



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월26일

(11) 등록번호 10-1852644

(24) 등록일자 2018년04월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/74 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7005466

(22) 출원일자(국제) 2011년07월01일

심사청구일자 2016년06월29일

(85) 번역문제출일자 2013년02월28일

(65) 공개번호 10-2013-0096714

(43) 공개일자 2013년08월30일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/003272

(87) 국제공개번호 WO 2012/013282

국제공개일자 2012년02월02일

(30) 우선권주장

61/368,964 2010년07월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2004014861 A1

(73) 특허권자

메르크 패텐트 게엠베하

독일 64293 다클스타트 프랑크푸르터 스트라세  
250

(72) 발명자

허크 바야르드 알

미국 01776 매사추세츠주 서드베리 우드미어 드라  
이브 50

네아구 콘스탄틴

미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 말보로 스트리트  
15 아파트먼트 넘버3  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 키나아제 P 7 0 S 6 K 의 저해제로서의 비시클릭 아자헤테로시클릭 카르복스아미드

**(57) 요 약**

본 발명은 화학식 (I)에 따른 신규한 비시클릭 아자헤테로시클릭 카르복스아미드 화합물, 이의 제조 및 암과 같은 과다증식성 질환의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

존스 레이날도 씨

미국 01851 매사추세츠주 로웰 하이랜드 애비뉴 31

데셀름 리즈베스 셀레스트

미국 02176 매사추세츠주 멜로즈 사우스 하이 스트리트 33에이

샤오 위팡

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 아메스 애비뉴 11

카라 스리니바사 알

미국 02359 매사추세츠주 펠브로크 포 원즈 드라이브 58

랜 톡시

미국 02452 매사추세츠주 월섬 클락타워 드라이브 204 유니트 6309

모찰킨 이고르

미국 01803 매사추세츠주 벌링턴 베드포드 스트리트 25

서튼 아만다 이

미국 02043 매사추세츠주 헝햄 트립해머 로드 4

리차드슨 토마스 이

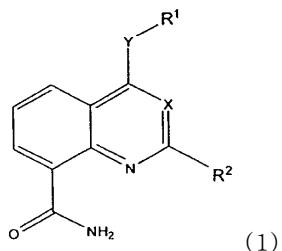
미국 27713 노스 캐롤라이나주 더럼 카리부 크로싱 1220

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물:



[식 중,

X 는 N 이고,

Y 는 NH 이고,

R<sup>1</sup> 은 L<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> 이고,

R<sup>2</sup> 는 LA, Hal, OH, O(LA), SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH(LA), NHCO(LA), NHSO<sub>2</sub>(LA), NHCONH(LA) 이고,

L<sup>1</sup> 은 메틸 치환된 메틸렌 (이에서 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기는 NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, 또는 시클릭 A (이는 Hal 또는 LA 로 일- 또는 이치환될 수 있음)로 일치환됨) 이고,

R<sup>4</sup> 는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 0, 1 또는 2 개의 원자 및 5 또는 6 개의 골격 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 호모- 또는 헤테로사이클 (이는 비치환되거나 서로 독립적으로, Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A 및 SO<sub>2</sub>Hal 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상으로 일-, 이-, 또는 삼치환될 수 있음) 이고,

A 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 또는 시클릭 알킬 (이에서 1 또는 2 개의 CH<sub>2</sub> 기는 O 또는 S 원자로 또는 -NH-, -CO-, -NHCO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 기로 대체될 수 있고, 1-3 개의 H 원자는 Hal 로 대체될 수 있고, 1 또는 2 개의 CH<sub>3</sub> 기는 OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> 또는 CN 으로 대체될 수 있음) 이고,

LA 는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 알킬 (1, 2 또는 3 개의 H 원자는 Hal 로 대체될 수 있음) 이고,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 임].

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상세하게 지정하지 않은 잔여기가 제 1 항에서 나타낸 의미를 갖는, 하기와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물:

R<sup>2</sup> 는 LA 이거나;

L<sup>1</sup> 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸

렌이거나;

$R^4$  는 비치환되거나 Hal 로 일치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이거나;

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이거나;

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 아제티딘-1-일로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이거나;

$R^4$  는 비치환된 페닐이거나;

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 LA 이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이거나;

$R^2$  는 LA 이고,

$R^4$  는 비치환되거나 Hal 로 일치환된 페닐이거나;

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 비치환되거나 Hal 로 일치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 LA 이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 비치환되거나 Hal 로 일치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 비치환되거나 Hal 로 일치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 LA 이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 아제티딘-1-일로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 치환된 페닐이거나;

$R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

$L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘-1-일로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

$R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 치환된 페닐이다.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물:

4-{{(1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드,

4-{{(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드,

4-{{(1S)-1-(4-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-이소프로필퀴나졸린-8-카르복스아미드,

4-{{(1S)-1-(4-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드,

2-에틸-4-{{(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드,

4-{{(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-에틸퀴나졸린-8-카르복스아미드,

4-{{(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드,

2-에틸-4-{{(1S)-2-(메틸아미노)-1-페닐에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드

4-{{(1S)-1-(4-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-에틸퀴나졸린-8-카르복스아미드,

2-에틸-4-{{(1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드,

2-메틸-4-{{(1S)-2-(메틸아미노)-1-페닐에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드

4-{{(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-(트리플루오로메틸)-퀴나졸린-8-카르복스아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-플루오로페닐)-에틸아미노]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-페닐-에틸아미노]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로페닐)-에틸아미노]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로페닐)-에틸아미노]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-플루오로페닐)-에틸아미노]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-클로로페닐)-에틸아미노]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-클로로페닐)-에틸아미노]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-플루오로페닐)-에틸아미노]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드,

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-클로로페닐)-에틸아미노]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드.

