} 및 R^{5a} 는 H이고, R^5 는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^8 로 치환되거나 비치환되고, C_{3-7} 사이클로알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 R^{10} 으로 치환되거나 비치환된다.

[0095] 또 다른 구체예에서, R^{5b} 및 R^{5a} 는 H이고, R^5 는 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^8 (예를 들어, OR^9) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필)이거나, R^5 는 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^{10} (예를 들어, OR^{11}) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)이다.

[0096] 또 다른 구체예에서, R^{5b} 및 R^{5a} 는 H이고, R^5 는 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^8 (예를 들어, OR^9) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필)이거나, R^5 는 할로젠(예를 들어, 플루오로) 또는 동일하거나 상이한 R^{10} (예를 들어, OR^{11}) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)이고, R^8 및 R^{10} 은 H이다.

[0097] 또 다른 구체예에서, R^{5b} 및 R^{5a} 는 H이고, R^5 는 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이고, 플루오로 또는 하이드록시 중 하나 이상으로 치환된다.

[0098] R^5 의 특정 예는 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 플루오로에틸, 하이드록시에틸, 디플루오로에틸, 이소프로필, 플루오로프로필, 피리디닐 및 옥세타닐을 포함한다.

- [0099] 한 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 또는 에틸)이고, o 는 1이다.
- [0100] 또 다른 구체예에서, $(R^1)_o$ 는 3 위치에 부착된다.
- [0101] 한 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 는 C_{1-6} 알킬 또는 H로부터 선택된다. 한 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 는 C_{1-6} 알킬; F 또는 H로부터 선택된다.
- [0102] 한 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개는 H가 아니다.
- [0103] 또 다른 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개는 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개는 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필) 또는 F로부터 선택된다.
- [0104] 또 다른 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개는 메틸로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 및 R^{14c} 중 3개는 메틸 또는 F로부터 선택된다.
- [0105] 한 추가 구체예에서, R^{14} , R^{14a} , R^{14b} 는 메틸이고, R^{14c} 는 H이다.
- [0106] 상기-언급된 기 중 일부 또는 전부가 바람직한 의미를 갖는 화학식 (I)의 화합물이 또한 본 발명의 목표이다.
- [0107] 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 하기로 구성되는 군으로부터 선택된다:
- [0108] 1-사이클로프로필-3-(4-(4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0109] 1-사이클로프로필-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0110] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0111] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0112] (S)-1-에틸-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0113] (S)-1-메틸-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0114] (S)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0115] (S)-1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0116] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;
- [0117] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-하이드록시에틸)우레아;
- [0118] (R)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0119] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;
- [0120] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;
- [0121] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-

2-일)페닐)-3-(2-플루오로에틸)우레아;

- [0122] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0123] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0124] (S)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0125] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2,2-디플루오로에틸)우레아;
- [0126] (S)-1-이소프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0127] 1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;
- [0128] 1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0129] (S)-1-(3-플루오로프로필)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0130] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(3-플루오로프로필)우레아;
- [0131] 1-사이클로프로필-3-(4-(7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0132] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-5,5-디옥시도-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0133] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0134] 1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0135] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0136] 1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0137] 1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0138] 1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;
- [0139] 1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;
- [0140] (S)-1-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2일)페닐)-3-(피리딘-4-일)우레아;
- [0141] (S)-1-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0142] 1-사이클로프로필-3-(4-(R)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리

미딘-2-일)페닐)우레아;

- [0143] 1-사이클로프로필-3-(4-((S)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아; 및
- [0144] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(6,6-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-5,5-디옥시도-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아.
- [0145] 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 하기로 구성되는 군으로부터 선택된다:
- [0146] 1-에틸-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0147] 1-에틸-3-(4-((R)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0148] 1-에틸-3-(4-((S)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0149] 1-에틸-3-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-7-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0150] 1-에틸-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0151] 1-사이클로프로필-3-(4-(7-플루오로-7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0152] 1-사이클로프로필-3-(4-(5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0153] 1-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-프로필우레아;
- [0154] 1-(사이클로프로필메틸)-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0155] 1-사이클로프로필-3-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0156] 1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((R)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0157] 1-사이클로프로필-3-(4-(5-에틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0158] 1-에틸-3-(2-플루오로-4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0159] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0160] 1-에틸-3-(4-((R)-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0161] 1-에틸-3-(4-((S)-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0162] (R)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0163] (R)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;

- [0164] (S)-1-에틸-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0165] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;
- [0166] 1-메틸-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0167] 1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아;
- [0168] 1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;
- [0169] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-플루오로에틸)우레아;
- [0170] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;
- [0171] 1-사이클로프로필-3-(4-((S)-5-메틸-4-((R)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0172] (S)-1-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-메틸우레아;
- [0173] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-메틸우레아;
- [0174] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-메틸우레아;
- [0175] 1-에틸-3-(4-(5-에틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0176] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(옥세탄-3-일)우레아;
- [0177] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-에틸우레아;
- [0178] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0179] 1-사이클로프로필-3-(4-(7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0180] 1-사이클로프로필-3-(4-(5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0181] (S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;
- [0182] 1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0183] 1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아;
- [0184] 1-(4-(7,7-디메틸-4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아;
- [0185] 1-메틸-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-

2-일)페닐)우레아;

- [0186] 1-(3-플루오로-4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;
- [0187] 1-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5,7,7-트리메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-메틸우레아;
- [0188] 1-(4-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5,7,7-트리메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아;
- [0189] 1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아; 및
- [0190] 1-사이클로프로필-3-(4-((R)-5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아.
- [0191] 일반식 (I)의 화합물의, 예를 들어 케토-엔올 토토머현상(keto-enol tautomerism)과 같은 토토머현상이 발생할 경우, 예를 들어, 케토 및 엔올 형태와 같은 각 형태는 개별적으로 및 임의의 비의 혼합물로서 함께 구성된다. 입체이성질체, 예를 들어, 거울상 이성질체, 시스/트랜스 이성질체, 형태이성질체 등에도 동일하게 적용된다.
- [0192] 특히, 모르폴리노 고리가 3-위치에서 하나의 R^1 (H가 아님) 및/또는 다양한 치환기 R^{14}/R^{14a} , R^{14b}/R^{14c} 로 치환되는 화학식 (I)의 화합물이 각각의 키랄 탄소 중심(들)과 관련하여 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 본 발명에 포함된다.
- [0193] 요망시, 이성질체는 당 분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어, 액체 크로마토그래피로 분리될 수 있다. 이는, 예를 들어, 키랄 정지 상을 이용함으로써 거울상 이성질체에도 동일하게 적용된다. 유사하게, 부분입체 이성질체는 통상적인 액체 크로마토그래피에 의하거나 키랄 정지상을 이용함으로써 분리될 수 있다. 또한, 거울상 이성질체체는 이들을 부분입체 이성질체로 전환시킴으로써, 즉 거울상으로 순수한 보조 화합물과 커플링 후 생성 부분입체 이성질체의 분리 및 보조 잔기의 절단에 의해 분리될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질을 이용한 입체선택적 합성으로부터 수득될 수 있다.
- [0194] 화학식 (I)의 화합물은 결정성 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 더욱이, 화학식 (I)의 화합물의 결정성 형태 중 일부는 다형(polymorphs)으로 존재할 수 있고, 이는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화학식 (I)의 화합물의 다형체는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 적외선(IR) 스펙트럼, 라만 스펙트럼, 시차 주사 열량계(DSC), 열중량 분석(TGA) 및 고체상 핵 자기 공명(ssNMR)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다수의 통상적인 분석 기술을 이용하여 특성규명되고 구별될 수 있다.
- [0195] 화학식 (I)에 따른 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성기를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 이들의 상응하는 약학적으로 또는 독물학상으로 허용되는 염, 특히 이들의 약학적으로 이용가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성기를 함유하는 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어, 알칼리 금속 염, 알칼리토금속 염 또는 암모늄 염으로 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 상기 염의 더 세밀한 예는 소듐 염, 포타슘 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예를 들어, 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산과의 염을 포함한다. 하나 이상의 염기성기, 즉, 양성자화될 수 있는 기를 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 무기 또는 유기산과의 이들의 부가염의 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 적합한 산의 예는 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌다이설폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 다이에틸아세트산, 말론산, 석신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 설파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당업자에게 공지되어 있는 다른 산을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물이 분자 내에 산성 및 염기성기를 동시에 함유하는 경우, 본 발명은 또한 언급된 염 형태에 더하여 분자 내염 또는 베타인(양성이온)을 포함한다. 화학식 (I)에 따른 각각의 염은 당업자에게 공지된 통상의 방법, 예를 들어, 이들을 용매 또는 분산체 내에서 유기 또는 무기산 또는 염기와 접촉시키거나, 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 수득될 수 있다. 본 발명은 또한 낮은 생리학 적합성으로 인하여 약제에서 직접 사용하기에 적합하지는 않지만, 예를 들어, 화학 반응을 위한 또는 약학적으로 허용되는 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 화학식 (I)의 화합물의 모든 염을 포함한다.

- [0196] 본 발명 전체에 걸쳐, 용어 "약학적으로 허용되는"은 해당 화합물, 담체 또는 분자가 인간에 투여하기 적합한 것을 의미한다. 바람직하게는, 이러한 용어는 동물, 바람직하게는 인간에서 사용하기 위하여 EMEA(유럽) 및/또는 FDA(미국)와 같은 규제 기관 및/또는 임의의 기타 국제 규제 기관에 의해 승인된 것을 의미한다.
- [0197] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 모든 용매화물을 포함한다.
- [0198] 요망시, 청구한 화합물의 mTOR 활성화에 대한 효과는, 예를 들어, 에피토프 태그에 특이적인 모노클로날 항체와 면역침전되는 HEK293과 같은 포유동물 세포주에서 일시적으로 발현된 에피토프 태그된 mTOR를 이용하여 시험될 수 있다(Knight et al. 2004, Bioorganic and Medicinal Chemistry 12, 4749-4759). 또 다른 검정은 통상의 단백질 정제 방법을 이용한 세포 또는 조직 용해물로부터 농축된 mTOR 단백질을 이용한다. 이 검정에서, P70 S6 키나제의 GST-융합 단백질이 기질로서 사용된다. ELISA 검정(US-A 2004/0191836)에서 P70 S6의 인산화는 1차 포스포-특이적 항체(인산화된 트레오닌 389에 특이적임) 및 효소 결합 2차 항체를 이용하여 검출된다.
- [0199] 본 발명에 따르면, 표현 "mTOR" 또는 "mTOR 키나제"는 mTOR 단백질을 의미한다(Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). mTOR를 엔코딩하는 유전자는 인간 염색체 지도 유전자좌 1p36.2에 위치하며, 이는 인간 조직에서 광범위하게 발현된다.
- [0200] 실시예에 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다른 키나제에 비한 mTOR에 대한 이들의 선택성에 대해 시험되었다. 제시된 바와 같이, 시험된 화합물은 키나제 PI3K델타 또는 DNA-PK 보다 mTOR과 더 선택적으로 결합한다(하기 표 9 및 10 참조). 결과로서, 본 발명의 화합물은 mTOR과 관련된 질병 및 장애, 예를 들어, 면역학적, 염증성, 자가면역, 또는 알레르기 장애, 또는 증식 질병, 이식 거부, 이식편대숙주병, 심혈관 질병, 대사성 질병 또는 신경변성 질병의 예방 또는 치료에 유용한 것으로 생각된다.
- [0201] 따라서, 본 발명은 임의로 하나 이상의 다른 약학적 조성물과 조합된, 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0202] "약학적 조성물"은 하나 이상의 활성 성분, 및 담체를 구성하는 하나 이상의 비활성 성분 뿐만 아니라, 임의의 2개 이상의 성분들의 조합, 복합체화, 응집으로부터 또는 하나 이상의 성분들의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 만들어진 임의의 조성물을 포함한다.
- [0203] 용어 "담체"는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 애췌번트, 부형제 또는 비히클을 나타낸다. 상기 약학적 담체는 멸균액, 예를 들어, 물 및 오일일 수 있으며, 여기에는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것이 포함되는데, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등이 포함되지만 이에 제한되는 것은 아니다. 물은 약학적 조성물이 경구 투여되는 경우에 바람직한 담체이다. 약학적 조성물이 정맥내로 투여되는 경우 염수 및 수성 텍스트로오스가 바람직한 담체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액은 바람직하게는 주사 용액용 액체 담체로서 사용된다. 적합한 약학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카 겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크(talc), 소듐 클로라이드, 건조 스킵 밀크, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 요망시, 상기 조성물은 소량의 습윤 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 함유할 수 있다. 이들 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환약, 캡슐, 분말, 서방형 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 상기 조성물은 트리글리세라이드와 같은 전통적인 담체 및 결합제와 함께 좌제로서 제형화될 수 있다. 경구 제형은 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로스, 마그네슘 카르보네이트 등과 같은 표준 담체를 포함할 수 있다. 적합한 약학적 담체의 예는 [E.W. Martin 의 "Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 기재되어 있다. 이러한 조성물은 바람직하게는 정제된 형태의 치료적 유효량의 치료제를 적합한 양의 담체와 함께 함유하여, 환자에게 적절한 투여를 위한 형태로 제공될 것이다. 제형은 투여 방식에 적합해야 한다.
- [0204] 본 발명의 약학적 조성물은 조성물에서 첫번째 화합물이 아닌 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물이나 mTOR 억제제와 같은 활성 성분으로서 하나 이상의 추가 화합물을 포함할 수 있다. 추가 생활성 화합물은 스테로이드, 류코트리엔 길항제, 사이클로스포린 또는 라파마이신일 수 있다.
- [0205] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(들) 및 기타 약학적 활성제(들)는 함께 또는 별도로 투여될 수 있으며, 별도로 투여되는 경우, 별도로 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 동일 제형에 조합되는 경우, 두 화합물은 안정적이고, 서로 및 제형의 다른 성분들과 상용성이어야 한다는 것이 인지될 것이다. 별도로 제형화하는 경우, 이들은 당 분야에 이러한 화합물에 대해 공지된 바와 같은 방식으로 편리하

게 임의의 편리한 제형으로 제공될 수 있다.

- [0206] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또 다른 약물 또는 약학적 활성제와 조합하여 투여되고/거나, 본 발명의 약학적 조성물이 상기 약물 또는 약학적 활성제를 추가로 포함하는 것이 본 발명에 추가로 포함된다.
- [0207] 이러한 맥락에서, 용어 "약물 또는 약학적 활성제"는, 예를 들어, 연구원 또는 임상의가 탐구하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어낼 약물 또는 약학적 작용제를 포함한다.
- [0208] "조합된" 또는 "조합하여" 또는 "조합"은 기능적 병용투여로써 이해되어야하고, 여기서 일부 또는 모든 화합물은 별도로, 상이한 제형으로, 상이한 투여 방식으로(예를 들어, 피하, 정맥내 또는 경구), 상이한 투여 시간으로 투여될 수 있다. 이러한 조합의 개별적 화합물은 조합된 약학적 조성물로 동시에 투여될 수 있을 뿐만 아니라 별도의 약학적 조성물로 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0209] 예를 들어, 류머티스 관절염 요법에서, 다른 화학요법제 또는 항체 작용제와의 조합이 예견된다. 류머티스 관절염 요법을 위한 본 발명의 화합물 및 이들의 염과 조합되어 이용될 수 있는 약학적으로 활성인 작용제의 적합한 예는 면역억제제, 예를 들어, 암톨메틴 구아실(amtolmetin guacil), 미조리빈(mizoribine) 및 리멕솔론(rimexolone); 항-TNF α 작용제, 예를 들어, 에타너셉트(etanercept), 인플릭시맵(infliximab), 아달리무맵(Adalimumab), 아나킨라(Anakinra), 아바타셉트(Abatcept), 리툽시맵(Rituximab); 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 레플루노미드(leflunomide); 칼리크레인(kallikrein) 길항제, 예를 들어, 수브레움(subreum); 인터루킨 11 효능제, 예를 들어, 오프렐베킨(oprelvekin); 인터페론 베타 1 효능제; 히알루론산 효능제, 예를 들어, NRD-101(Aventis); 인터루킨 1 수용체 길항제, 예를 들어, 아나킨라(anakinra); CD8 길항제, 예를 들어, 아미프릴로스 하이드로클로라이드(amiprilose hydrochloride); 베타 아밀로이드 전구체 단백질 길항제, 예를 들어, 류마콘(reumacon); 기질 금속단백분해효소 억제제, 예를 들어, 시페마스타트(cipemastat) 및 다른 질병 개질성 항-류머티스 약물(DMARD), 예를 들어, 메토틱세이트(methotrexate), 설파살라진(sulphasalazine), 사이클로스포린 A(cyclosporin A), 하이드록시코로퀸(hydroxychloroquine), 아우라노핀(auranofin), 아우로티오글루코스(aurothioglucose), 금 소듐 티오말레이트(gold sodium thiomalate) 및 페니실라민(penicillamine)을 포함한다.
- [0210] 특히, 본원에 정의된 치료는 단독 치료에 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물에 더하여 통상적인 수술 또는 방사선요법 또는 화학요법을 수반할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 암과 같은 증식 질병 치료를 위해 기존의 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 조합하여 사용되는 적합한 작용제는 하기를 포함한다:
- [0211] (i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식/항신생물 약물 및 이들의 조합물, 예를 들어, 알킬화제(예를 들어, 시스-플라틴(cis-platin), 카보플라틴(carboplatin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 질소 머스타드(nitrogen mustard), 멜팔란(melphalan), 클로람부실(chlorambucil), 부설파반(busulphan) 및 니트로소우레아(nitrosourea); 항대사물질(예를 들어, 항폴린산제(antifolate), 예를 들어, 플루오로피리미딘, 예를 들어, 5-플루오로우라실 및 테가푸르(tegafur), 랄티트렉세드(raltitrexed), 메토틱세이트, 시토신 아라비노시드, 하이드록시우레아 및 겐시타빈(gemcitabine)); 항종양 항생제(예를 들어, 안트라사이클린(anthracycline), 예를 들어, 아드리아마이신(adriamycin), 블레오마이신(bleomycin), 독소루비신(doxorubicin), 다우노마이신(daunomycin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토마이신-C(mitomycin-C), 닥티노마이신(dactinomycin) 및 미트라마이신(mithramycin)); 항유사분열제(예를 들어, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid), 예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈데신(vindesine) 및 비노렐빈(vinorelbine) 및 탁소이드(taxoid), 예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel) 및 탁소테레(taxotere)); 및 국소이성화효소 억제제(예를 들어, 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxin), 예를 들어, 에토포시드(etoposide) 및 테니포시드(teniposide), 암사크린(amsacrine), 토포테칸(topotecan) 및 캄프토테신(camptothecins));
- [0212] (ii) 세포증식억제제, 예를 들어, 항에스트로젠(예를 들어, 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜(toremifene), 랄록시펜(raloxifene), 드롤록시펜(droloxifene) 및 아이오독시펜(iodoxyfene)), 에스트로젠 수용체 하향 조절제(예를 들어, 플베스트란트(fulvestrant)), 항안드로젠(예를 들어, 비칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide) 및 사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate)), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제(예를 들어, 고세렐린(goserelin), 류프로렐린(leuprorelin) 및 부세렐린(buserelin)), 프로게스토젠(progestogen)(예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제(aromatase) 억제제(예를 들어, 아나스트로졸(anastrozole), 레트로졸(letrozole), 보라졸(vorazole) 및 엑세메스탄(exemestane)) 및 5 α -환원효소의 억제제, 예를 들어, 피나스테리드(finasteride);

- [0213] (iii) 항-침습 작용제(예를 들어, c-Src 키나제 패밀리 억제제, 예를 들어, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-퀴나졸린(AZD0530) 및 N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카르복사미드(다사티니브(dasatinib), BMS-354825), 및 금속단백분해효소 억제제, 예를 들어, 마리마스타트(marimastat) 및 유로키나제 플라스미노겐 활성화인자 수용체 기능의 억제제);
- [0214] (iv) 성장 인자 기능의 억제제: 예를 들어, 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주맙(trastuzumab)[Herceptin™] 및 항-erbB1 항체 세툽시맙(cetuximab)[C225])를 포함하고; 상기 억제제는 또한, 예를 들어, 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 표피 성장 인자 패밀리의 억제제(예를 들어, EGFR 패밀리 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(게피티니브(gefitinib), ZD 1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에를로티니브(erlotinib), OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민(CI 1033) 및 erbB2 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 라파티니브(lapatinib)), 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 억제제, 예를 들어, 이마티니브(imatinib), 세린/트레오닌 키나제의 억제제(예를 들어, Ras/Raf 신호전달 억제제, 예를 들어, 파르네실 트랜스페라제 억제제(farnesyl transferase inhibitor), 예를 들어, 소라페니브(sorafenib)(BAY 43-9006)) 및 MEK 및/또는 Akt 키나제를 통한 세포 신호전달의 억제제;
- [0215] (v) 항혈관형성 작용제, 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 항혈관형성 작용제, 예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙(bevacizumab)(Avastin™) 및 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(ZD6474; WO 01/32651 내의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; WO 00/47212 내의 실시예 240), 바탈라니브(vatalanib)(PTK787; WO 98/35985) 및 SU1 1248(수니티니브(sunitinib); WO 01/60814), 및 다른 메커니즘에 의해 작용하는 화합물(예를 들어, 리노미드(linomide), 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 억제제 및 안지오스타틴(angiostatin));
- [0216] (vi) 혈관 손상 작용제, 예를 들어, 콤브레타스타틴(combretastatin) A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166에 개시된 화합물;
- [0217] (vii) 안티센스 요법제, 예를 들어, 상기 나열된 표적에 특이적인 안티센스 요법제, 예를 들어, ISIS 2503, 항-ras 안티센스 작용제;
- [0218] (viii) 이상 유전자, 예를 들어, 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하는 접근법을 포함하는 유전자 요법 접근법, GDEPT(유전자-특이적 효소 프로드러그 요법) 접근법, 예를 들어, 시토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 이용하는 접근법 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자의 내성을 증가시키는 접근법, 예를 들어, 다제 내성 유전자 요법; 및
- [0219] (ix) 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체외 및 생체내 접근법을 포함하는 면역요법 접근법, 예를 들어, 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자와 같은 사이토카인을 이용한 트랜스펙션, T-세포 아네르기를 감소시키기 위한 접근법, 사이토카인-트랜스펙션된 수지상 세포와 같은 트랜스펙션된 면역 세포를 이용한 접근법, 사이토카인-트랜스펙션된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항-이디오타입 항체를 이용한 접근법.
- [0220] 추가 조합 치료는 참조로서 본원에 포함되는 WO-A 2009/008992에 기재되어 있다.
- [0221] 따라서, 상기 조합물의 개개의 화합물은 별도의 약학적 조성물로 순차적으로 뿐만 아니라 조합된 약학적 조성물로 동시에 투여될 수 있다.
- [0222] 본 발명의 약학적 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 안구(눈), 폐(코 또는 협측 흡입), 또는 비강 투여에 적합한 조성물을 포함하나, 임의의 주어진 경우에서 가장 적합한 경로는 치료되는 질환의 특성 및 중증도 및 활성 성분의 특성에 좌우될 것이다. 이들은 편의상 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0223] 실제 사용에서, 화학식 (I)의 화합물은 통상적인 약학적 배합 기술에 따라 약학적 담체와 긴밀하게 혼합하여 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 담체는, 예를 들어, 경구 또는 비경구(정맥내 포함) 투여에 바람직한 제조물 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물의 제조시, 임의의 통상의 약학적 매

질, 예를 들어 현탁액, 엘릭서 및 용액과 같은 경구 액체 제조물의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 보존제, 착색제 등; 또는 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제제의 경우에, 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체를 사용할 수 있으며, 액체 제조물 보다 고체 경구 제조물이 바람직하다.

- [0224] 정제 및 캡슐은 이들의 투여 용이성으로 인해 가장 유익한 경구 투여 단위 형태를 대표하는데, 이 경우 고체 약학적 담체가 명백히 사용된다. 요망시, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 조성물 및 제조물은 0.1 퍼센트 이상의 활성 화합물을 함유해야 한다. 이들 조성물 내 활성 화합물의 백분율은 물론 다양할 수 있고, 편리하게는 단위의 중량의 약 2 퍼센트 내지 약 60 퍼센트일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 내 활성 화합물의 양은 유효 투여량이 수득되는 양이다. 활성 화합물은 또한 비강 내, 예를 들어, 액적 또는 스프레이로 투여될 수 있다.
- [0225] 정제, 환약, 캡슐 등은 또한 결합제, 예를 들어, 검 트래거캔쓰, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어, 디칼슘 포스페이트; 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예를 들어, 수크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 물질에 더하여 액체 담체, 예를 들어, 지방 오일을 함유할 수 있다.
- [0226] 다양한 기타 물질이 코팅으로 또는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서는 활성 성분에 더해 수크로스를 감미제로서, 메틸 및 프로필파라벤을 보존제로서, 염료 및 착향제, 예를 들어, 체리 또는 오렌지 향을 함유할 수 있다.
- [0227] 화학식 (I)의 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 수중에서 계면활성제, 예를 들어, 하이드록시프로필-셀룰로스와 적합하게 혼합하여 제조할 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 오일 중에서 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 이용 조건하에, 이들 제조물은 미생물 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.
- [0228] 주사 사용에 적합한 약학적 형태는 멸균 주사용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균이어야 하며 용이한 주사가능성이 존재할 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정적이어야 하며, 세균 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0229] 임의의 적합한 투여 경로가 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐, 비강 등이 이용될 수 있다. 투여 형태는 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 경구 투여된다.
- [0230] 사용되는 활성 성분의 유효 투여량은 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 질환 및 치료되는 질환의 중증도에 따라 다양할 수 있다. 상기 투여량은 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.
- [0231] 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 통상적으로, 예를 들어, 동물의 연령 및 체중, 치료를 요하는 정확한 질환 및 이의 중증도, 제형의 특성, 및 투여 경로를 포함하는 다수의 요인에 좌우될 것이다. 그러나, 염증 질병, 예를 들어, 류머티스 관절염(RA)의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 유효량은 일반적으로 하루 당 수용자(포유동물)의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg의 범위, 더욱 일반적으로 하루 당 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg의 범위일 것이다. 따라서, 70 kg의 성체 포유동물의 경우, 하루 당 실제량은 통상 70 내지 700 mg일 것이고, 이 양은 하루 당 단일 투여로 제공되거나, 보다 통상적으로는 전체 일일 용량이 동일하도록 하여 하루 당 다수(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6회)의 하위-용량으로 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 대사산물의 유효량은 화학식 (I)의 화합물 자체의 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기에 언급된 다른 질환의 치료에 적절할 것이 예견된다.
- [0232] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은, 예를 들어, 연구원 또는 임상학자가 탐구하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 약물 또는 약학적 작용제의 양을 의미한다.
- [0233] 더욱이, 용어 "치료적 유효량"은 이러한 양을 받지 않은 상응하는 피검체에 비해 질병, 장애, 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 경감, 또는 질병 또는 장애의 진행 속도의 감소를 가져오는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 통상의 생리적 기능을 향상시키는데 효과적인 양을 그 범위 내에 포함한다.

- [0234] 본 발명의 또 다른 양태는 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0235] 본 발명의 또 다른 양태는 mTOR와 관련된 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0236] 본 발명의 맥락에서, mTOR과 관련된 질병 또는 장애는 mTOR이 연루되어 있는 질병 또는 장애로서 정의된다.
- [0237] mTOR 키나제와 면역학적 질병 사이의 관련은 FDA가 1997년에 신장 이식 거부를 예방하기 위한 약물로서 mTOR 억제제 라파마이신(Sirolimus[®])을 승인한 사실에 의해 입증된다(Tsang et al, 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). 라파마이신은 인터루킨 2(IL-2)-매개 T-세포 증식 및 활성화를 차단한다. 따라서, mTOR 억제제는 T 세포가 일정한 역할을 하는 다른 면역학적, 염증성, 자가면역 및 알레르기 질병, 예를 들어, 류머티스 관절염(RA), 염증성 장질환(IBD; 크론병 및 궤양대장염), 건선, 전신홍반루푸스(SLE), 및 다발경화증(MS)을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0238] 또한, FDA는 2003년에 관상 동맥 스텐트에서 사용되는 항재협착 약물로서 라파마이신을 승인하였는데, 이는 라파마이신이 혈관 평활근 세포의 증식의 효능있는 억제제이기 때문이다(Tsang et al, 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). 따라서, mTOR 억제제는 과도한 세포 증식이 일정한 역할을 하는 다른 질병의 치료에 유용할 수 있다.
- [0239] 라파마이신 유사체(rapalogs) 템시롤리무스(temsirolimus) 및 에베롤리무스(everolimus)는 진행된 신장 세포 암종에서의 사용에 대해 승인되었으며, 이는 암 치료에서 mTOR 경로 억제의 유용성을 입증한다(Richard et al, 2011. Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428-440).
- [0240] 본 발명의 화합물은 mTOR 키나제 억제제로 작용하고, 라파마이신과 동일한 작용 방식을 갖지 않지만, 이러한 부류의 mTOR 억제제는 라파마이신과 동일한 적응증 및 하기에 기재되는 추가 적응증에서 유용성을 가질 것으로 예상될 수 있다.
- [0241] 한 바람직한 구체예에서, mTOR과 관련된 질병 또는 장애는 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기 장애 또는 질병 또는 이식 거부 또는 이식편대숙주병이다.
- [0242] 결과로서, 본 발명의 또 다른 양태는 면역학적, 염증성, 자가면역, 또는 알레르기 장애 또는 질병 또는 이식 거부 또는 이식편대숙주병을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0243] 본 발명에 따르면, 자가면역 질병은 신체 자신의 성분, 예를 들어, 단백질, 지질 또는 DNA에 대한 신체의 면역반응에 의해 적어도 부분적으로 유발되는 질병이다.
- [0244] 한 바람직한 구체예에서, 자가면역 질병은 류머티스 관절염(RA), 염증성 장질환(IBD; 크론병 및 궤양대장염), 건선, 전신홍반루푸스(SLE), 및 다발경화증(MS)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0245] 류머티스 관절염(RA)은 전세계 인구의 약 1% 정도에 영향을 미치는 만성 진행의 쇠약성 염증 질환이다. RA는 손 및 발의 소관절에 주로 영향을 미치는 대칭성 다관절 관절염이다. 활액막 내 염증 외에도, 관절 라이닝인 판누스로 언급되는 조직의 공격성 프론트(front)가 국소 관절 구조를 침습하여 파괴한다(Firestein 2003, Nature 423:356-361).
- [0246] 염증성 장질환(IBD)은 만성 재발성 장 염증을 특징으로 한다. IBD는 크론병과 궤양대장염 표현형으로 세분된다. 크론병은 가장 빈번하게 말단 회장 및 결장을 포함하며, 벽경유이고 비연속적이다. 대조적으로, 궤양대장염에서는, 염증이 연속적이며 직장 및 결장 점막층에 한정된다. 직장 및 결장에 국한된 경우 중 대략 10%에 있어서, 크론병 또는 궤양대장염은 한정적으로 분류할 수 없으며, '불확정 대장염(indeterminate colitis)'으로 명명된다. 둘 모두의 질병은 피부, 눈 또는 관절의 장외 염증을 포함한다. 호중구-유도성 손상은 호중구 이동 억제제의 사용에 의해 예방될 수 있다(Asakura et al., 2007, World J Gastroenterol. 13(15):2145-9).
- [0247] 건선은 인구의 약 2% 정도에 영향을 미치는 만성 염증성 피부염이다. 두피, 팔꿈치, 및 무릎에서 통상 발견되는 붉은 비늘 모양의 피부 패치가 특징이며, 종종 관절염과 관련이 있을 수 있다. 병소는 이상 각질세포 증식 및 염증 세포의 진피 및 표피로의 침윤에 의해 야기된다(Schoen et al., 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912).

- [0248] 진신흡반루푸스(SLE)는 T-세포 매개된 B-세포 활성화에 의해 생성된 만성 염증 질병으로서, 그 결과 사구체신염 및 신부전이 야기된다. 인간 SLE는 초기 단계에서 장기 지속 자가반응성 CD4+ 기억 세포의 확장을 특징으로 한다(D'Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561):587-596).
- [0249] 다발경화증(MS)은 염증성 및 탈수초 신경 질병이다. 이는 CD4+ 타입 1 T 헬퍼 세포에 의해 매개된 자가면역 장애로서 여겨져 왔으나, 최근의 연구에서는 다른 면역 세포의 역할이 지적되었다(Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301).
- [0250] 이식편대숙주병(GVDH)은 동종이형 골수 이식에서의 주요 합병증이다. GVDH는 조직적합성 복합 시스템에서의 수용자 차이를 인식하고 반응하는 공여자 T 세포에 의해 야기되고, 그 결과 유의한 이환률 및 사망률을 유발한다.
- [0251] 이식 거부(동종이식편 이식 거부)는, 예를 들어, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식에 따르는 급성 및 만성 동종이식편 거부를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. T 세포는 동종이식편 거부의 특이적 면역 반응에 있어서 중추적인 역할을 하는 것으로 공지되어 있다.
- [0252] 한 추가의 바람직한 구체예에서, mTOR과 관련된 질병 또는 장애는 증식 질병, 특히 암이다.
- [0253] mTOR와 특히 관련된 질병 및 장애는 증식 장애 또는 질병, 특히 암이다.
- [0254] 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 증식 질병, 특히 암을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0255] 암은 이상 세포의 조절되지 않은 성장 및 확산을 특징으로 하는 질병군을 포함한다. 모든 유형의 암은 일반적으로 세포 성장, 분열 및 생존의 제어에서의 일부 이상으로 인해 세포의 악성 성장이 발생하는 것을 포함한다. 상기 세포의 악성 성장에 원인이 되는 핵심 요인은 성장 신호로부터의 독립, 항-성장 신호에 대한 무반응성, 아포토시스의 회피, 무한 복제 잠재력, 지속적인 혈관형성, 조직 침습 및 전이, 및 유전체 불안정성이다(Hanahan and Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70).
- [0256] 통상적으로, 암은 혈액암(예를 들어, 백혈병 및 림프종) 및 고형암, 예를 들어, 육종 및 암종(예를 들어, 뇌, 유방, 폐, 결장, 위, 간, 췌장, 전립선, 난소의 암)으로 분류된다.
- [0257] 특히, PI3K/Akt 신호 전달 경로가, 예를 들어, 종양 억제인자 PTEN의 불활성화 또는 촉매활성 포스포이노시티드-3 키나제 서브유닛 p110 α (p110 α 과)를 엔코딩하는 유전자인 PIK3A에서의 활성 돌연변이로 인해 활성화되는 암은 mTOR 억제제를 이용한 치료에 응답하는 것이 예상된다(Garcia-Echeverria and Sellers, 2008, Oncogene 27, 5511-5526). PTEN 돌연변이의 높은 발생률 및/또는 PI3K/Akt의 활성화를 갖는 암의 예는 자궁내막 암종, 교모 세포종, 두경부암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암종, 난소암, 갑상선암, 신세포암, 유방암, 전립선암 및 위장관 기질 종양(GIST)이다. mTOR 억제제를 이용한 가장 유망한 결과는 신장 세포 암종(RCC), 외투 세포 림프종 및 자궁내막암에서 획득되었다(Faivre et al., 2006. Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671-688). 또한, mTOR 억제제는 ALL 및 CML을 포함하는 백혈병, 다발골수종 및 림프종의 치료를 위해 유용할 수 있다.
- [0258] 또한, 활성화 mTOR 돌연변이, 예를 들어, S2215Y 또는 R2505P와 같은 mTOR의 항시적 활성화를 부여하는 단일 아미노산 변화를 갖는 암이 mTOR 억제제로 치료될 수 있다(Sato et al., 2010, Oncogene 29(18):2746-2752).
- [0259] mTOR은 성장 및 분열 세포로 산소 및 영양소를 공급하기 위한 새로운 혈관의 형성인 혈관형성에 중요한 역할을 한다. 이런 맥락에서, mTOR은 생성물이 혈관형성, 세포 증식, 운동성 및 생존에 일정한 역할을 하는 유전자의 발현을 조절하는 전사 인자인 저산소증 유도 인자(HIF)의 서브유닛인 HIF1- α 및 HIF1- β 단백질의 생성을 조절한다. HIF에 의해 유도된 2개의 중요한 단백질은 혈관 내피 성장 인자(VEFG) 및 안지오포이어틴-2(angiotensin-2)이다. 최근에, 소분자 mTOR 억제제가 종양 성장, 종양 혈관형성 혈관 투과성을 감소시킬 수 있음이 보고되었다(Xue et al., 2008. Cancer Research 68(22): 9551-9557).
- [0260] 종양형성(tumorigenesis)에 더해, mTOR이 과오종 증후군(harmatoma syndrome)에서 일정한 역할을 한다는 증거가 있다. 최근 연구는 TSC1, TSC2, PTEN 및 LKB1과 같은 종양 억제인자 단백질이 mTOR 신호전달을 엄격히 조절한다는 것을 나타내었다. 이들 종양 억제인자 단백질의 손실은 상승된 mTOR 신호전달의 결과로서 다양한 과오종 질환을 초래한다(Rosner et al., 2008. Mutation Research 659(3):284-292). mTOR의 조절곤란에 대한 확립된 분자적 관련성을 갖는 증후군은 포이트-제거스 증후군(Peutz-Jeghers syndrome, PJS), 코우텐병(Cowden disease), 반나얀-릴리-루발카바 증후군(Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, BRRS), 프로테우스 증후군(Proteus Syndrome), 레르미테-두클로스병(Lhermitte-Duclos disease) 및 결정성 경화증(Tuberous sclerosis, TSC)을 포함한다. 이들 증후군을 갖는 환자는 다수의 기관에서 양성의 과오종 종양이 특징적으로 발생한다.

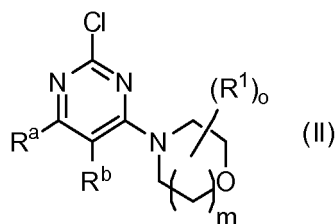
mTOR 활성화에 영향을 미치는 다른 중앙 억제인자 단백질은 VHL, NF1 및 PKD이고, 이들의 손실은 각각 폰 히펠-린다우(von Hippel-Lindau) 질병, 1형 신경섬유종증, 및 다낭성 신장병을 촉발시킬 수 있다.

- [0261] 증식 질병 또는 장애는 증가된 세포 증식을 특징으로 하는 질병의 그룹을 포함한다. 한 예는 스텐트를 이용한 관상동맥 형성술(coronary angioplasty) 이후에 혈관 평활근(VSM)의 과성장으로 인해 야기되는 재협착이다. 이 문제를 피하기 위해, VSM 세포의 성장을 억제하는 약물-용출 스텐트가 개발되었다. 라파마이신-코팅된 스텐트는 효과적으로 재협착을 감소시키고, FDA로부터 승인받았다(Serruys et al., 2006. N. Engl. J. Med. 354(5):483-95).
- [0262] 한 추가의 바람직한 구체예에서, mTOR과 관련된 질병 또는 장애는 심혈관 질병, 대사성 질병 또는 신경변성 질병이다.
- [0263] 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 심혈관 질병, 대사성 질병 또는 신경변성 질병을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0264] 최근의 연구는 심혈관 질병에서의 mTOR의 역할, 예를 들어, 상승된 mTOR 키나제 활성이 심부전의 주요 위험 인자인 심장 비대(심장 확장)와 관련되어 있는 것을 밝혀냈다. 세포 수준에서, 심장 비대는 세포 크기의 증가 및 향상된 단백질 합성을 특징으로 한다. 비록 다양한 비대 자극, 예를 들어, 신경호르몬 및 펩티드 성장 인자, 및 몇몇의 단백질 키나제 캐스케이드(cascade)가 심장 비대와 관련이 있지만, 모든 형태의 비대 자극은 일반적인 단백질 번역 기구를 mTOR 의존 방식으로 활성화시킬 가능성이 높다. 주목할 만하게는, 라파마이신에 의한 mTOR의 억제는 다수의 트랜스제닉 마우스 모델에서 심장 비대를 예방한다. 또한, 스트레스-유도 심장 비대는 마우스에서 mTOR에 의존적이다. 이들 결과는 mTOR이 이상 심장의 과성장에 있어서 중요하다는 것과, mTOR 억제제가 인간 심장 비대의 치료에 유용할 수 있다는 것을 나타낸다(Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124).
- [0265] mTOR 억제제로 치료될 수 있는 대사성 질병은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 및 비만을 포함한다(Tsang et al., 2007, Drug Discovery Today 12, 112-124). 1형 당뇨병은 췌장 β -세포의 파괴로 인한 인슐린 생산의 결손에 기인한다. 소도(islet) 이식의 거부를 방지하기 위한 라파마이신을 함유하는 면역억제 요법제를 이용한 임상 연구는 1형 당뇨병 환자에서 유의한 효능을 보여준다. 2형 당뇨병은 췌장 β -세포로부터 인슐린 분비가 골격근, 간 및 지방 세포에서 말초 인슐린 내성(또는 인슐린에 대한 무감응)을 상쇄시키는 것에 실패할 때 발생한다. 최근 데이터는 mTOR 신호전달의 지속적인 활성화가 인슐린-수용체 기질(IRS)이 인슐린에 대해 반응이 없도록 하는 중요한 사건임을 나타낸다. 또한, 라파마이신이 인슐린에 대한 IRS의 민감성을 회복시키는 것이 입증되었다(Shah et al., 2004. Curr. Biol. 14(18):1650-1656). 따라서, mTOR 억제제는 2형 당뇨병의 관리에 잠재적으로 유용하다. 비만은 전 세계적으로 지속적으로 증가하는 건강상의 위험을 갖는 대사성 질병이다. 최근의 증거는 mTOR이 지질 대사에 일정한 역할을 하는 것을 암시한다. 지방형성 동안, mTOR의 발현은 지방전구세포(pre adipocyte)에서 거의 탐지되지 않을 정도에서 완전히 분화된 지방세포에서 높게 발현될 정도로 극적으로 증가하고, 라파마이신은 지방세포 분화를 억제한다(Yeh et al., 1995. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 92(24):11086-90).
- [0266] 최근의 보고는 mTOR 억제제가 헌팅턴병, 알츠하이머병, 및 파킨슨병과 같은 신경변성 질병의 치료에 유용할 수 있음을 암시한다. 헌팅턴병은 아미노 말단에 비정상적으로 긴 글루타민 반복을 갖는 단백질 헌팅틴(huntingtin)의 돌연변이 형태에 의해 야기되는 신경변성 장애이다. 돌연변이 단백질은 신경 세포에서 응집되고, 신경 세포 손상 및 독성을 일으킬 수 있다. 라파마이신은 헌팅턴병의 동물 모델에서 헌팅틴 및 세포 사멸의 축적을 감소시키고, 신경변성으로부터 보호한다(Ravikumar et al., 2004. Nat Genet. 36(6):585-95). 또한, 라파마이신은 헌팅틴 응집물의 청소에서 일정한 역할을 하는 것으로 제안된 자가포식 반응을 유도한다.
- [0267] 세포내 단백질 응집물은 또한 다른 신경변성 질병, 예를 들어, 알츠하이머병에서 발생한다. 타우(Tau) 단백질은 알츠하이머 환자의 뇌에서 종종 발견되고, 신경섬유 매듭의 형성(예를 들어, 전측두엽 치매와 같은 타우병증시(tauopathy)에서의 신경섬유 매듭의 형성)에 기여하는 것으로 생각된다. 파리 모델에서, 라파마이신은 타우 단백질의 농도를 감소시키고, 타우 축적에 의해 야기된 독성을 낮춘다(Berger et al., 2006. Hum Mol Genet. 2006 Feb 1;15(3):433-42). 따라서, mTOR 억제제는 알츠하이머 환자에서 독성 타우 단백질의 축적을 예방하는데 유용할 수 있다.
- [0268] 파킨슨병(PD)은 미스폴딩된(misfolded) 단백질의 축적 및 응집과 관련된 신경변성 질병이다. 응집의 방지 또는 미스폴딩된 단백질의 분해는 PD의 진행을 늦추거나 방지함으로써 치료 이익을 제공할 수 있다. 유비퀴틴 프로테아솜 시스템(UPS)은 응집된 단백질에 작용하는 중요한 분해 메커니즘이다. 라파마이신이 프로테아솜 억제제

락타시스틴(lactacystin)에 의해 유도된 도파민 작용성 신경 세포 사멸에 대한 신경보호를 제공한다는 것이 보고되었다. 라파마이신 효과는 미스폴딩된 단백질의 향상된 분해를 통한 자가포식 향상에 의해 부분적으로 매개된다는 것이 암시되었다(Pan et al., 2008. Neurobiol. Dis. 32(1):16-25). 따라서, 자가포식을 향상시킬 수 있는 화합물은 PD 환자를 치료하는 유망한 전략일 수 있다.

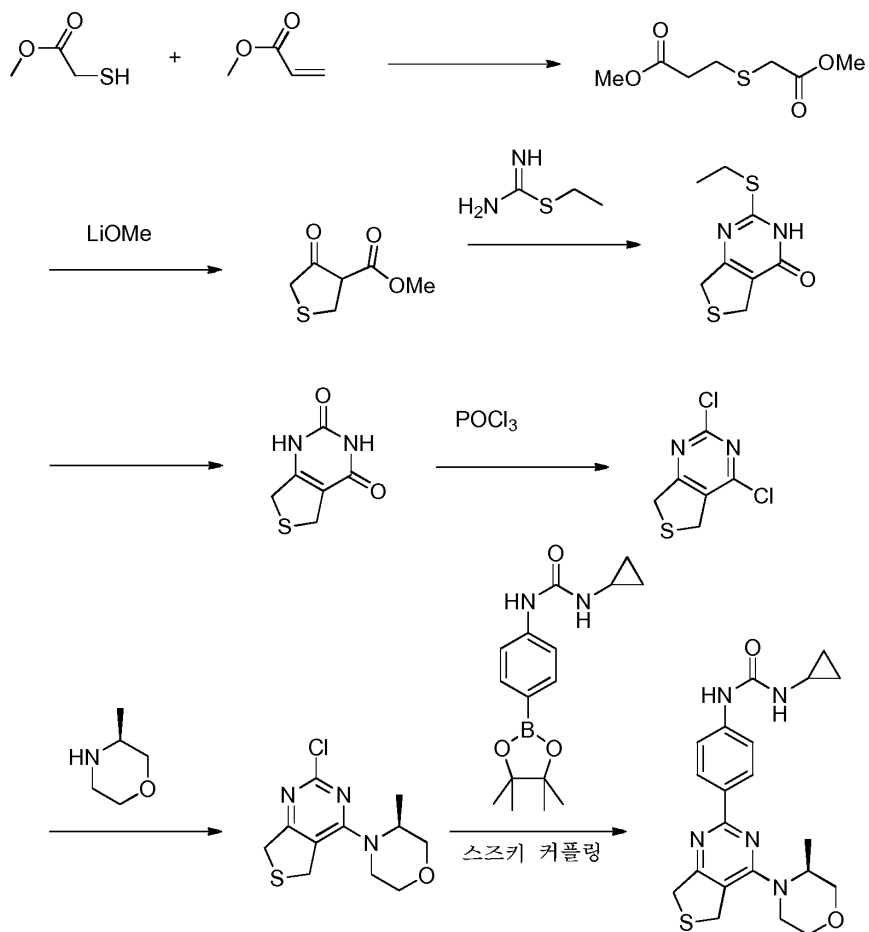
- [0269] 한 추가의 바람직한 구체예에서, mTOR과 관련된 질병 또는 장애는 자가포식 관련 질병이다.
- [0270] 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 자가포식 관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0271] 자가포식은 세포 내의 단백질 또는 손상된 세포 소기관이 분해되는 리소좀 의존 과정이다(Mizushima et al., 2008. Nature 451(7182):1069-75). 이 과정 동안, 이중 막을 가진 자가포식소체는 분해되는 세포의 구성요소를 둘러싼다. 이후, 자가포식소체는, 예를 들어, 아미노산의 재활용을 발생시키는 단백질을 분해하는 리소좀과 융합된다. 자가포식은 주로 장수 단백질, 단백질 응집물, 및 세포 소기관 및 다른 세포 구성요소의 분해와 관련된다. 자가포식의 생리학적 기능에 더하여, 자가포식은 미스폴딩된 단백질 응집물에 의해 야기되는 다양한 질병, 예를 들어, 헌팅턴병, 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 같은 신경변성 질병의 치료를 위하여 이용될 수 있다. 추가로, 자가포식 관련 질병은 참조로서 본원에 포함되는 WO-A2009/049242에 기재되어 있다.
- [0272] 자가포식 유도 화합물은 세포에서 자가포식을 유도하는 화합물을 나타낸다. 자가포식 관련 질병은 자가포식의 유도에 의해 치료될 수 있는 질병을 나타낸다. ATP-경쟁적인 mTOR 키나제 억제제가 자가포식을 유도할 수 있는 것이 최근에 밝혀졌다(Thoreen et al., 2009. J. Biol. Chem. 284(12):8023-32). 흥미롭게도, ATP 경쟁적인 mTOR 키나제 억제제는 포유동물 세포에서 라파마이신보다 더 효과적으로 자가포식을 유도하는 것으로 보인다. 종합하면, 본 발명의 화합물은 세포에서 자가포식을 유도하고, 자가포식 관련 질병을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0273] 한 추가의 바람직한 구체예에서, 질병 또는 장애는 바이러스 감염이다.
- [0274] 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0275] 모든 바이러스는 이들의 mRNA를 번역하기 위하여 세포 리보솜을 필요로 한다. 예를 들어, 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV) 감염은 mTORC1 신호전달 경로를 활성화시키는 것으로 나타났다. mTOR 키나제의 촉매 부위를 표적으로 하는 mTOR 억제제인 Torin1을 이용한 감염된 세포의 치료는 바이러스 프로제인의 생성을 차단한다. 또한, Torin1이 알파-, 베타-, 및 감마 헤르페스바이러스 패밀리의 대표적인 일원의 복제를 억제하는 것으로 밝혀졌고, 이는 넓은 스펙트럼의 항바이러스제로서의 mTOR 키나제 억제제의 잠재력을 입증한다(Moorman 및 Shenk, 2010. J. Virol. 84(10):5260-9). 추가로, mTOR 억제제에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 바이러스 감염은 참조로서 본원에 포함되는 WO-A 2011/011716에 기재되어 있다.
- [0276] 본 발명의 또 다른 양태는 mTOR와 관련된 질병 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.
- [0277] 본 발명의 또 다른 양태는 면역학적, 염증성, 자가면역, 또는 알레르기 장애 또는 질병 또는 이식 거부 또는 이식편대숙주병을 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.
- [0278] 본 발명의 또 다른 양태는 증식 질병, 특히 암을 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.
- [0279] 본 발명의 또 다른 양태는 심혈관 질병, 대사성 질병 또는 신경변성 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.
- [0280] 본 발명의 또 다른 양태는 자가포식 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.
- [0281] 본 발명의 또 다른 양태는 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.
- [0282] 본 발명의 상기 용도의 맥락에서, mTOR과 관련된 질병 및 장애는 상기 정의된 바와 같다.

- [0283] 본 발명의 또 다른 양태는 mTOR과 관련된 질병 및 장애로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것이 필요한 포유동물 환자에서 상기 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0284] 본 발명의 또 다른 양태는 면역학적, 염증성, 자가면역, 또는 알레르기 장애 또는 질병 또는 이식 거부 또는 이식편대숙주병으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것을 필요로 하는 포유동물 환자에서 상기 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0285] 본 발명의 또 다른 양태는 증식 질병, 특히 암을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것을 필요로 하는 포유동물 환자에서 상기 질병을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0286] 본 발명의 또 다른 양태는 심혈관 질병, 대사성 질병 또는 신경변성 질병으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것을 필요로 하는 포유동물 환자에서 상기 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0287] 본 발명의 또 다른 양태는 자가포식 관련 질병을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것을 필요로 하는 포유동물 환자에서 상기 질병을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0288] 본 발명의 또 다른 양태는 바이러스 감염을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 것을 필요로 하는 포유동물 환자에서 상기 감염을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나, 예방하는 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0289] 본 발명의 상기 방법의 맥락에서, mTOR와 관련된 질병 및 장애는 상기 정의된 바와 같다.
- [0290] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 질병의 진행을 지연시키거나, 방해하거나, 저지하거나, 정지시킬 수 있는 모든 과정을 나타내나, 이는 반드시 모든 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.
- [0291] 본 발명의 약학적 조성물과 관련하여 상기 논의된 모든 구체에는 본 발명의 상기 언급된 제 1 또는 제 2의 의학적 용도 또는 방법에 또한 적용된다.
- [0292] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 예시적 경로는 하기에 기재된다. 특히 활성화 또는 보호 화학기의 도입과 함께 상기 경로를 조합하거나 조정하는 것은 당 분야의 숙련자에게 명백하다.
- [0293] 일반적 경로는 하기 화학식 (II)의 화합물과 화학식 T^1-X 의 화합물을 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 나타낸다:



- [0294] ,
- [0295] 상기 식에서, R^a , R^b , R^1 , o , m , T^1 은 상기 기재된 바와 같은 의미를 갖고, X 는 스즈키 반응에 적합한 기, 예를 들어, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일이다.
- [0296] 예로서, 하기 반응식이 제공된다. 따라서, 특히 작용기의 활성화 및/또는 작용기의 보호를 위한 단계를 도입시

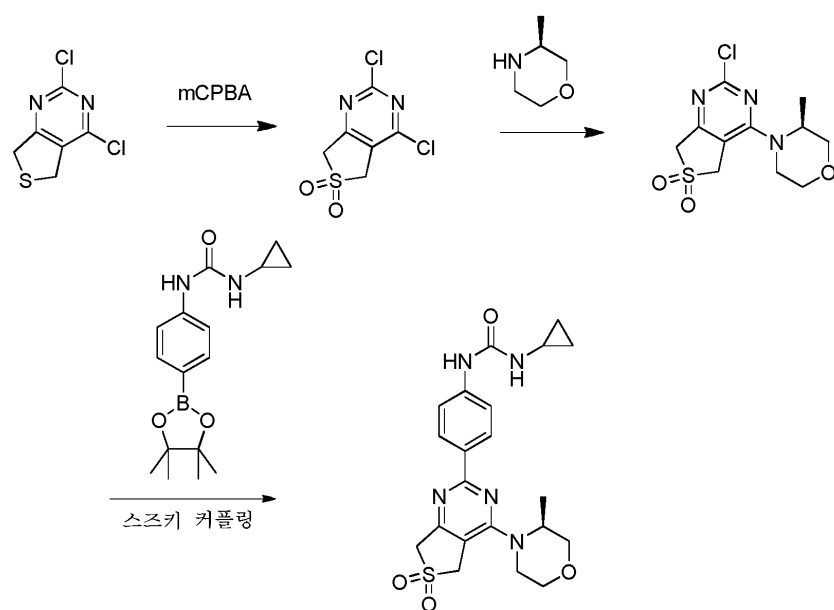
키기 위해 반응 조건을 변화시키는 것은 당 분야의 숙련자에게 명백하다.



[0297]

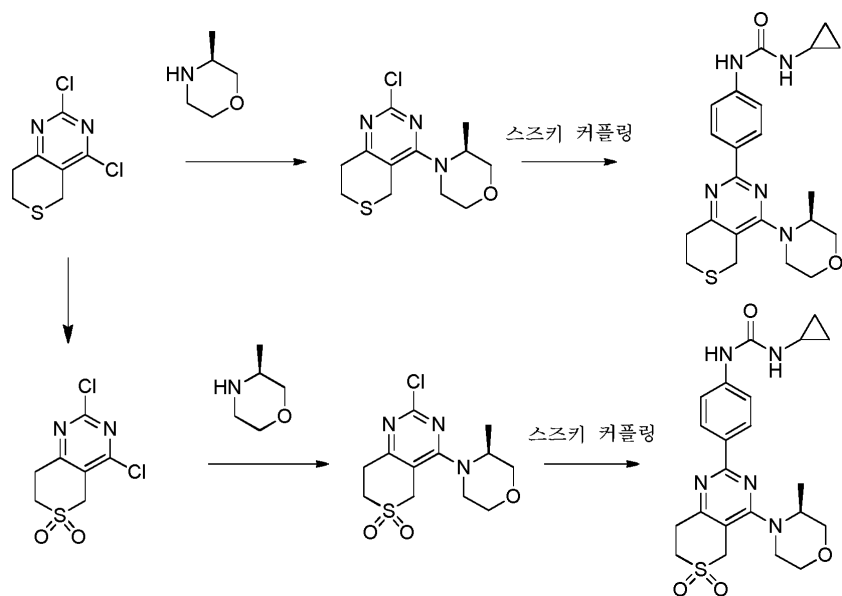
[0298]

반응식 1



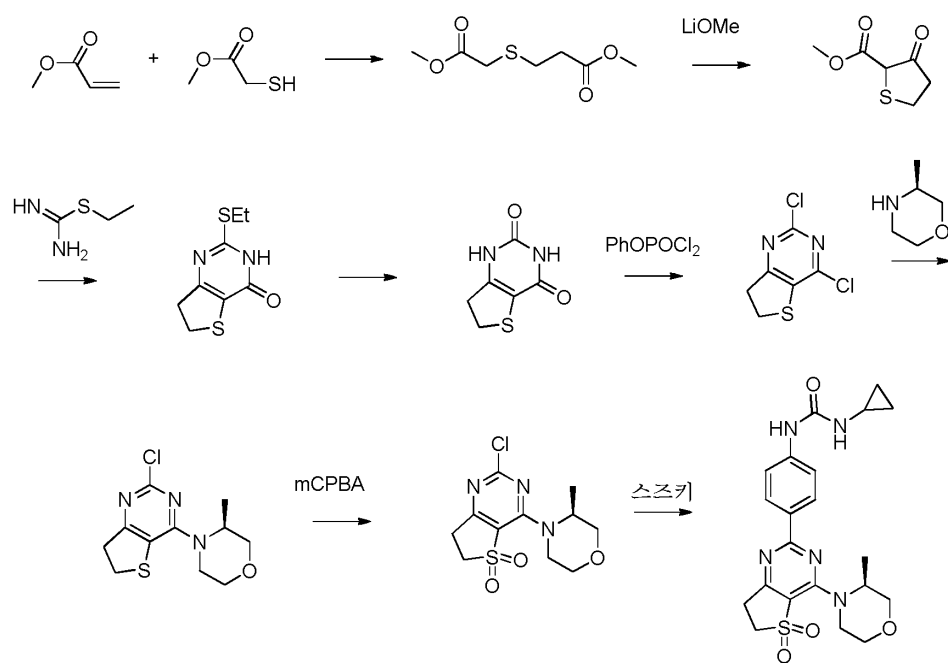
[0299]

[0300] 반응식 2



[0301]

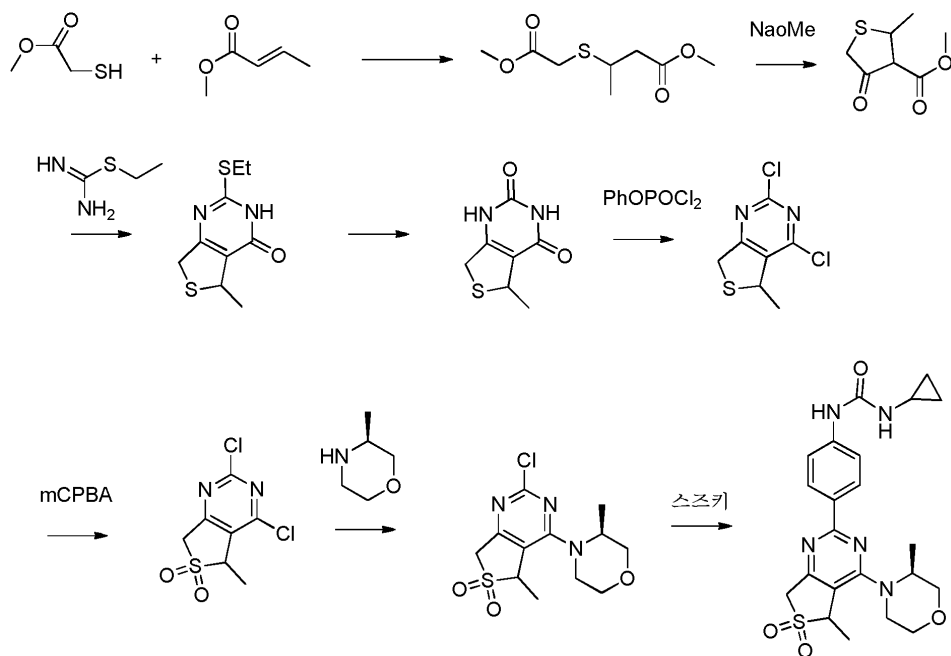
[0302] 반응식 3



[0303]

[0304]

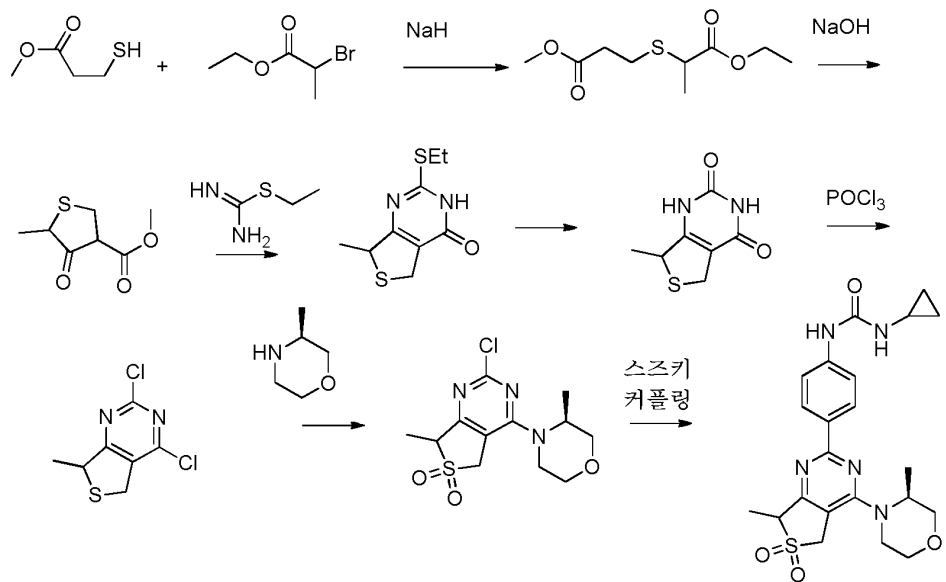
반응식 4



[0305]

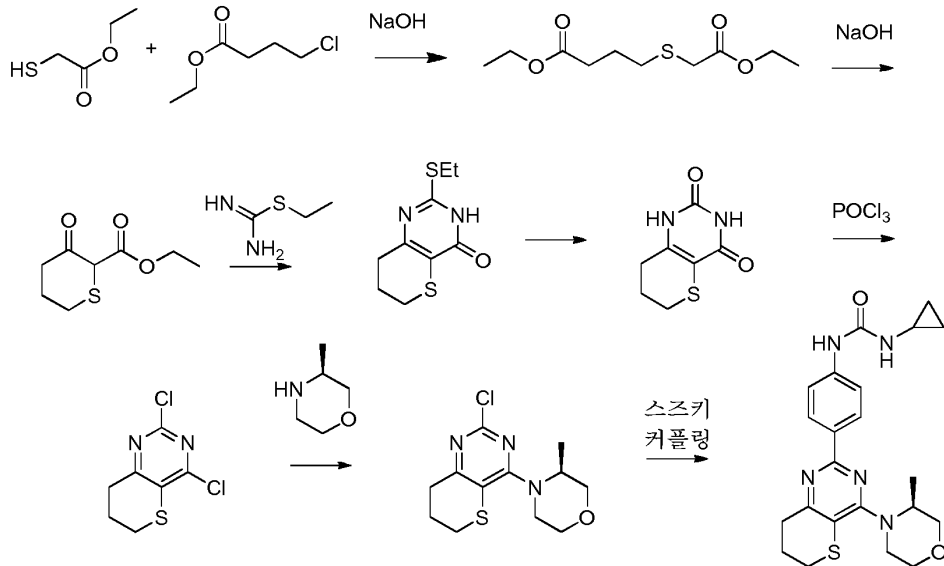
[0306]

반응식 5



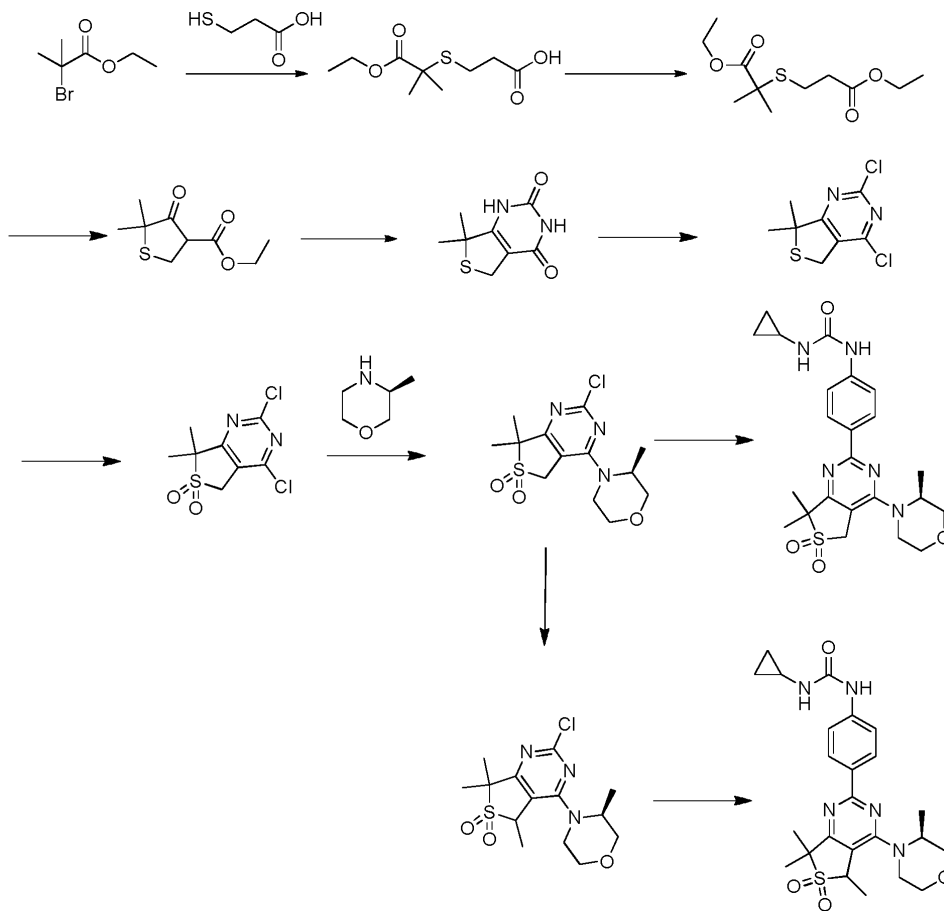
[0307]

[0308] 반응식 6



[0309]

[0310] 반응식 7



[0311]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0312] 실시예

[0313] 재료 및 방법

[0314] NMR

[0315] ^1H NMR 스펙트럼을 Bruker AVANCE 400 MHz 분광계를 이용하여 400 MHz에서 기록하였다.

[0316] LC-MS 장비 및 조건은 하기와 같다:

[0317] LC-MS 방법 A:

[0318] 분석을 바이너리 펌프(binary pump)를 갖는 Agilent Technologies 1200 series에서 수행하였다,

[0319] 컬럼: Waters xTerra, 3.5 μm , 2.1x50 mm

[0320] 용매: A= 물 + 0.07% 포름산

[0321] B= 메탄올

[0322] 유량: 0.4 ml/분

[0323] 온도: 25°C

[0324] 표 1

시간(분)	B (%)	A (%)
0	10	90
1	10	90
1.5	95	5
7.0	95	5
7.2	10	90
10	10	90

[0325]

[0326] 파장: 200-400nm로부터의 PDA 검출

[0327] 질량분광법 조건: G6110A, Quadrupole LC. 질량분광법 데이터를 50 내지 900amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 방식으로 수집하였다.

[0328] LC/MS 방법 B:

[0329] 분석을 하기 조건을 이용하여 Waters - ZQ system에서 수행하였다:

[0330] 컬럼: Phenomenex Gemini NX C18 30 x 3mm 3 μm

[0331] 용매:

[0332] A= 물 + 0.1% 포름산

[0333] B= (95% 아세트니트릴: 5% 물) + 0.1% 포름산

[0334] 유량: 1.5 ml/분

[0335] 온도: 실온

[0336] 표 2 구매:

시간(분)	%A	%B
0.00	95.0	5.0
0.50	95.0	5.0
3.00	0.0	100.0
4.50	0.0	100.0
4.60	95.0	5.0
6.00	95.0	5.0

[0337]

[0338] 파장: 200-400nm로부터의 PDA 검출

[0339] 질량분광법 조건: 질량분광법 데이터를 20V 콘(cone) 전압을 이용하여 150 내지 700amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 및 음성 방식으로 수집하였다.

[0340] **LC-MS 방법 C:**

[0341] 분석을 바이너리 펌프를 갖는 Agilent Technologies 1200 series에서 수행하였다,

[0342] 컬럼: Venusil XBP-C18 2.1x50 mm, 5 μ m

[0343] 용매: A= 물 + 0.04% TFA

[0344] B= 아세트니트릴 + 0.02% TFA

[0345] 유량: 0.6 mL/분

[0346] 온도: 40°C

[0347] 표 3:

시간(분)	B (%)	A (%)
0	0	100
0.4	0	100
3.4	80	20
3.85	100	0
3.86	0	100
4.50	0	100

[0348]

[0349] 파장: 200-400nm로부터의 PDA 검출

[0350] 질량분광법 조건: G6110A, Quadrupole LC. 질량분광법 데이터를 100 내지 1000amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 방식으로 수집하였다.

[0351] **LC-MS 방법 D:**

[0352] 분석을 바이너리 펌프를 갖는 Agilent Technologies 1200 series에서 수행하였다,

[0353] 컬럼: Venusil XBP-C18 2.1x50 mm, 5 μ m

- [0354] 용매: A= 물 + 0.04% TFA
- [0355] B= 아세트니트릴 + 0.02% TFA
- [0356] 유량: 0.8 mL/분
- [0357] 온도: 40℃

- [0358] 표 4:

시간(분)	B (%)	A (%)
0.00	1	99
0.40	1	99
3.40	90	10
3.85	100	0
3.86	1	99
4.50	1	99

- [0359]

- [0360] 파장: 200-400nm로부터의 PDA 검출

- [0361] 질량분광법 조건: 질량분광법 데이터를 20V 콘 전압을 이용하여 150 내지 700amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 및 음성 방식으로 수집하였다.

- [0362] LC-MS 방법 E:

- [0363] 분석을 바이너리 펌프를 갖는 Agilent Technologies 1200 series에서 수행하였다,

- [0364] 컬럼: Waters Acquity UPLC BEH C18, 30x2.1 mm, 1.7 μm

- [0365] 용매: A= 물 + 0.1% 포름산

- [0366] B= 아세트니트릴 + 0.1% 포름산

- [0367] 유량: 0.5mL/분

- [0368] 온도: 40℃

- [0369] 표 5:

시간(분)	B (%)	A (%)
0.00	5.0	95.0
0.20	5.0	95.0
1.00	95.0	5.0
1.50	95.0	5.0
1.70	5.0	95.0
2.70	5.0	95.0

- [0370]

- [0371] 파장: 210-400nm로부터의 PDA 검출

- [0372] 질량분광법 조건: 질량분광법 데이터를 25V 콘 전압을 이용하여 150 내지 1000amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 및 음성 방식으로 수집하였다.

- [0373] LC-MS 방법 F:

[0374] 분석을 바이너리 펌프를 갖는 Agilent Technologies 1200 series에서 수행하였다,

[0375] 컬럼: Waters Acquity UPLC BEH C18, 50x2.1 mm, 1.7 μm

[0376] 용매: A= 물 + 0.1% 포름산

[0377] B= 아세트니트릴 + 0.1% 포름산

[0378] 유량: 0.5mL/분

[0379] 온도: 40℃

[0380] 표 6:

시간(분)	B (%)	A (%)
0.00	5.0	95.0
0.20	5.0	95.0
4.20	95.0	5.0
4.70	95.0	5.0
4.75	5.0	95.0
6.00	5.0	95.0

[0381]

[0382] 파장: 210-400nm로부터의 PDA 검출

[0383] 질량분광법 조건: 질량분광법 데이터를 25V 콘 전압을 이용하여 150 내지 1000amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 및 음성 방식으로 수집하였다.

[0384] LC-MS 방법 G:

[0385] 분석을 Shimadzu Technologies LC-20AD 바이너리 펌프에서 수행하였다,

[0386] 컬럼: HALO-C18 2.1x30 mm, 2.7 μm

[0387] 용매: A= 4L 물(0.04% TFA)

[0388] B= 4L 아세트니트릴(0.02% TFA)

[0389] 유량: 1.0 ml/분

[0390] 온도: 40℃

[0391] 표 7:

시간(분)	B (%)	A (%)
0.00	10	90
1.15	90	10
1.55	90	10
1.56	10	90
2	10	90

[0392]

[0393] 파장: 200-400nm로부터의 PDA 검출

[0394] 질량분광법 조건: LCMS-2010EV, Quadrupole LC. 질량분광법 데이터를 100 내지 1000amu 사이의 질량에 대해 스캐닝하는 양성 방식으로 수집하였다.

[0395] 표 8: 약어

ACN	아세토니트릴
Ar	아릴
aq	수성
br	브로드(Broad)
Boc	3 차-부톡시카르보닐
BuLi	부틸리튬
d	더블렛(Doublet)
DCM	디클로로메탄
dd	이중 더블렛
ddd	더블렛의 이중 더블렛
DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMF-DMA	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드 디메틸아세탈
DMSO	<i>N,N</i> -디메틸설폭시드
DP	약물 풀다운(Drug pulldown)
dt	트리플렛의 더블렛
DTT	디티오프레이틀
EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
EtOAc	에틸 아세테이트

[0396]

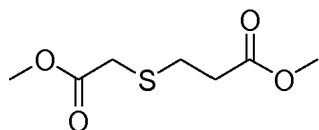
EtOH	에탄올
eq	당량
g	그램
h	시간
HCl	염산
H ₂ O	물
H ₂ S	황화수소
HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IC ₅₀	50% 억제 농도
iPr	이소프로필
L	리터
LC-MS	액체 크로마토그래피 질량분광법
m	멀티플렛(Multiplet)
M	몰(Molar)
MeOH	메탄올
Mesyl	메탄설폰닐 클로라이드
mg	밀리그램
MgSO ₄	마그네슘 설페이트
min	분
mL	밀리리터
mm	밀리미터
mmol	밀리몰
mol%	몰 퍼센트

[0397]

μL	마이크로리터
nm	나노미터
NMR	핵 자기 공명
PBS	인산염 완충 염수
q	콰르텟(Quartet)
qu	퀸텟(Quintet)
rpm	분 당 회전수
rt	실온
RT	잔류 시간
s	싱글렛(Singlet)
sat.	포화
t	트리플렛(Triplet)
td	더블렛의 트리플렛
tdd	더블렛의 삼중 더블렛
THF	테트라하이드로푸란
tt	트리플렛의 트리플렛
tert	3 차

실시예 1:

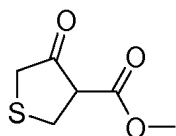
(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아



단계 (i)

메틸 아크릴레이트(99.2 mL, 1.1 mmol)를 50℃의 반응 혼합물의 온도를 유지시키면서 메틸 티오글리콜레이트(91 mL, 1.0 mmol) 및 피페리딘(2.0 mL, 0.02 mol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 후, 과량의 메틸 아크릴레이트 및 피페리딘을 고진공 하에서 증류시켜, 목표 생성물 메틸 3-((메톡시카르보닐)메틸 티오)프로파노에이트(185 g, 96%)를 생성시켰다.

LC-MS (방법 A): (ES⁺) 193, RT = 4.29분

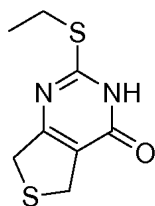


단계 (ii)

실온에서 톨루엔(250 mL) 중 리튬 금속(2.12 g, 0.30 mol)에 메탄올(80 mL)을 처리하였다. 모든 리튬을 용해시킨 후, 메틸 3-((메톡시카르보닐)메틸티오)프로파노에이트를 70℃에서 0.5 시간에 걸쳐 첨가하였다. 이후, 반응 온도를 110℃의 최종 온도로 상승(메탄올을 증류시킴)시키고, 이 온도를 18시간 동안 유지시켰다. 수득된 혼합물은 1:1 혼합물로서 요망되는 생성물 및 메틸 3-옥소-테트라하이드로티오펜-2-카르복실레이트를 함유하였다. 반응물을 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수거하여, 요망되는 생성물의 리튬 염을 함유하는 농축된 고체

를 생성시켰다. 고체를 1N HCl 용액으로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 농축시키고, 잔여물을 석유 에테르 중 EtOAc(2% 내지 10%)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 임의의 잔여 메틸 3-옥소-테트라하이드로티오펜-2-카르복실레이트를 제거하였다. 메틸 테트라하이드로-4-옥소티오펜-3-카르복실레이트(14.7 g, 33%)를 컬럼으로부터 두번째 용리 분획으로 획득하였다.

[0408] LC-MS (방법 A), (ES+) 161, RT = 4.92 분

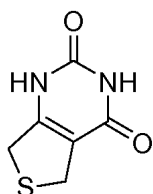


[0409]

[0410] 단계 (iii)

[0411] 물(60 mL) 중 S-에틸 이소티오우로늄 브로마이드(3.0 g, 16.2 mmol)의 용액에 소듐 카르보네이트(1.71 g, 16.2 mmol) 및 메틸 테트라하이드로-4-옥소티오펜-3-카르복실레이트(2.51 g, 16.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 어두운 곳에서 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물 중 고체 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물, 디에틸 에테르, 메탄올 및 아세톤으로 세척한 후, 고체를 진공하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-(에틸티오)티에노[3,4-d]피리미딘-4-(3H, 5H, 7H)-온(2.88 g, 83%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0412] LC-MS (방법 A), (ES+) 215, RT = 4.99 분

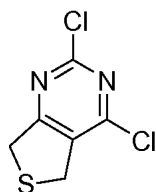


[0413]

[0414] 단계 (iv)

[0415] 물(20 mL) 중 2-(에틸티오)티에노[3,4-d]피리미딘-4-(3H, 5H, 7H)-온(2.88 g, 13.45 mmol)의 현탁액에 2.0 mL의 농축된 HCl 및 4.0 mL의 AcOH를 첨가하였다. 반응물을 밤새 가열 환류시킨 후, 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수거하고, 물 및 메탄올로 세척하고, 증발시키고 건조시켜, 백색 고체 티에노[3,4-d]피리미딘-2,4-(1H, 3H, 5H, 7H)-디온(1.80 g, 80%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0416] LC-MS (방법 A), (ES+) 171, RT = 1.66 분

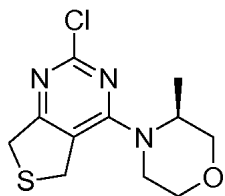


[0417]

[0418] 단계 (v)

[0419] 티에노[3,4-d]피리미딘-2,4-(1H, 3H, 5H, 7H)-디온(1.6 g, 9.41 mmol)을 4.0 mL의 페닐포스포닐 디클로라이드에 현탁시키고, 현탁액을 135℃에서 밤새 가열한 후, 165℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음물에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 조합시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 이후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: PE/EA=20/1-10/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2,4-디클로로-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘(1.6 g, 83%)을 생성시켰다.

[0420] LC-MS (방법 A), (ES+)207/209, RT = 4.96 분

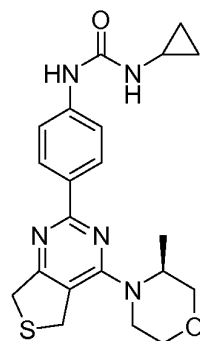


[0421]

[0422] 단계 (vi)

[0423] 0℃에서 DMF(5.0 mL) 중 2,4-디클로로-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘(300mg, 1.45 mmol) 및 Et₃N(294 mg, 2.9 mmol)의 용액에 3-(S)-메틸모르폴린(161 mg, 1.59 mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1)로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-클로로-5,7-디하이드로-4-((S)-3-메틸모르폴리노)티에노[3,4-d]피리미딘(283 mg, 72%)을 생성시켰다.

[0424] LC-MS (방법 A), (ES+)272, RT = 5.00 분



[0425]

[0426] 단계 (vii)

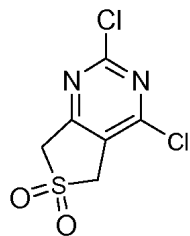
[0427] DME/H₂O(4:1, 10 mL) 중 2-클로로-5,7-디하이드로-4-((S)-3-메틸모르폴리노)티에노[3,4-d]피리미딘(100 mg, 0.37 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(124 mg, 0.41 mmol), 및 Na₂CO₃(118 mg, 1.11 mmol)을 첨가한 후, PdCl₂(dppf)(15 mg, 0.02mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃로 가열하고, 질소 하에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여, 황색 고체로서 요망되는 생성물(20 mg, 13%)을 생성시켰다.

[0428] ¹H NMR (d₄-메탄올) δ 8.24 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.79-0.77 (m, 2H), 0.55-0.54 (m, 2H).

[0429] LC-MS (방법 A), (ES+)412, RT = 4.90 분

[0430] 실시예 2:

[0431] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

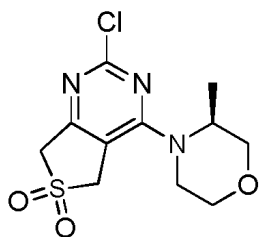


[0432]

[0433] 단계 (i)

[0434] CH_2Cl_2 (5 mL) 중 2,4-디클로로-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 (400 mg, 1.93 mmol) (실시예 1, 단계 v)의 용액에 *m*-CPBA (830 mg, 4.83 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHSO_3 및 포화 Na_2CO_3 로 세척하고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 이후, 잔여물을 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 2,4-디클로로-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 (260 mg, 57%)를 생성시켰다.

[0435] LC-MS (방법 A), (ES⁺) 239/241, RT = 4.04 분

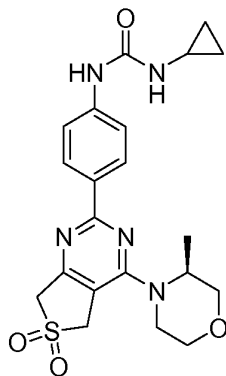


[0436]

[0437] 단계 (ii)

[0438] 0°C에서 DMF (5.0 mL) 중 2,4-디클로로-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 (120 mg, 0.5 mmol) 및 Et_3N (101 mg, 1.0 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸모르폴린 (51 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜, 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1)로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-클로로-5,7-디하이드로-4-((S)-3-메틸모르폴리노)티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 (100 mg, 66%)를 생성시켰다.

[0439] LC-MS (방법 A), (ES⁺) 304, RT = 2.50 분



[0440]

[0441] 단계 (iii)

[0442] DME/ H_2O (4:1, 10 mL) 중 2-클로로-5,7-디하이드로-4-((S)-3-메틸모르폴리노)티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 (96 mg, 0.32 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페

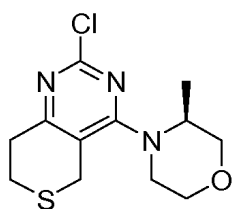
닐)우레아(106 mg, 0.35 mmol), 및 Na_2CO_3 (102 mg, 0.96 mmol) 후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃로 가열시키고, 질소 하에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 용매를 제거하여, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH=20/1)로 정제하여, 황색 고체로서 요망되는 생성물(15 mg, 11%)을 생성시켰다.

[0443] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.66(s, 1H) 8.20(d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.75-4.44 (m, 5H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.50 (m, 1H, DMSO에 의해 커버됨), 1.29 (d, 3H), 0.66-0.64 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H).

[0444] LC-MS (방법 A), (ES+)444, RT = 4.64 분

[0445] 실시예 3:

[0446] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

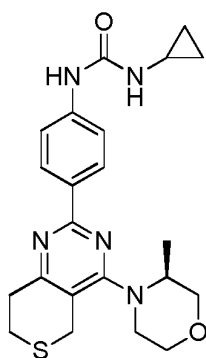


[0447]

[0448] 단계 (i)

[0449] 0℃에서 DMF(3 mL) 중 2,4-디클로로-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘(200 mg, 0.9 mmol), 및 Et_3N (182 mg, 1.8 mmol)의 용액에 3-(S)-메틸모르폴린(100 mg, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜, 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(석유에테르/에틸 아세테이트=2/1)로 정제하여, (S)-2-클로로-4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘(150 mg, 58%)을 생성시켰다.

[0450] LC-MS (방법 A), (ES+)286, RT = 4.75 분



[0451]

[0452] 단계 (ii)

[0453] DME/ H_2O (4:1, 10 mL) 중 (S)-2-클로로-4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘(100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(116 mg, 0.38 mmol) 및 Na_2CO_3 (111 mg, 1.05 mmol) 후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켜, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH=20/1)로 정제하여, 황색 고체로서 요망되는 생성물(40

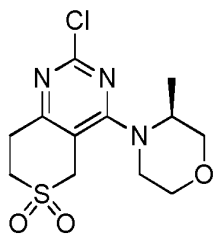
mg, 27%)을 생성시켰다.

[0454] ^1H NMR (CDCl₃) 8.37 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 4H), 3.67-3.58 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 3H), 0.89-0.87 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H).

[0455] LC-MS (방법 A), (ES⁺) 426, RT = 4.50 분

[0456] 실시예 4:

[0457] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

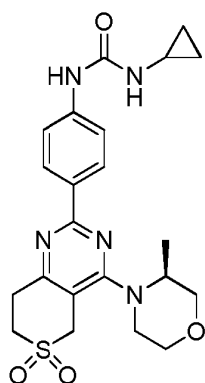


[0458]

[0459] 단계 (i)

[0460] 2,4-디클로로-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘 6,6 디옥사이드로 시작하는 실시예 2의 단계 (ii)와 유사한 방법을 이용하여, (S)-2-클로로-4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘 6,6 디옥사이드를 합성하였다.

[0461] LC-MS (방법 A), (ES⁺) 318/320, RT = 4.43 분



[0462]

[0463] 단계 (ii)

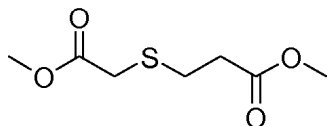
[0464] DME/H₂O(4:1, 10 mL) 중 (S)-2-클로로-4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘 6,6 디옥사이드(160 mg, 0.5 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(167 mg, 0.55 mmol) 및 Na₂CO₃(159 mg, 1.5 mmol) 후, PdCl₂(dppf)(20 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃로 가열하고, 질소하에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 제거하여, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH=20/1)로 정제하여, 황색 고체로서 요망되는 생성물(36 mg, 16%)을 생성시켰다.

[0465] ^1H NMR (CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.87-3.27 (m, 10H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 0.65-0.63 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H).

[0466] LC-MS (방법 A), (ES⁺) 458, RT = 4.52 분

[0467] 실시예 5:

[0468] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-5,5-디옥시도-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

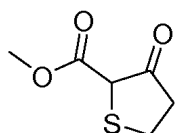


[0469]

[0470] 단계 (i)

[0471] 메틸 티오글리콜레이트(91.0 mL, 1.0 mol) 및 피페리딘(2 mL, 4.05 mmol)의 용액에 메틸 아크릴레이트(99.2 mL, 1.1 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 이후, 과량의 메틸 아크릴레이트 및 피페리딘을 증류에 의해 제거하여, 무색 오일로서 메틸-3-(2-메톡시-2-옥소에틸티오)-프로파노에이트(185g, 96%)를 생성시켰다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0472] LC-MS (방법 A), (ES+)193, RT = 4.29 분



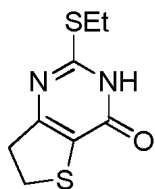
[0473]

[0474] 단계 (ii)

[0475] 리튬 금속(2.70 g, 390.15 mmol)을 얼음-배쓰 중의 500 mL의 메탄올에 첨가하였다. 이후, 실온에서, 메틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸티오)프로파노에이트(50.0 g, 260.10 mmol)를 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 증발시켜, 용매를 제거하였다. 혼합물을 3N HCl을 이용하여 pH=7-8로 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 조합시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 수득된 미정제 잔여물은 오직 단리가능한 생성물로서 목표 화합물을 함유하였다. 실리카 겔(용리액: PE/EA=20/1-5/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로, 무색 오일로서 메틸 3-옥소-테트라하이드로티오펜-2-카르복실레이트(18.0g, 43%)를 생성시켰다.

[0476] ¹H NMR (CDCl₃)4.04 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H).

[0477] LC-MS (방법 A), (ES+) 183, RT = 4.15 분

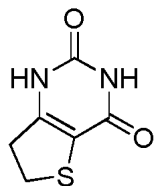


[0478]

[0479] 단계 (iii)

[0480] 물(60 mL) 중 S-에틸 이소티오우로늄 브로마이드(6.06 g, 32.7 mmol)의 용액에 소듐 카르보네이트(3.64 g, 34.33 mmol) 및 메틸 3-옥소-테트라하이드로티오펜-2-카르복실레이트(5.00 g, 31.20 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 3일 동안 어두운 곳에서 교반하였다. 생성된 혼합물 내의 고체 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물, 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-(에틸티오)-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(2.8 g, 42.4%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0481] LC-MS (방법 A), (ES+)215, RT = 4.51 분

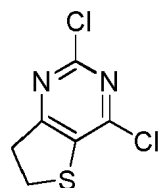


[0482]

[0483] 단계 (iv)

[0484] 물(2.0 mL) 중 2-(에틸티오)-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(2.80 g, 13.06 mmol)의 현탁액에 2.0 mL의 농축된 HCl 및 4.0 mL의 AcOH를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 110℃에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물 및 메탄올로 세척하고, 건조시켜, 백색 고체 6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(1.80g, 82%)을 생성시켰다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0485] LC-MS (방법 A), (ES+) 171, RT = 4.21 분

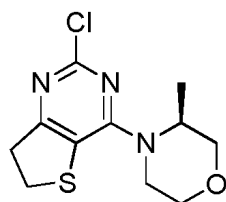


[0486]

[0487] 단계 (v)

[0488] 6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(1.8 g, 10.57 mmol)을 4.0 mL의 페닐포스포닐 디클로라이드에 현탁시켰다. 현탁액을 130-140℃로 가열하고, 6시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시키고, 10.0 mL의 얼음물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 조합시키고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: PE/EA=20:1-10/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 회백색 고체로서 2,4-디클로로-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘(1.0 g, 46%)을 생성시켰다.

[0489] LC-MS (방법 A), (ES+)207/209, RT = 4.68 분

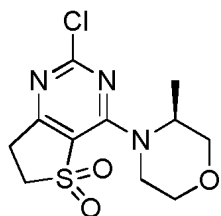


[0490]

[0491] 단계 (vi)

[0492] 0℃에서 DMF(2.0 mL) 중 2,4-디클로로-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘(200.0 mg, 0.96 mmol) 및 Et₃N(195.5 mg, 1.93 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸모르폴린(97.7 mg)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, H₂O와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: PE/EA=20:1-2/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 (S)-2-클로로-4-(3-메틸모르폴리노)-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘(120 mg, 46%)을 생성시켰다.

[0493] LC-MS (방법 A), (ES+) 272/274, RT = 4.88 분

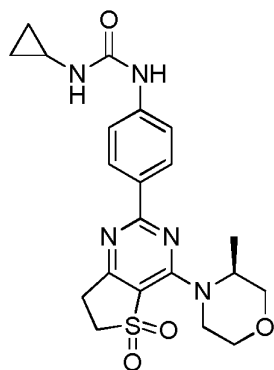


[0494]

[0495] 단계 (vii)

[0496] (S)-2-클로로-4-[(3S)-3-메틸모르폴리노]-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘(120 mg, 0.44 mmol)을 4.0 mL의 디클로로메탄에 용해시켰다. 상기 용액에 *m*-CPBA(190.4 mg, 1.10 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 NaHSO₃ 및 포화 Na₂CO₃로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이후, 잔여물을 분취용 TLC (용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트, 2/1)로 정제하여, 백색 고체로서 2-클로로-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘 5,5-디옥사이드(50.0 mg, 37%)를 생성시켰다.

[0497] LC-MS (방법 A), (ES+)304/306, RT = 3.44 분



[0498]

[0499] 단계 (viii)

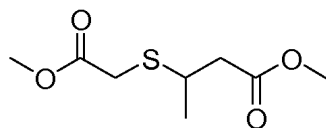
[0500] 2.0 mL의 DME/H₂O(4/1, v/v) 중 2-클로로-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘 5,5-디옥사이드(50 mg, 0.16mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(59.7 mg, 0.20mmol) 및 Na₂CO₃(52.3 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2회 탈기시킨 후, 촉매량의 Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.013mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 질소에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 생성된 혼합물을 냉각시키고, EtOAc 및 H₂O로 희석시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 조합시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 증발시켜, 미정제물을 생성시키고, 이를 실리카 겔(용리액: CH₂Cl₂/에틸 아세테이트=30/1~1/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 1-사이클로프로필-3-[4-[4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,5-디옥소-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일]페닐]우레아(30.0mg, 41%)를 생성시켰다.

[0501] ¹H NMR (d₆-DMSO):8.68(s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.54(d, , 2H),6.51(s, 1H),4.90 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.01-4.02 (d, 1H), 3.80(d, 1H), 3.69-3.66 (m, 3H), 3.53-3.51 (d, , 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.35 (d, 3H),1.24 (s, 1H),0.66-0.64 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

[0502] LC-MS (방법 A), (ES+) 444, RT = 3.32 분

[0503] 실시예 6:

[0504] 1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아



[0505]

[0506] 단계 (i)

[0507] 0℃에서 메틸 티오글리콜레이트(21.2 g, 199.7 mmol) 및 피페리딘(0.5 mL, 5.06 mmol)의 혼합물에 메틸 크로토네이트(25.0 g, 249.70 mmol)를 적가하였다. 추가 피페리딘(0.3 mL, 3.04 mmol)을 10분 후에 두 부분으로 첨가하였다. 이후, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 과량의 메틸 크로토네이트 및 피페리딘을 증류에 의해 제거하여, 맑은 황색 오일로서 메틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸티오)부타노에이트(40g, 97%)를 남겼다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0508] LC-MS (방법 A), (ES+)207, RT = 4.78 분

[0509]

[0510] 단계 (ii)

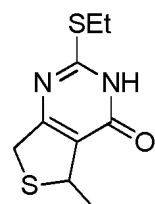
[0511] 톨루엔(150 mL) 중 소듐 메톡사이드(5.89 g, 109.2 mmol)의 현탁액에 메틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸티오)부타노에이트(150 g, 72.8 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 가열 환류시키고, 밤새 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 150.0g의 분쇄된 얼음 중 10.0 mL의 아세트산의 혼합물에 부었다. 용액을 포화 Na₂CO₃의 첨가에 의해 염기성(pH=8-9)으로 만들었고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 조합된 유기층을 조합시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시키고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1-5/1)로 정제하여, 무색 오일로서 메틸 2-메틸-4-옥소-테트라하이드로티오펜-3-카르복실레이트(4.0g, 32%)를 생성시켰다.

[0512] LC-MS (방법 A), (ES+) 175, RT = 4.40 분

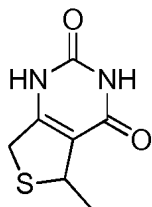
[0513]

[0514] 단계 (iii)

[0515] 물(35.0 mL) 중 S-에틸 이소티오우로늄 브로마이드(5.09 g, 22.7 mmol)의 용액에 소듐 카르보네이트(3.65 g, 34.4 mmol) 및 메틸 2-메틸-4-옥소-테트라하이드로티오펜-3-카르복실레이트(4.00g, 22.9mmol)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3일 동안 어두운 곳에서 교반하고, 반응으로부터 침전된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물, 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-(에틸티오)-5-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-4(3H,5H,7H)-온(4.0g, 76%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.



[0516] LC-MS (방법 A), (ES+)229, RT = 4.90 분



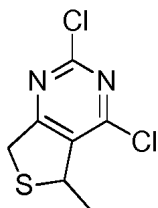
[0517]

[0518] 단계 (iv)

[0519] 2-(에틸티오)-5-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-4(3H,5H,7H)-온(4.0 g, 17.5 mmol)을 4.0 mL의 농축된 HCl 및 6.0 mL의 빙초산에 현탁시키고, 현탁액을 밤새 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 침전된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하고, 건조시켜, 백색 고체로서 5-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-2,4(1H,3H,5H,7H)-디온(3.20g, 100%)을 생성시켰다.

[0520] ^1H NMR (d_6 -DMSO): 11.19 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.07-4.02 (dd, $J=16$, 4.4 Hz, 1H), 3.87-3.83 (dd, $J=16$, 1.2Hz, 1H), 1.48-1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[0521] LC-MS (방법 A), (ES+) 185, RT = 4.11 분



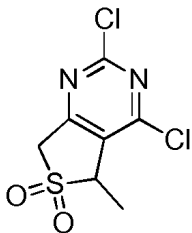
[0522]

[0523] 단계 (v)

[0524] 5-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-2,4(1H,3H,5H,7H)-디온(3.2g, 17.2 mmol)을 페닐포스포닐 디클로라이드(8.0 mL)에 현탁시킨 후, 현탁액을 130-140°C로 가열하고, 6시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시키고, 30mL의 얼음물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 포화 NaHCO_3 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1-10/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2,4-디클로로-5-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘(2.0g, 53%)을 생성시켰다.

[0525] ^1H NMR (CDCl_3): 4.66-4.64 (m, 1H), 4.47-4.42 (dd, $J=2.8$, 2.4 Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 1.71-1.69 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

[0526] LC-MS (방법 A), (ES+)221/223, RT = 4.94 분



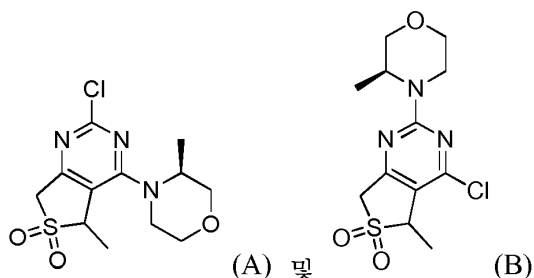
[0527]

[0528] 단계 (vi)

[0529] 2,4-디클로로-5-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘(1.0 g, 4.5 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시켰다. *m*-CPBA(2.3 g, 13.6 mmol)를 나누어 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 NaHSO_3 및 포화 Na_2CO_3 로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키

고, 증발시켜, 미정제 잔여물을 생성시키고, 이를 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 2,4-디클로로-5-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(0.60 g, 53%)를 백색 고체로 수득하였다.

[0530] LC-MS (방법 A), (ES+) 253/255, RT = 4.36 분



[0531]

[0532] 단계 (vii)

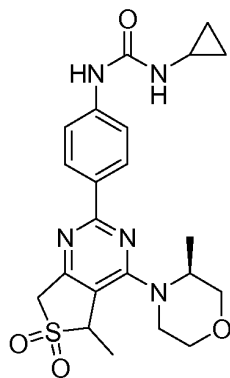
[0533] DMF(2.0 mL) 중 2,4-디클로로-5-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(150.0 mg, 0.5926 mmol) 및 Et₃N(119.9 mg, 1.2 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸모르폴린(59.9 mg, 0.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, H₂O의 첨가에 의해 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 조합시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트 =20:1-2/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 4-클로로-5-메틸-2-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 (B)(50 mg, 13.5%)를 생성시켰다. 이후, 추가 용리로 회백색 고체로서 2-클로로-5-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 (A)(100mg, 27%)를 생성시켰다.

[0534] A: ¹H NMR (CDCl₃): 4.35-4.29 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 3H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.37-1.36 (d, J=7.8Hz, 3H).

[0535] LC-MS (방법 A), (ES+)318/320, RT = 4.51 분

[0536] B: ¹H NMR (CDCl₃): 4.69-4.67 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 3H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 1.68-1.66 (d, J =7.2 Hz, 3H), 1.34-1.66 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[0537] LC-MS (방법 A), (ES+)318/320, RT = 4.73 분



[0538]

[0539] 단계 (viii)

[0540] DME/H₂O(2mL, 4/1, v/v) 중 2-클로로-5-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(100 mg, 0.3147 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(114.1 mg, 0.37 mmol) 및 소듐 카르보네이트(100.1 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2회 탈기시키고, 촉매량의 Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.013 mmol)를 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 질소

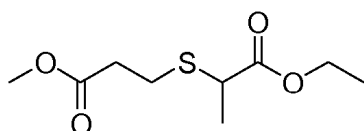
대기하에서 3시간 동안 80℃에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 증발시켰다. 잔여물을 실리카 겔(용리액: CH₂Cl₂/에틸 아세테이트=20/1~5/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 생성물(30.0 mg, 21%)을 생성시켰다.

[0541] ¹H NMR (CDCl₃): 8.32-8.24 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.42-4.20(m, 4H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.75-3.49 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H)

[0542] LC-MS (방법 A), (ES+)458, RT = 3.47 분

[0543] 실시예 7:

[0544] 1-사이클로프로필-3-(4-(7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

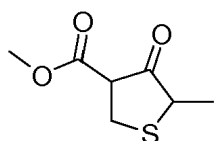


[0545]

[0546] 단계 (i)

[0547] THF(200 mL) 중 메틸 3-머캅토프로파노에이트(34.3 g, 0.29 mol), 및 에틸 2-브로모 프로파노에이트(54.3 g, 0.30 mol)의 혼합물에 NaH(광유 중 60% 분산액, 12.76 g, 0.32 mol)를 천천히 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜, 미정제 생성물 메틸 3-(2-에톡시-1-메틸-2-옥소-에틸)설파닐프로파노에이트(65 g, 100%)를 생성시키고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0548] LC-MS (방법 A), (ES+)221, RT = 4.63 분

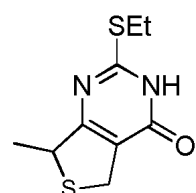


[0549]

[0550] 단계 (ii)

[0551] 0℃에서 메탄올(15 mL) 중 메틸 3-(2-에톡시-1-메틸-2-옥소-에틸)설파닐프로파노에이트(2.2 g, 10 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드(886 mg, 16.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl을 이용하여 pH 2로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시키고, 석유 중 EtOAc(3%-10%)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 메틸 테트라하이드로-5-메틸-4-옥소티오펜-3-카르복실레이트(0.85 g, 50% 수율)를 생성시켰다.

[0552] LC-MS (방법 A), (ES+) 175, RT = 4.30 분



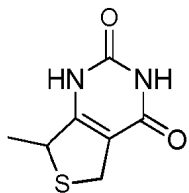
[0553]

[0554] 단계 (iii)

[0555] 물(60mL) 중 S-에틸 이소티오우로늄 브로마이드(4.89 g, 26.4 mmol)의 용액에 소듐 카르보네이트(2.80 g, 26.4

mmol) 및 메틸 테트라하이드로-5-메틸-4-옥소티오펜-3-카르복실레이트(4.60 g, 26.4 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 어두운 곳에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물에 침전된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물, 디에틸 에테르, 메탄올 및 아세톤으로 세척한 후, 고체를 진공하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-(에틸티오)-7-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-4(3H,5H,7H)-온(3.96 g, 66%)을 수득하였다.

[0556] LC-MS (방법 A), (ES⁺)229, RT = 3.10 분

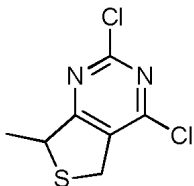


[0557]

[0558] 단계 (iv)

[0559] 물(20 mL) 중 2-(에틸티오)-7-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-4(3H,5H,7H)-온(3.96 g, 17.3 mmol)의 현탁액에 2.0 mL의 농축된 HCl 및 4.0 mL의 AcOH를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 가열 환류시킨 후, 냉각시키고, 침전된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물 및 메탄올로 세척하고, 증발시키고, 건조시켜, 백색 고체로서 7-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-2,4(1H,3H,5H,7H)-디온(2.52 g, 80%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0560] LC-MS (방법 A), (ES⁺) 185, RT = 2.58 분

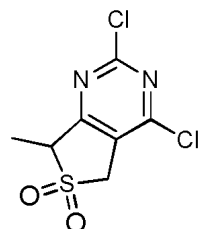


[0561]

[0562] 단계 (v)

[0563] 7-메틸티에노[3,4-d]피리미딘-2,4(1H,3H,5H,7H)-디온(2.52 g, 13.7 mmol)을 POCl₃(20 mL)에 현탁시키고, 밤새 가열 환류시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 10.0 mL의 얼음물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3x10.0mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 이후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리: PE/EA=20:1~10/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 회백색 고체로서 2,4-디클로로-5,7-디하이드로-7-메틸티에노[3,4-d]피리미딘(670 mg, 23%)을 생성시켰다.

[0564] LC-MS (방법 A), (ES⁺)221/223, RT = 3.32 분



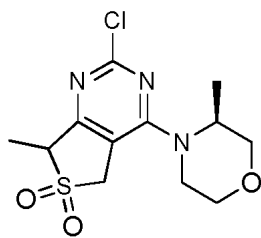
[0565]

[0566] 단계 (vi)

[0567] 0°C에서 DCM(10 mL) 중 2,4-디클로로-5,7-디하이드로-7-메틸티에노[3,4-d]피리미딘(221 mg, 1.0 mmol)의 용액에 *m*-CPBA(432 mg, 2.5 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 Na₂CO₃ 용액을 첨가하여 쉼치시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜, 백색 고체로서 미정제 생성물 2,4-디클로로-7-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사

이드(230 mg, 92% 수율)를 생성시켰다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0568] LC-MS (방법 A), (ES+) 275 (M+ Na), RT = 2.73 분

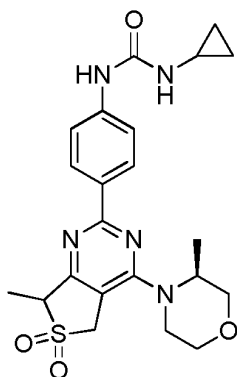


[0569]

[0570] 단계 (vii)

[0571] 0℃에서 DMF(3 mL) 중 2,4-디클로로-7-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(160 mg, 0.63 mmol), 및 트리에틸아민(64 mg, 0.63 mmol)의 용액에 3-(S)-메틸모르폴린(57 mg, 0.57 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 수득된 잔여물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜, 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1)로 정제하여, 2-클로로-7-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(72 mg, 36% 수율)를 생성시켰다.

[0572] LC-MS (방법 A), (ES+)318/320, RT = 2.95 분



[0573]

[0574] 단계 (viii)

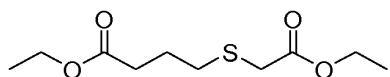
[0575] DME/H₂O(4:1, 10 mL) 중 2-클로로-7-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(32 mg, 0.10 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(45 mg, 0.15 mmol) 및 Na₂CO₃(32 mg, 0.30 mmol)후, PdCl₂(dppf)(10 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과시키고, 증발시켜, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH=10/1)로 정제하여, 백색 고체로서 요망되는 생성물(10 mg, 22%)을 생성시켰다.

[0576] ¹H NMR (d₆-DMSO) 9.30 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.75-4.35 (m, 4H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.73-3.42 (m, 4H), 2.57-2.49 (m, 1H 부분적으로 DMSO 하) 1.54 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 0.65-0.59 (m, 2H), 0.41-0.35 (m, 2H).

[0577] LC-MS (방법 A), (ES+)458, RT = 3.06 분

[0578] 실시예 8:

[0579] (S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-7,8-디하이드로-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

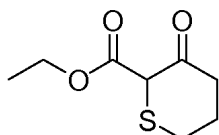


[0580]

[0581] 단계 (i)

[0582] 소듐 금속(4.3 g, 0.18 mol)을 에탄올(150 mL)에 작은 부분으로 나누어 주의 깊게 첨가하였다. 소듐이 완전히 용해된 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 에틸 2-설파닐아세테이트(21.9 g, 0.18 mol)를 첨가하였다. 이후, 에틸 4-클로로부타노에이트(27.4 g, 0.18 mol)를 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과시킨 후, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 오일을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 수거하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜, 무색 오일로서 요망되는 에틸 4-((에톡시카르보닐)메틸티오)부타노에이트(40.2 g, 95%)를 생성시켰다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 하기 단계에서 사용하였다.

[0583] LC-MS (방법 A), (ES+)235, RT = 4.74 분

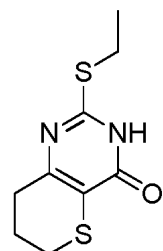


[0584]

[0585] 단계 (ii)

[0586] 소듐 금속(4.6 g, 0.2 mol)을 에탄올(150 mL)에 나누어서 주의 깊게 첨가하였다. 고체가 소모된 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 톨루엔(80mL) 중 에틸 4-((에톡시카르보닐)메틸티오)부타노에이트(40.2 g, 0.17mol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 또 다른 시간 동안 50℃로 가열하였다. 혼합물을 24시간 동안 실온에 방치하였다. 이후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 이후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=30/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 10:1의 비의 에틸 테트라하이드로-3-옥소-2H-티오피란-2-카르복실레이트 및 메틸 3-옥소테트라하이드로-2H-티오피란-4-카르복실레이트의 혼합물(4.8 g, 15%)을 생성시켰다. 이러한 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0587] LC-MS (방법 A), (ES+) 189, RT = 4.39 분

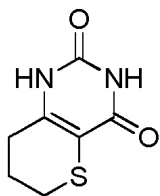


[0588]

[0589] 단계 (iii)

[0590] 물(50mL) 중 S-에틸 이소티오우로늄 브로마이드(4.4 g, 24 mmol)의 용액에 소듐 카르보네이트(2.5 g, 24 mmol) 및 에틸 테트라하이드로-3-옥소-2H-티오피란-2-카르복실레이트(4.5 g, 24 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 어두운 곳에서 밤새 교반하였다. 반응으로부터 침전된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물, 디에틸 에테르, 메탄올 및 아세톤으로 세척하였다. 고체를 진공하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-(에틸티오)-7,8-디하이드로-3H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-4(6H)-온(4.5 g, 82%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0591] LC-MS (방법 A), (ES+) 229, RT = 4.60 분

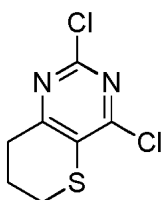


[0592]

[0593] 단계 (iv)

[0594] 물(20mL) 중 2-(에틸티오)-7,8-디하이드로-3H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-4(6H)-온(4.5 g, 19.7 mmol)의 현탁액에 3.0mL의 농축된 HCl 및 6.0mL의 AcOH를 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고, 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과에 의해 수거하고, 물 및 메탄올로 세척하고, 증발시키고 건조시켜, 백색 고체로서 7,8-디하이드로-1H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-2,4(3H,6H)-디온(2.6 g, 72%)을 수득하였다. 추가 정제 없이, 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0595] LC-MS (방법 A), (ES+)185, RT = 2.17 분

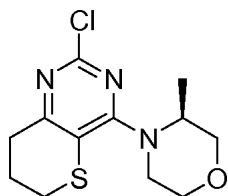


[0596]

[0597] 단계 (v)

[0598] 7,8-디하이드로-1H-티오피라노[3,2-d]피리미딘-2,4(3H,6H)-디온(2.6 g, 14.13 mmol)에 6.0 mL의 포스포릴 트리클로라이드를 첨가하고, 현탁액을 135℃에서 밤새 가열한 후, 165℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음물에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 이후, 미정제 생성물을 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2,4-디클로로-7,8-디하이드로-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘(2.7 g, 87%)을 수득하였다. 메틸 3-옥소테트라하이드로-2H-티오피란-4-카복실레이트로부터 발생하는 위치이성질체 생성물(실시에 8, 단계 ii)이 검출되지 않았고, 정제시에 상실된 것으로 추정되었다.

[0599] LC-MS (방법 A), (ES+)221, RT = 2.88 분

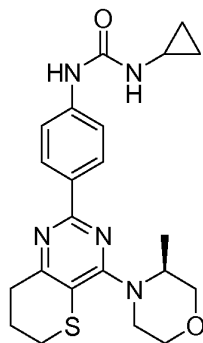


[0600]

[0601] 단계 (vi)

[0602] 0℃에서 DMF(5.0mL) 중 2,4-디클로로-7,8-디하이드로-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘(500mg, 2.26 mmol) 및 Et₃N(457 mg, 4.52 mmol)의 용액에 3-(S)-메틸모르폴린(252 mg, 2.49 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고, 농축시켜, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-클로로-7,8-디하이드로-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘(380 mg, 87%)을 생성시켰다.

[0603] LC-MS (방법 A), (ES+)286, RT = 3.69 분



[0604]

[0605] 단계 (vii)

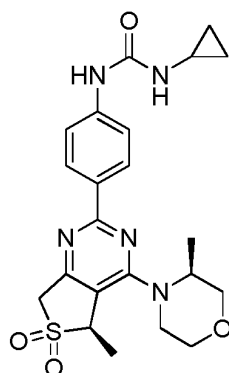
[0606] DME/H₂O(4:1, 10 mL) 중 2-클로로-7,8-디하이드로-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6H-티오피라노[3,2-d]피리미딘(150 mg, 0.53 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(175 mg, 0.58 mmol) 및 Na₂CO₃(170 mg, 1.60 mmol) 후, PdCl₂(dppf)(15 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 잔여물을 생성시키고, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여, 미정제 물질을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH=20/1)로 정제하여, 백색 고체로서 요망되는 생성물(180 mg, 80%)을 생성시켰다.

[0607] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.30-2.24 (qu, 2H), 1.30 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.71-0.68(m, 2H).

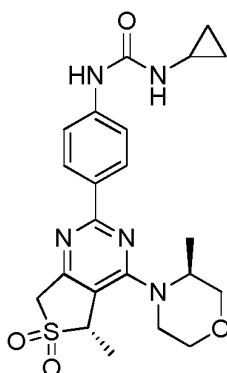
[0608] LC-MS (방법 A), (ES+)426, RT = 3.29 분

[0609] 실시예 9 및 10:

[0610] 1-사이클로프로필-3-(4-((R)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아; 및 1-사이클로프로필-3-(4-((S)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아



[0611]



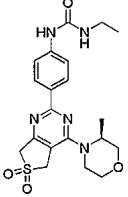
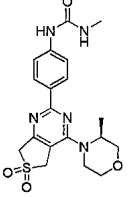
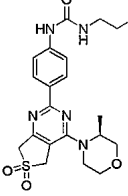
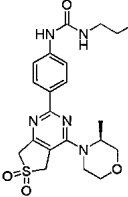
[0612] 실시예 6의 화합물(1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아)은 부분입체 이성질체의 혼합물이다. 개별적 부분입체 이성질체를 초임계 액체 크로마토그래피 조건 하에서 분리시켰다.

[0613] 기계: MG II 분취용 SFC

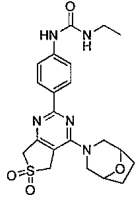
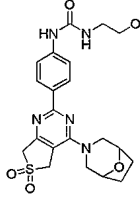
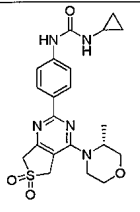
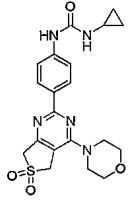
[0614] 컬럼: ChiralPak AS-H, 250x30mmI.D.

- [0615] 이동상: CO₂에 대해 A 및 에탄올에 대해 B
- [0616] 구배: B 40%
- [0617] 유량: 50mL/분
- [0618] 역압: 100bar
- [0619] 컬럼 온도: 38℃
- [0620] 파장: 220nm
- [0621] 주기 시간: 14분
- [0622] 샘플 제조: 화합물을 에탄올에 약 5mg/ml로 용해시킴
- [0623] 주입: 주입 당 4.7ml.
- [0624] 워크 업(Work up): 분리 후, 분획을 배쓰 온도 40℃에서 회전 증발기를 통해 건조시켜 요망되는 부분입체 이성질체를 수득하였다.
- [0625] 275mg의 부분입체 이성질체 혼합물로부터,
- [0626] 실시예 9 첫번째 용리 부분입체 이성질체(92mg)
- [0627] ¹H NMR (DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.57 (ddd, 7.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.65 (ddd, 2H), 0.40 (ddd, 2H).
- [0628] 실시예 10 두번째 용리 부분입체 이성질체(145mg)
- [0629] ¹H NMR (DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 0.70 (ddd, 2H), 0.47 (ddd, 2H).
- [0630] 하기 화합물을 상기 기재된 것과 유사한 절차로 합성하였다:

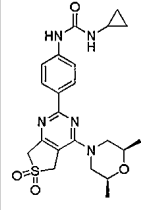
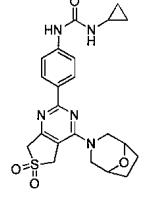
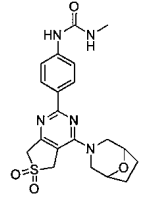
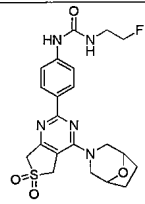
[0631] 표 9

구조	명칭	실시예 번호	LCMS 방법	ES+	RT (분)	순도 (%)
	(S)-1-에틸-3-(4-(4-(3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	Ex 11	B	432	2.10	90- 95%
	(S)-1-메틸-3-(4-(4-(3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	Ex 12	B	418	2.00	90- 95%
	(S)-1-(2- 하이드록시에틸)-3-(4- (4-(3-메틸모르폴리노)- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	Ex 13	B	448	1.93	90- 95%
	(S)-1-(2-플루오로에틸)- 3-(4-(4-(3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	Ex14	B	450	2.08	>95%

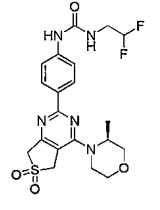
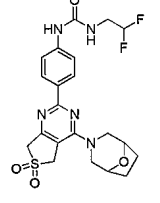
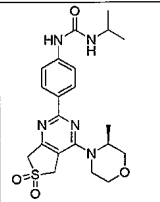
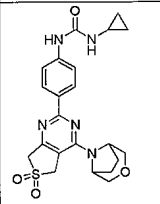
[0632]

	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아	Ex 15	B	444	2.07	>95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	Ex 16	B	460	1.93	90-95%
	(R)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 17	B	444	2.10	90-95%
	1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 18	B	430	2.05	>95%

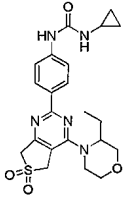
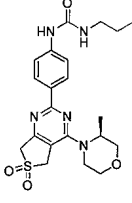
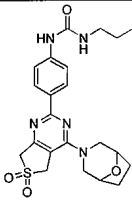
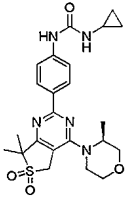
[0633]

	1-사이클로프로필-3-(4-((2S,6R)-2,6-디메틸피롤리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 19	B	458	2.20	>95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아	Ex 20	B	456	2.08	90-95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아	Ex 21	B	430	1.98	>95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-플루오로에틸)우레아	Ex 22	B	462	4.50	>95%

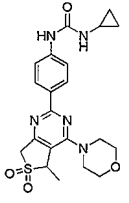
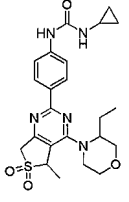
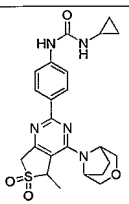
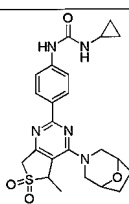
[0634]

	(S)-1-(2,2- 디플루오로에틸)-3-(4- (4-(3-메틸모르폴리노)- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	Ex 23	B	468	4.56	90 - 95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3- 아자바이사이클로[3.2. 1]옥탄-3-일)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-(2,2- 디플루오로에틸)우레 아	Ex 24	B	480	4.58	>95%
	(S)-1-이소프로필-3-(4- (4-(3-메틸모르폴리노)- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	Ex 25	B	446	4.67	>95%
	1-(4-(4-(3-옥사-8- 아자바이사이클로[3.2. 1]옥탄-8-일)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3- 사이클로프로필우레아	Ex 26	B	456	4.61	>95%

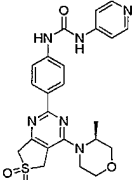
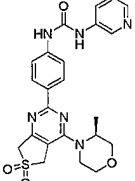
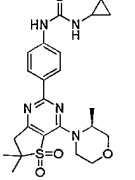
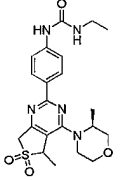
[0635]

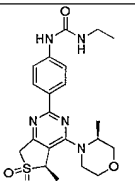
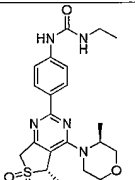
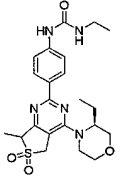
	1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 27	B	458	4.64	>95%
	(S)-1-(3-플루오로프로필)-3-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 28	B	464	4.53	90 - 95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(3-플루오로프로필)우레아	Ex 29	B	476	4.57	>95%
	(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 30	B	472	2.30	>95

[0636]

	1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 31	B	444	2.07	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 32	B	472	2.20	>95%
	1-(4-(4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아	Ex 33	B	470	2.12	>95%
	1-(4-(4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-사이클로프로필우레아	Ex 34	B	470	2.10	90-95%

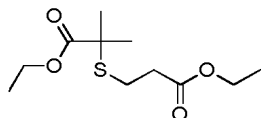
[0637]

	(S)-1-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)우레아	Ex 35	A	481	2.97	90-95%
	(S)-1-(4-(4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아	Ex 36	A	481	3.06	90-95%
	(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(6,6-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-5,5-디옥시도-6,7-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 37	A	472	3.31	>95%
	1-에틸-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 38	A	446	4.73	>95%

	1-에틸-3-(4-((R)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 39	D	446	2.68	>95%
	1-에틸-3-(4-((S)-5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 40	D	446	2.68	>95%
	1-에틸-3-(4-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-7-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	Ex 41	C	460	2.90	>95%

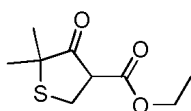
실시예 42: 1-에틸-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

단계 (i)



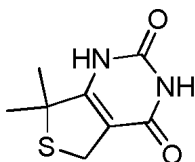
EtOH(185mL) 중 EtONa(6.5g, 95.4 mmol)의 용액에 화합물 1(18.50 g, 95.4 mmol) 및 3-머캅토-프로피온산 에틸 에스테르(1.28 g, 95.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 후, 혼합물을 여과시키고, 여과된 케이크를 에틸아세테이트로 세척한 후, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 농축물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 3회 물로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜, 액체로서 화합물 2(2.1 g)를 생성시켰고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 (ii)



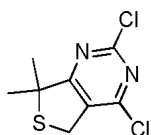
THF(105 mL) 중 EtONa (5.76 g, 84.60 mmol)의 용액에 화합물 2(10.50 g, 42.30 mmol)를 적가한 후, 혼합물을 60℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과시키고, 진공하에서 농축시켜, 미정제 화합물 3(7.5 g)을 생성시켰고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 (iii)



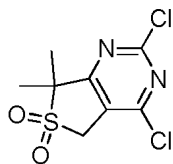
화합물 3(2.50 g, 12.30 mmol) 및 우레아(2.25 g, 37.50 mmol)의 혼합물을 개방된 플라스크에서 160℃로 가열 (반응에서 형성된 물 및 EtOH가 고온에서 증발되었음)시킨 후, 갈색 오일을 3시간 동안 동일 온도에서 추가로 교반하였다. 반응 후, 물(12 mL)을 고온 반응 혼합물에 첨가하고, 침전물을 여과시키고, 여과된 케이크를 물로 세척하고, 잔여물을 진공하에서 건조시켜, 황색 고체로서 미정제 화합물 4(1.6 g)를 생성시켰다.

단계 (iv)



$PhPOCl_2$ (6.0 g, 31 mmol) 중 화합물 4(2.0 g, 10 mmol)의 용액을 160℃로 가열한 후, 혼합물을 3시간 동안 교반 하였다. 반응 후, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 얼음물에 붓고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50:1)로 정제하여, 백색 고체로서 디클로로-코어(dichloro-Core)(1.35 g, 수율 57%)를 생성 시켰다. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1.710 (s, 6H), 4.107 (s, 2H) ; LCMS (EST^-): m/z 235 ($M+H$)⁺.

[0653] 단계 (v)

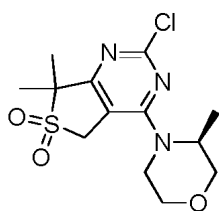


[0654]

[0655] 얼음-배쓰 하에서 DCM(60 mL) 중 디클로로-코어(6.0 g, 23.8 mmol)의 용액에 m-CPBA(12.26 g, 71.30 mmol)를 나누어 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용액에 DCM(40mL) 및 수성 NH_4Cl (100 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 유기층을 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 6(6 g, 수율 91.6%)을 생성시켰다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.70 (s, 6H), 4.34 (s, 2H);

[0656] LCMS (EST^-): m/z 267($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

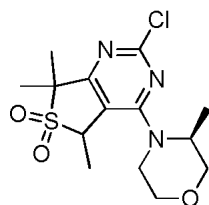
[0657] 단계 (vi)



[0658]

[0659] DMF(14 mL) 중 화합물 6(1.4 g, 5.2 mmol) 및 TEA(1.1g, 10.5 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸모르폴린(0.52 g, 5.20 mmol)을 적가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, EtOAc(20 mL) 및 H_2O (50 mL)를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜, 미정제 생성물을 생성시키고, 이를 실리카 겔(용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1-2/1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 (S)-2-클로로-7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(0.8g, 수율 46%)를 생성시켰다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.39 (d, 3H), 1.60 (s, 6H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 4.16-4.26 (m, 3H); LCMS (EST^-): m/z 332($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

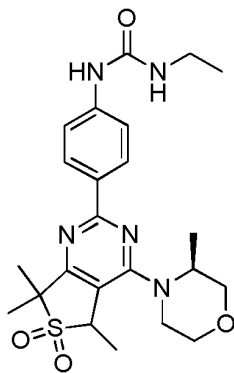
[0660] 단계 (vii)



[0661]

[0662] -78°C 에서 LDA(2.5 mL, 5 mmol)를 THF(30 mL) 중 (S)-2-클로로-7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(단계 vi, 1.5 g, 4.5 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 상기 온도에서 교반하고, THF(5 mL) 중 MeI(0.7 g, 5 mmol)을 상기 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 붓고, EtOAc(3x30 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 2-클로로-5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(1.2 g, 수율 77%)를 생성시켰다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.38-4.31 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.78-3.43 (m, 5H), 1.65-1.25 (m, 12H).

[0663] 단계 (iii)



[0664]

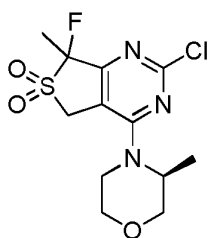
[0665] 표제 화합물을 2-클로로-5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 및 1-에틸-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아를 이용하여 실시예 5(단계 viii)의 절차에 따라 합성하였다. LC-MS (방법 D), (ES+) 474, RT = 3.00 분

[0666] **실시예 43:** 1-사이클로프로필-3-(4-(7-플루오로-7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

[0667] 단계 (i)

[0668] 0℃에서 DMF(3 mL) 중 2,4-디클로로-7-메틸-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(실시예 7, 단계 (vi))(160 mg, 0.63 mmol), 및 트리에틸아민(64 mg, 0.63 mmol)의 용액에 3-(S)-메틸모르폴린(57 mg, 0.57 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 수득된 잔여물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켜, 생성물을 생성시키고, 이를 분취용 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트=2/1)로 정제하여, 2-클로로-7-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(72 mg, 36% 수율)를 생성시켰다. LC-MS (방법 A), (ES+)318/320, RT = 2.95 분

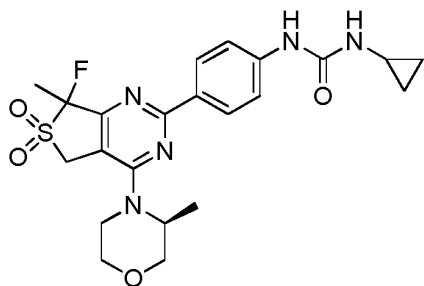
[0669] 단계 (ii)



[0670]

[0671] 무수 THF(10 mL) 중 2-클로로-7-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(0.15 g, 0.47 mmol)의 용액을 -70℃로 냉각시키고, LDA(2M, 0.26 mL)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. THF(2 mL) 중 NFSI(0.15 g, 0.47 mmol)를 천천히 첨가하였다. 이후, 이를 실온으로 점진적으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 후, 이를 NH_4Cl 용액에 붓고, EA로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시키고, Pre-TLC로 정제하여, 백색 고체로서 2-클로로-7-플루오로-7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(0.10 g, 수율 63%)를 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.44-4.38 (m, 1H), 4.19-3.99 (m, 3H), 3.78-3.40 (m, 5H), 2.03 (d, 3H), 1.57-1.35 (m, 3H).

[0672] 단계 (iii)

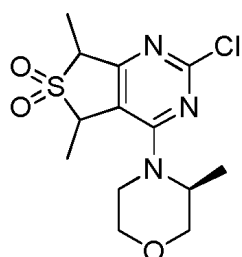


[0673]

[0674] 표제 화합물을 2-클로로-7-플루오로-7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 및 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아를 이용하여 실시예 5(단계 viii)의 절차에 따라 합성하였다. LC-MS (방법 D), (ES+)476, RT = 2.90 분

[0675] 실시예 44: 1-사이클로프로필-3-(4-(5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아

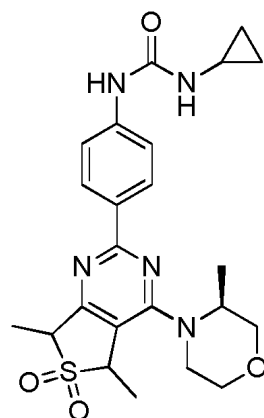
[0676] 단계 (i)



[0677]

[0678] THF(10 mL) 중 2-클로로-7-메틸-4-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘(실시예 6, 단계 (vii))(0.5 g, 1.58 mmol)의 용액을 -70℃로 냉각시키고, LDA(2M, 0.86 mL)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. THF(2 mL) 중 MeI(0.24 g, 1.73 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 후, 이를 NH₄Cl 용액에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시키고, 컬럼으로 정제하여, 약간 황색의 고체로서 2-클로로-5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드(0.2 g, 수율 38%)를 생성시켰다. LC-MS (방법 G), (ES+)332, RT = 1.27 분

[0679] 단계 (ii)



[0680]

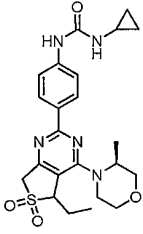
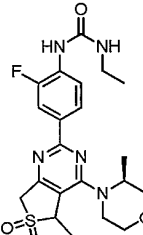
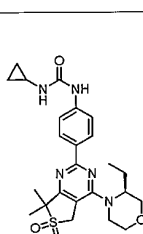
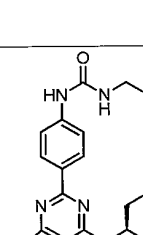
[0681] 표제 화합물을 2-클로로-5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘 6,6-디옥사이드 및 1-사이클로프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아를 이용하여 실시예 5(단계 viii)의 절차에 따라 합성하였다. LC-MS (방법 D), (ES+) 472, RT = 2.90 분

[0682] 하기 화합물을 상기 기재된 것과 유사한 절차로 합성하였다:

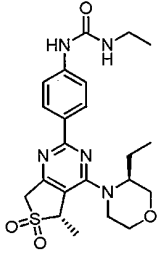
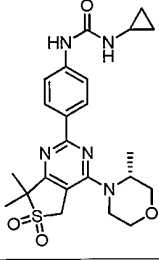
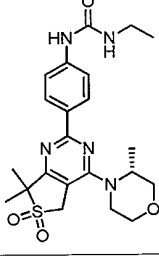
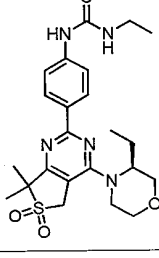
[0683] 표 10

구조	명칭	실시예 번호	LCMS 방법	ES+	RT (분)	순도 (%)
	1-(4-(5-메틸-4-((S)-3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-프로필우레아	45	C	460	3.27	>95%
	1- (사이클로프로필메틸)- 3-(4-(5-메틸-4-((S)-3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	46	C	472	3.32	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4- (4-((S)-3- 메틸모르폴리노)-5- 메틸-6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	47	C	472	3.26	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4- (5-메틸-4-((R)-3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	48	D	458	2.63	>95%

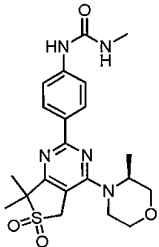
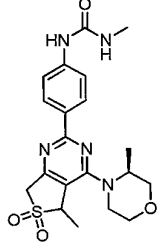
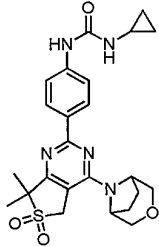
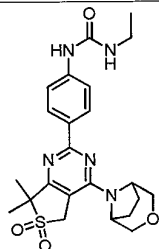
[0684]

	1-사이클로프로필-3-(4-(5-에틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	49	C	472	3.3	>95%
	1-에틸-3-(2-플루오로-4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	50	D	464	2.7	>95%
	(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	51	D	486	3	>95%
	1-에틸-3-(4-((R)-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	52	D	460	3.27	>95%

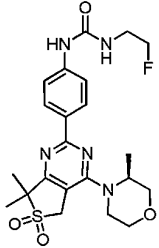
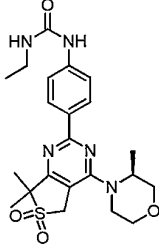
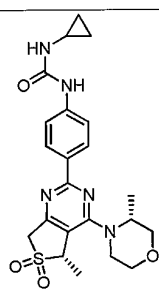
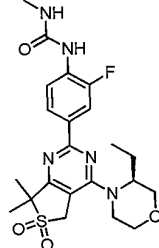
[0685]

	1-에틸-3-(4-((S)-4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5-메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	53	D	460	3.27	>95%
	(R)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	54	D	472	2.97	>95%
	(R)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아	55	D	460	2.94	>95%
	(S)-1-에틸-3-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	56	D	474	3.48	>95%

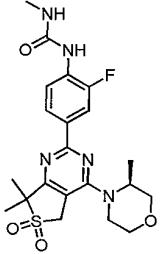
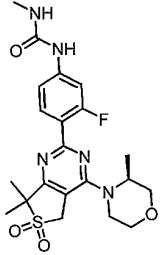
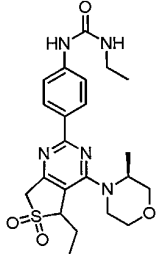
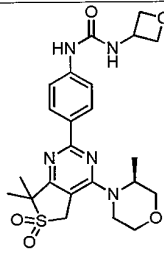
[0686]

	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-메틸우레아	57	D	446	2.79	>95%
	1-메틸-3-(4-(5-메틸-4- ((S)-3-메틸모르폴리노)- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	58	D	432	2.48	>95%
	1-(4-(4-(3-옥사-8- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-7,7-디메틸- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3- 사이클로프로필우레아	59	D	484	2.92	>95%
	1-(4-(4-(3-옥사-8- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-7,7-디메틸- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-에틸우레아	60	D	472	2.89	>95%

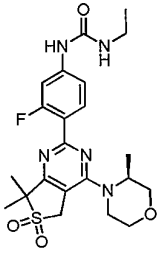
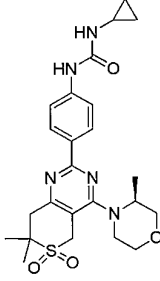
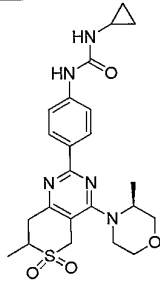
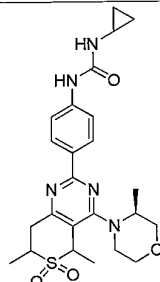
[0687]

	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-플루오로에틸)우레아	61	D	478	2.94	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아	62	D	460	2.90	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4-((S)-5-메틸-4-((R)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	63	D	457	2.59	>95%
	(S)-1-(4-(4-(3-에틸모르폴리노)-7,7-디메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로페닐)-3-메틸우레아	64	D	478	3.07	>95%

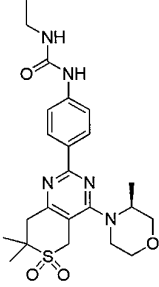
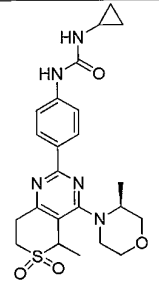
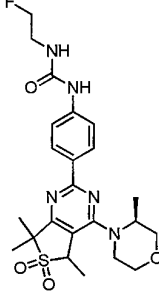
[0688]

	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)-2- 플루오로페닐)-3- 메틸우레아	65	D	464	2.86	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)-3- 플루오로페닐)-3- 메틸우레아	66	D	464	2.73	>95%
	1-에틸-3-(4-(5-에틸-4- ((S)-3-메틸모르폴리노)- 6,6-디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	67	D	460	2.77	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-(옥세탄-3-일)우레아	68	E	488	0.95	>95%

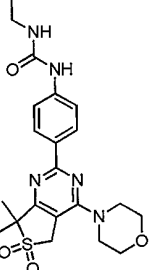
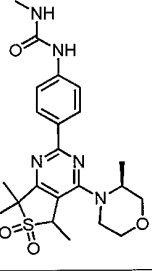
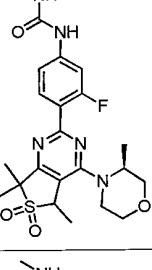
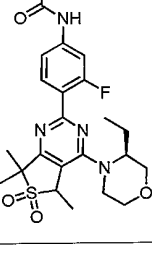
[0689]

	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-다하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-플루오로페닐)-3-에틸우레아	69	F	478	2.46	>95%
	(S)-1-사이클로프로필-3-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-다하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	70	C	486	2.46	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4-(7-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-다하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	71	C	472	2.97	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4-(5,7-디메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-다하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	72	C	486	2.78	>95%

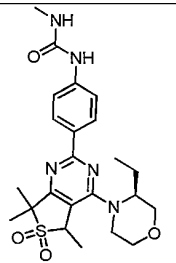
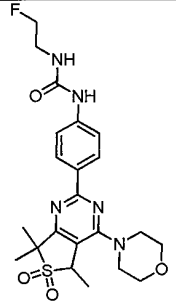
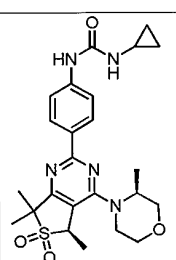
[0690]

	(S)-1-(4-(7,7-디메틸-4-(3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-에틸우레아	73	C	474	3.19	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4-(5-메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-7,8-디하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	74	D	472	3.07	>95%
	1-(2-플루오로에틸)-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	75	C	492	3.07	>95%

[0691]

	1-(4-(7,7-디메틸-4- 모르폴리노-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-에틸우레아	76	C	446	2.87	>95%
	1-메틸-3-(4-(5,7,7- 트리메틸-4-((S)-3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2- 일)페닐)우레아	77	C	460	2.95	>95%
	1-(3-플루오로-4-(5,7,7- 트리메틸-4-((S)-3- 메틸모르폴리노)-6,6- 디옥시도-5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)페닐)- 3-메틸우레아	78	C	478	2.94	>95%
	1-(4-(4-((S)-3- 에틸모르폴리노)-5,7,7- 트리메틸-6,6-디옥시도- 5,7- 디하이드로티에노[3,4- d]피리미딘-2-일)-3- 플루오로페닐)-3- 메틸우레아	79	C	492	3.03	>95%

[0692]

	1-(4-((S)-3-에틸모르폴리노)-5,7,7-트리메틸-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)-3-메틸우레아	80	C	474	3.03	>95%
	1-(2-(플루오로에틸)-3-(4-(5,7,7-트리메틸-4-모르폴리노-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	81	C	478	2.87	>95%
	1-사이클로프로필-3-(4-((R)-5,7,7-트리메틸-4-((S)-3-메틸모르폴리노)-6,6-디옥시도-5,7-디하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)페닐)우레아	82	C	486	3.14	>95%

[0693]

[0694]

키노비드(Kinobead) 검정 설명

[0695]

mTOR에 대한 본 발명에 따른 화합물의 효과의 결정

[0696]

기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 하기 기재되는 바와 같은 mTOR 키노비드 검정에서 시험하였다. 간단히, 시험 화합물(다양한 농도) 및 친화성 매트릭스(비드와 고정된 페닐티아졸 리간드 1 및 비드와 고정된 페닐모르폴린-크로멘(chromen) 리간드의 1:1 혼합물; WO 2009/098021)를 세포 용해질 분취액에 첨가하고, 용해질 샘플에서 단백질에 결합시켰다. 인큐베이션 시간 후, 포획된 단백질을 갖는 비드를 용해질로부터 분리시켰다. 이후, 결합된 단백질을 용리시키고, mTOR, PI3K 알파(PI3Ka), PI3K 베타(PI3Kb), PI3K 감마(PI3Kg), PI3K 델타(PI3Kd) 및 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK)의 존재를 검출하고, 도트 블롯(dot blot) 절차 및 Odyssey 적외선 검출 시스템에서 특정 항체를 이용하여 정량하였다. 개별적 키나제에 대한 용량 반응 곡선을 생성시키고, IC₅₀ 값을 계산하였다. PI3 키나제(WO-A 2008/015013) 및 키나제 선택성 프로파일링(WO 2009/098021)에 대한 키노비드 검정이 이전에 기재되었다.

[0697]

친화성 매트릭스의 세척

[0698]

친화성 매트릭스(고정된 페닐모르폴린-크로멘 리간드를 갖는 비드)를 0.2% NP40(IGEPAL® CA-630, Sigma, #13021)를 함유하는 15 ml의 1x DP 완충액으로 3회 세척한 후, 0.2% NP40을 함유하는 5.5 ml의 1x DP 완충액(10% 비드 슬러리)에 재현탁시켰다.

[0699]

5xDP 완충액: 250 mM Tris-HCl pH 7.4, 25% 글리세롤, 7.5 mM MgCl₂, 750 mM NaCl, 5 mM Na₃VO₄, 0.22 μm 필터를 통해 5x-용해 완충액을 여과시키고, -80℃에서 분취액으로 저장함. 5xDP 완충액을 1 mM DTT 및 25 mM NaF를 함유하는 1xDP 완충액으로 희석하였다.

[0700]

시험 화합물의 제조

[0701]

시험 화합물의 스톡 용액을 DMSO에서 제조하였다. 96 웰 플레이트에서, DMSO 중에 5 mM로 희석된 시험 화합물의 30 μl 용액을 제조하였다. 상기 용액으로부터 시작하여, 1:3 희석 시리즈(9 단계)를 제조하였다. 대조 실험(시험 화합물이 아님)을 위해, 2% DMSO를 함유하는 완충액을 사용하였다. 화합물 PI-103을 양성 대조군으로

제공하였다(Calbiochem 카탈로그 번호 528100).

[0702] 세포 배양 및 세포 용해질의 제조

[0703] Jurkat 세포(ATCC 카탈로그 번호 TIB-152 Jurkat, 클론 E6-1)를 0.15×10^6 내지 1.2×10^6 세포/ml 사이의 밀도로 10% 소 태아 혈청(Invitrogen)이 보충된 RPMI 1640 배지(Invitrogen, #21875-034) 중에 현탁 상태로 1 리터 Spinner 플라스크(Integra Biosciences, #182101)에서 성장시켰다. 세포를 원심분리에 의해 수거하고, 1 x PBS 완충액(Invitrogen, #14190-094)으로 1회 세척하고, 세포 펠렛을 액체 질소에서 동결시킨 후, -80°C 에서 저장하였다.

[0704] Jurkat 세포를 용해 완충액(50 mM Tris-HCl, 0.8% NP40, 5% 글리세롤, 150 mM NaCl, 1.5 mM MgCl_2 , 25 mM NaF, 1 mM 소듐 바나데이트, 1 mM DTT, pH 7.5) 중에서 Potter S 균질화기에서 균질화시켰다. 완료 후, 25 ml 완충액 당 EDTA-비함유 정제(프로테아제 억제제 각테일, Roche Diagnostics, 1873580)를 첨가하였다. 상기 물질을 기계화된 POTTER S를 이용하여 10회 다운스화(dounced)시키고, 50 ml 팔콘 튜브(falcon tube)로 옮기고, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션시키고, 4°C 에서 20,000 g에서 10분 동안 회전시켰다(Sorvall SLA600에서 10,000 rpm, 사전냉각됨). 상층액을 초원심분리기(UZ)-폴리카르보네이트 튜브(Beckmann, 355654)로 옮기고, 4°C 에서 100,000 g에서 1시간 동안 회전시켰다(Ti50.2에서 33,500 rpm, 사전냉각됨). 상층액을 다시 새로운 50 ml 팔콘 튜브로 옮기고, Bradford 검정(BioRad)에 의해 단백질 농도를 결정하고, 분취액 당 50 mg의 단백질을 함유하는 샘플을 제조하였다. 샘플을 실험을 위해 즉시 사용하거나, 액체 질소에서 동결시키고, -80°C 에서 동결 저장하였다.

[0705] 세포 용해질의 희석

[0706] Jurkat 세포 용해질(플레이트 당 약 50 mg의 단백질)을 실온의 수조에서 해동시킨 후, 얼음 상에서 유지시켰다. 해동된 세포 용해질에 프로테아제 억제제(25 ml 완충액에 대해 1 정제; EDTA-비함유 프로테아제 억제제 각테일; Roche Diagnostics 1873580)를 함유하는 1xDP 0.8% NP40 완충액을 첨가하여 전체 단백질 ml 당 5mg의 최종 단백질 농도에 도달시켰다. 희석된 세포 용해질을 얼음 상에서 저장하였다.

[0707] 용해질과 시험 화합물 및 친화성 매트릭스의 인큐베이션

[0708] 96 웰 필터 플레이트(Multiscreen HTS, BV Filter Plates, Millipore #MSBVN1250)에 웰 당 50 μl 의 친화성 매트릭스(10% 비드 슬러리), 3 μl 의 화합물 용액, 및 100 μl 의 세포 희석된 용해질을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉시키고, 진탕(750 rpm)과 함께 Thermomixer 상에서 저온실에서 3시간 동안 인큐베이션시켰다. 이후, 플레이트를 230 μl 의 세척 완충액(1xDP 0.4% NP40)으로 3회 세척하였다. 필터 플레이트를 수거 플레이트(Greiner bio-one, PP-마이크로플레이트 96 웰 V-형, 65120)의 상부에 배치시킨 후, 비드를 20 μl 의 샘플 완충액(100 mM Tris, pH 7.4, 4% SDS, 0.00025% Bromophenol blue, 20% 글리세롤, 50 mM DTT)으로 용리시켰다. 용리액을 -80°C 에서 신속히 동결시키고, -20°C 에서 저장하였다.

[0709] 용리된 키나제의 검출 및 정량

[0710] 용리액 중 키나제를 니트로셀룰로스 막 상에서 스포팅하고, 관심 키나제에 대해 특이적인 제 1 항체 및 형광 표지된 제 2 항체(Rockland로부터의 항-마우스 또는 항-토끼 IRDyeTM 항체)를 이용하여 검출하고 정량하였다. LI-COR Biosciences(Lincoln, Nebraska, USA)로부터의 Odyssey 적외선 영상화 시스템을 제조업체에 의해 제공된 설명서(Schutz-Geschwendener et al, 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Published May 2004 by LI-COR Biosciences, www.licor.com)에 따라 작동시켰다.

[0711] 용리액의 스포팅 후, 니트로셀룰로스 막(BioTrace NT; PALL, #BTNT30R)을 먼저 실온에서 1시간 동안 Odyssey 블로킹 완충액(LICOR, 927-40000)과의 인큐베이션에 의해 블로킹시켰다. 이후, 블로킹된 막을 Odyssey 블로킹 완충액(LICOR #927-40000)에 희석된 제 1 항체와 함께 25°C (또는 4°C)에서 16시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 막을 실온에서 0.1% Tween 20을 함유하는 PBS 완충액을 이용하여 10분 동안 2회 세척하였다. 이후, 막을 Odyssey 블로킹 완충액(LICOR #927-40000)에 희석된 검출 항체(Rockland로부터의 IRDyeTM 표지된 항체)와 함께 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 이후, 막을 실온에서 0.1% Tween 20을 함유하는 1 x PBS 완충액을 이용하여 각각 10분 동안 2회 세척하였다. 이후, 막을 PBS 완충액으로 1회 행구어 잔여 Tween 20을 제거하였다. 막을 4°C 에서 PBS 완충액 중에서 유지시킨 후, Odyssey 기계로 스캐닝하였다. 형광 신호를 기록하고, 제조업체의 설명서에 따라 분석하였다.

[0712] 항체의 공급원 및 희석

[0713] 표 11

목표			
키나제	일차 항체 (희석)	일차 인큐베이션의 온도	이차 항체 (희석)
PI3K 알파	Cell Signalling Technologies 4255 (100 중 1)	25°C	항-토끼 (2500 중 1)
PI3K 베타	Millipore 04-400 (1000 중 1)	25°C	항-토끼 (2500 중 1)
PI3K 델타	Santa Cruz SC7176 (1000 중 1)	4°C	항-토끼 (2500 중 1)
PI3K 감마	Jena Bioscience ABD-026L (100 중 1)	25°C	항-마우스 (2500 중 1)
mTOR	Cell Signalling Technologies 2972 (500 중 1)	25°C	항-토끼 (5000 중 1)
DNAPK	Calbiochem NA57 (1000 중 1)	4°C	항-마우스 (5000 중 1)

[0714]

[0715] 키노비드 결과

[0716] 표 12: 키노비드™ 검정에서 결정된 바와 같은 억제 값(μM 의 IC50)(활성 수준: $A < 0.1 \mu\text{M} \leq B \leq 1\mu\text{M} \leq C \leq 10 \mu\text{M} < D$)

실시에	mTor	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNA- PK
1	A	D	D	D	D	D
2	A	D	D	D	D	D
3	A	D				
4	A	D				D
5	A	D				D
6	A	C				D
7	A	D				D
8	A	D				D
9	A	C	>3		>3	D
10	A	D	>3	>3	>3	D
11	B	D	D	D	D	D
12	A	C	D	D	D	D
13	A	C	D	D	D	C
14	A	D	D	D	D	>3
15	A	D	D	D	D	D
16	A	D	D	D	D	D
17	B	D	D	D	D	D
18	A	D	D	D	D	D
19	C	D				
20	A	D				D
21	A	D				
22	A	D				D
23	A	D				
24	B	D				
25	B	D				
26	A	D				D
27	A	D				D
28	B	D				D
29	B	D				D
30	A	D	D	D	D	D
31	B	D				D

[0717]

32	A	D	D	D	D	D
33	A	D	D	D	D	D
34	A	D	D		D	D
35	A	D				D
36	A	D				D
37	B	D	D	D	D	D
38	A	C	D	D	D	D
39	A	C	D	D	D	D
40	A	C	D	D	D	D
41	A	C	D	D	D	D
42	A	D	D	D	D	D
43	A	D	D	D	D	D
44	A	C	D	D	D	D
45	A	C	D	D	D	D
46	A	C	C	D	D	D
47	B	D	D	D	D	D
48	A	D	D	D	D	D
49	A	C	C	D	D	D
50	A	D	D	D	D	D
51	A	D	D	D	D	D
52	A	D	D	D	D	D
53	A	D	D	D	D	D
54	A	C	C	D	D	D
55	A	C	D	D	D	D
56	A	D	D	D	D	D
57	A	D	D	D	D	D
58	A	D	D	D	D	D
59	A	D	D	D	D	D
60	A	D	D	D	D	D
61	A	D	D	D	D	D
62	B	D	D	D	D	D
63	B	D	D	D	D	D
64	B	C	D	D	D	D

[0718]

65	B	D	D	D	D	D
66	A	D	D	D	D	D
67	A	D	D	D	D	D
68	B	D	D	D	D	D
69	A	D	D	D	D	D
70	A	D	D	D	D	D
71	A	D	D	D	D	D
72	A	D	D	D	D	D
73	A	D	D	D	D	D
74	A	D	D	D	D	D
75	A	D	D	D	-	-
76	A	D	D	D	-	-
77	A	D	D	D	-	-
78	A	D	D	D	-	-
79	A	D	D	D	-	-
80	A	D	D	D	-	-
81	A	D	D	D	-	-
82	A	D	D	D	-	-

[0719]

[0720]

시험관내 포스포-S6 및 포스포-Akt 세포 검정

[0721]

mTOR 신호전달의 활성화는 여러 다운스트림 표적의 인산화를 발생시킨다. 세포에서, mTOR는 2개의 상이한 단백질 복합체로 존재한다. mTOR 복합체-1(mTORC1)은 S6 키나제 1(S6K1) 및 S6 키나제 2(S6K2)(또한, p70S6K로도 공지됨)를 인산화시키고, 활성화시키며, 이는 이후에 S6 리보솜 단백질(S6RP)(또한, RPS6으로도 공지됨)을 인산화시킨다. S6RP는 pS6K1 및 pS6K2 둘 모두에 의해 세린 235, 세린 236, 세린 240 및 세린 244에서 인산화된다. mTOR 복합체-2(mTORC2)는 세린 473 상의 AKT를 인산화시키고, 이는 AKT 신호전달 경로를 활성화시킨다.

[0722]

상기 검정은 인간 배아 신장 유래 HEK293T/17 세포(ATCC CRL-11268)에서 시험 화합물의 S6RP 세린-240/244 인산화의 억제 및 Akt 세린-473 인산화의 억제를 측정한다.

[0723]

HEK293T/17 세포주는 5% CO₂ 가습된 인큐베이터에서 37°C에서 10% FCS가 보충된 DMEM 배지(Invitrogen 카탈로그 번호 41965-039)에서 유지시켰다.

[0724]

세포를 90 µl 성장 배지(DMEM, 2% FCS) 중에 40,000 세포/웰(pS6RP S240/244 검정) 또는 80,000 세포/웰(pAkt S473 검정)로 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 플레이트를 가습된 인큐베이터에서 1시간 동안 인큐베이션하여 세포를 부착시켰다. 세포에 8 농도의 시험 화합물 또는 대조군을 위해 DMSO 단독(최종 DMSO 농도 0.1%)을 처리하고, 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이후, 20 µl의 5x 농축된 용해 완충액(750mM NaCl, 100mM Tris pH7.4, 5mM ADTA, 5mM EGTA, 5% Triton X-100)을 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 가벼운 진탕과 함께 4°C에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 세포 용해 후, 25 µl 세포 용해질을 pS6RP Ser240/244에 대한 항체(MesoScale Discovery K150DGD-3) 또는 pAkt Ser 473에 대한 항체(MesoScale Discovery K151DGD-3)로 코팅된 MesoScale 플레이트로 옮겼다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 150 µl MesoScale Discovery Blocking Solution-A와의 인큐베이션에 의해 먼저 블로킹시킨 후, 웰 당 150 µl의 1x Tris 세척 완충액으로 세척하였다. MSD 플레이트로의 세포 용해질의 전달 후, pS6RP(또는 pAkt) 단백질이 가벼운 진탕과 함께 1시간 동안 실온에서의 인큐베이션에 의해 코팅된 항체 상에 포획된다. 포획 단계 후, 플레이트를 웰 당 150 µl의 1x Tris 세척 완충액으로 3회 세척하였다. 이후, Sulfo-Tag와 컨쥬게이션된 25 µl 검출 항체를 첨가하고, 가벼운 진탕과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 항체 용액을 제거하고, 플레이트를 웰 당 150 µl 1x Tris 세척 완충액으로 3회 세척하고, 150 µl의 판독 완충액을 첨가하였다. 플레이트를 MSD 2400 플레이트 판독기(MesoScale Discovery)에서 분석하였다. 가변 기울기를 갖는 S자 형의 용량-반응에 대해 비선형 회귀를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0725]

세포 검정 결과

[0726] 표 13: 억제 값(uM의 IC50)(활성 수준: A< 0.1 uM ≤ B ≤ 1uM ≤ C ≤10 uM < D)

실시예	pS6	pAkt
1	A	A
2	A	A
3	A	-
4	B	-
5	A	A
6	A	-
7	A	-
8	A	-
9	A	A
10	A	A
11	A	-
12	B	-
13	C	-
14	B	-
15	A	-
16	C	-
17	A	-
18	B	-
19	-	-
20	B	-
21	B	-
22	B	-
23	B	-
24	A	-
25	B	-
26	A	-

[0727]

27	A	-
28	B	-
29	B	-
30	A	-
31	A	-
32	A	-
33	A	-
34	A	-
35	A	-
36	-	-
37	-	-
38	A	-
39	A	-
40	A	-
41	A	-
42	A	-
43	A	-
44	A	-
45	A	-
46	A	-
47	A	-
48	A	-
49	A	-
50	A	-
51	A	-
52	A	-
53	A	-
54	A	-
55	A	-
56	-	-
57	-	-
58	A	-
59	A	-

[0728]

60	A	-
61	A	-
62	A	-
63	A	-
64	A	-
65	A	-
66	A	-
67	A	-
68	A	-
69	A	-
70	A	-
71	A	-
72	A	-
73	A	-
74	A	-
75	A	-
76	A	-
77	A	-
78	A	-
79	A	-
80	A	-
81	-	-
82	-	-

[0729]

[0730]

시험관내 인간 전체 혈액 검정

[0731]

본 검정은 α CD3/ α CD28 및 IL-2 처리 후의 전체 혈액에서의 IFN γ 방출을 측정한다. 전체 혈액은 순환 T 림프구를 함유하고; α CD3/ α CD28 자극은 항원 수용체 신호전달을 모방하여, IFNG 유전자 유전자좌에 대한 후생적 변화를 발생시켜, IL-2가 첨가되는 경우, IFN γ 가 생성된다.

[0732]

항응고제로서 Na-헤파린을 갖는 인간 전체 혈액을 Clinical Trials Laboratory Services로부터 획득하였다. 혈액을 RPMI 1640(Lonza, BE12-167F)으로 1.4배 희석시키고, 175 μ l/웰을 저 증발 96-웰 플레이트(Falcon, BD Labware, 353072)에 분배시켰다. 혈액에 10 농도의 시험 화합물 또는 대조군을 위한 DMSO 단독(최종 DMSO 농도 0.2%)을 처리하고, 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이후, 혈액을 1 μ g/ml의 α CD3(R&D Systems, MAB100), 1 μ g/ml의 α CD28(BD Pharmingen, 555725) 및 10ng/ml의 IL-2 (Peprotech, 200-02)로 자극하였다. 이후, 혈액을 18시간 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 이후, 플레이트를 5분 동안 250g에서 회전시켜 혈액 세포를 펠렛화시키고, 25 μ l의 혈장을 25 μ l/웰의 MesoScale Discovery Blocking Solution-2를 함유하는 IFN γ 에 대한 항체(MesoScale Discovery K151AEC-2)로 코팅된 MesoScale 플레이트로 옮겼다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 25 μ l/웰의 MesoScale Discovery Blocking Solution-2와의 인큐베이션에 의해 블로킹시켰다. MSD 플레이트로의 혈청의 전달 후, 가벼운 진탕과 함께 2시간 동안 실온에서의 인큐베이션에 의해 IFN γ 단백질이 코팅된 항체 상에 포획되었다. 포획 단계 후, 플레이트를 150 μ l/웰의 1x PBS-Tween 세척 완충액으로 3회 세척하고, Sulfo-Tag와 컨쥬게이션된 25 μ l/웰의 검출 항체를 첨가하고, 가벼운 진탕과 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 항체 용액을 제거하고, 플레이트를 150 μ l/웰의 1x PBS-Tween 세척 완충액으로 3회 세척하고, 150 μ l/웰의 MesoScale Discovery Read 완충액을 첨가하였다. 플레이트를 MSD 2400 플레이트 판독기(MesoScale Discovery)에서 분석하였다. 가변 기호기를 갖는 S자 형의 용량-반응에 대해 비선형 회귀를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0733]

전체 혈액 검정 결과

[0734] 표 14: 억제 값(pIC50)

실시예	WB
38	6.8
39	7.0
40	6.7
41	6.6
42	6.6
43	6.0
44	7.4
45	6.4
46	5.7
47	7.1
48	7.1
49	6.7
50	6.0

[0735]

51	6.8
52	7.5
53	7.2
54	6.7
55	7.0
56	6.5
57	6.6
58	6.6
59	7.0
60	6.7
61	6.6
62	6.7
63	6.6
64	6.8
65	-
66	6.0
67	6.5
68	6.5
69	6.9
70	6.8
71	6.1
72	6.4
73	7.2
74	6.3
75	6.9
76	6.2
77	6.7
78	6.3
79	6.2
80	7.0
81	-
82	-

[0736]

[0737]

Caco-2 투과성

[0738]

위장관에서 화합물의 투과성을 평가하기 위한 양방향성 Caco-2 검정을 하기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0739]

Caco-2 세포를 European Collection of Cell Cultures(ECACC, cat 86010202)로부터 수득하고, 24-웰 Transwell 플레이트(Fisher TKT-545-020B)에서의 21일의 세포 배양 후에 사용하였다. 2×10^5 세포/웰을 DMEM + GlutaMAXI + 1% NEAA + 10% FBS (FetalClone II) + 1% Pen/Strep으로 구성된 플레이팅 배지에 시딩하였다. 배지를 2-3일 마다 변경하였다. 시험 및 참조 화합물(프로프라놀롤(propranolol) 및 로다민123(rhodamine123) 또는 빈블라스틴(vinblastine), 모두 Sigma로부터 구입함)을 25 mMHEPES(pH7.4)를 함유하는 행크 평형 염 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)에서 제조하였고, 0.25%의 최종 DMSO 농도와 함께 10uM의 농도로 Transwell 플레이트 어셈블리의 정상(apical)(125ul) 또는 기저측면(basolateral)(600ul) 챔버에 첨가하였다.

[0740]

Lucifer Yellow 투과를 모니터함으로써 세포층의 온전성을 평가하기 위해 50uM Lucifer Yellow(Sigma)를 모든 웰 내의 공여 완충액에 첨가하였다. Lucifer Yellow(LY)는 친지질성 장벽을 자유롭게 투과할 수 없음에 따라, 높은 정도의 LY 수송은 세포층의 불량한 온전성을 나타낸다. 150rpm에서의 회전 진탕기에서 진탕시키면서 37℃

에서의 1시간의 인큐베이션 후, 정상(A) 및 기저(B) 챔버 둘 모두로부터 70ul 분취액을 취하고, 96 웰 플레이트 내의 분석 내부 표준(0.5uM 카르바마제핀)을 함유하는 100 ul의 50:50 아세토니트릴:물 용액에 첨가하였다.

[0741] 기저측면 및 정상 측면으로부터의 150uL의 액체를 함유하는 깨끗한 96 웰 플레이트에서 Spectramax Gemini XS(Ex 426nm 및 Em 538nm)를 이용하여 Lucifer yellow를 측정하였다.

[0742] 샘플 내의 화합물의 농도를 고성능 액체-크로마토그래피/질량분광법(LC-MS/MS)로 측정하였다.

[0743] 겔보기 투과성(apparent permeability(Papp)) 값을 하기 관계로부터 계산하였다:

[0744]
$$Papp = \frac{[\text{화합물}]_{\text{수용체 최종}} - [\text{화합물}]_{\text{수용체 최초}}}{[\text{화합물}]_{\text{공여체 최초}} - [\text{화합물}]_{\text{공여체 최종}}} \times \frac{V_{\text{공여체}}}{V_{\text{수용체}}} \times \frac{1}{T_{\text{inc}}} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

[0745] 상기 식에서, V는 챔버 용적이고, T_{inc}은 인큐베이션 시간이다. 표면적은 0.33cm²이다.

[0746] Caco-2 세포의 정상 세포 표면으로부터의 활성 유출의 지표인 유출 비(Efflux ratio)를 Papp B>A / Papp A>B의 비를 이용하여 계산하였다.

[0747] Caco-2 검정 결과

[0748] 표 15: 유출 비

실시예	ER
2	63
6	25
7	29
9	20
10	27
20	39
27	25
30	21
33	23
34	13
38	34
39	61
42	2.1
44	5.5
45	52
46	35
48	30
49	32
50	7
62	22
82	1.6

[0749]

[0750] 설치류에서의 약동학 연구

[0751] 동물

[0752] 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트(수컷, 7-9주령)를 SLAC Laboratory Animal Co Ltd(중국)로부터 획득하였다. 래트를 치료 전에 약 3일 동안 순응시키고, 12시간 명/암 주기로 유지시켰다. 온도를 18 내지 26℃에서 유지시켰고, 상대 습도를 30 내지 70%에서 유지시켰다. 먹이 및 물을 무제한으로 제공하였다. 동물을 폴리프로필렌 튜브 및 루멘 잠금 용액(lumen lock solution)으로서 헤파린(50i.u./mL)/글루코스(50%) 용액을 이용하여 경동맥(샘플링용) 또는 경정맥(투여용) 및 경동맥(샘플링용) 둘 모두에서 카테터를 이용하여 외과적으로 이

식하였다. 동물을 수술 후 적어도 3일 동안 회복되도록 하였다.

[0753] 약동학 연구

[0754] 화합물을 정맥내 경로를 위해 염수 중 5% DMSO(v/v), 95% (10% 클렙토스(kleptose) HPB (w/v), 및 경구 경로를 위해 물 중 0.5% HPMC, 2%w/v Poloxamer188(PluronicF68)으로 제형화시켰다. 시험 화합물을 2 mg/ml의 투여 부피로 10 mg/kg으로 단일한 식도 위관영양(esophageal gavage)으로 경구 투여하고, 0.5 mg/ml의 투여 부피로 1 mg/kg으로 경정맥을 통한 볼루스로 정맥내 투여하였다. 각각의 그룹은 3마리의 래트로 구성되었다. 혈액 샘플을 다음과 같은 시점에 따라 항응고제로서 K-EDTA를 이용하여 목정맥을 통해 수집하였다: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 및 6 시간(정맥내 경로), 및 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8 시간(경구 경로). 전체 혈액 샘플을 수집 30분 이내에 10분 동안 4℃에서 7000rpm에서 원심분리시키고, 생성된 혈장 샘플을 분석 사이에 -20℃에서 저장하였다.

[0755] 혈장에서의 화합물 수준의 정량화

[0756] 각각의 시험 화합물의 혈장 농도를 내부 표준을 이용한 LC-MS/MS 방법에 의해 결정하였다.

[0757] 약동학 파라미터의 결정

[0758] 약동학 파라미터를 WinNonlin® 소프트웨어 프로그램(Pharsight®, Mountain View, CA)을 이용하여 계산하였다.

[0759] 예를 들어, 래트에서의 약동학에서, 화합물 2, 6 및 30은 각각 0.16 uM, 0.27 uM 및 0.32 uM의 혈장 수준(C_{max}) 및 7%, 26% 및 69%의 경구 생체이용률을 발생시켰다.