#### 청구항 5

활성 성분으로서의 제 1 항, 제 3 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 암의 치료를 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제 1 항, 제 3 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물.

#### 청구항 7

제 1 항, 제 3 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 과다증식성 질환을 치료하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물.

#### 청구항 8

제 1 항, 제 3 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 염증, 췌장염 또는 신장 질환, 통증, 피부의 양성 비대증, 재협착, 전립선, 혈관형성 또는 혈관신생과 관련된 질환, 종양 혈관형성, 건선, 습진 및 경피증과 같은 피부 질환, 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막병증 및 노인성 황반 변성, 혈관종, 신경교종, 흑색종 및 카포시 육종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물.

#### 청구항 9

제 5 항에 있어서, 유방암, 대장암, 폐암, 전립선암, 췌장암 및 교모세포증으로 이루어진 군에서 선택되는 암의 치료를 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

하기의 별개의 팩으로 이루어지는, 암의 치료를 위한 세트 (키트):

- 유효량의 제 1 항, 제 3 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 염의 용매화물, 및
- 유효량의 추가의 의약 활성 성분.

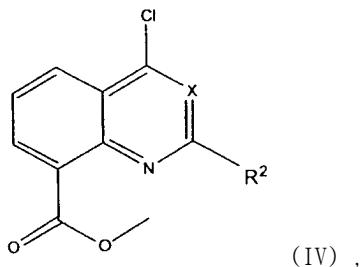
#### 청구항 14

제 13 항에 있어서, 유방암, 대장암, 폐암, 전립선암, 췌장암 및 교모세포증으로 이루어진 군에서 선택되는 암의 치료를 위한 세트 (키트).

#### 청구항 15

하기와 같은 화학식 (I) (식 중, X 가 N 이고, Y 가 NH 이고, 모든 다른 치환기는 제 1 항에서의 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 의미를 가짐)의 화합물의 제조 방법:

화학식 (IV) 의 카르복실산 에스테르는

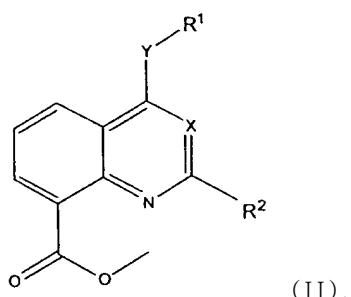


하기 화학식 (III) 의 화합물과 반응하여,

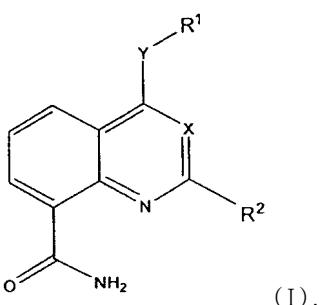


(III) ,

하기 화학식 (II) 의 화합물을 산출하고,



이는 최종적으로 화학식 (I) 의 카르복실 아미드로 전환된다



### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 포유동물의 암과 같은 과다증식성 질환의 치료에 유용한 일련의 비시클릭 아자헤테로시클릭 카르복스 아미드 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 포유동물, 특히 사람의 과다증식성 질환에서의 상기 화합물의 용도, 및 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물을 포함한다.

#### 배경 기술

[0002]

단백질 키나아제는 세포 내 다양한 신호 전달 과정의 제어를 담당하는 구조적으로 관련된 효소의 대군집을 구성한다 (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA). 키나아제는 이들이 인산화시키는 기질 (예, 단백질-타이로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 군집으로 분류될 수 있다. 일반적으로 각각의 상기 키나아제 군집과 상응하는 시퀀스 모티브가 확인되었다 (예를 들어, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton, et al., *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

[0003]

단백질 키나아제는 이들의 조절 기전을 특징으로 할 수 있다. 이들 기전은, 예를 들어 자기인산화, 다른 키

나아제에 의한 인산화이작용, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용 및 단백질-폴리뉴클레오티드 상호작용을 포함한다. 각각의 단백질 키나아제는 하나 이상의 기전으로 조절할 수 있다.

[0004] 키나아제는 이에 제한되지 않지만 증식, 분화, 세포자멸사, 운동, 전사, 해독 및 다른 신호화 과정을 포함하는 많은 상이한 세포 과정을 인산화를 표적 단백질에 첨가함으로써 제어한다. 이러한 인산화 사건은 표적 단백질 생물학적 기능을 조절하거나 제어할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 여러가지 세포외 신호 (호르몬, 신경전달물질, 성장 및 분화 인자 등), 세포 주기 사건, 환경 또는 영양상의 스트레스 등에 대응하여 발생한다. 적절한 단백질 키나아제는 신호화 경로에서 예를 들어, 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포골격 단백질, 이온 통로 또는 펌프, 또는 전사 인자를 (직접적이거나 간접적으로) 활성화시키거나 불활성화시키는 역할을 한다. 단백질 인산화의 결합적인 제어로 인한 비제어된 신호화는 예를 들어 염증, 암, 알레르기/천식, 면역 체계의 질환 및 이상, 중추신경계의 질환 및 이상, 및 혈관형성을 포함한 다수의 질환과 관련된다.

[0005] 단백질 키나아제 70S6K, 70 kDa 리보솜 단백질 키나아제 p70S6K (SK6, p70/p85 S6 키나아제, p70/p85 리보솜 S6 키나아제 및 pp70S6K 로도 알려짐)는 단백질 키나아제의 AGC 하위군집의 일원이다. p70S6K는 포스파티딜이노시톨 3 키나아제 (PI3K)/AKT 경로의 성분인 세린-트레오닌 키나아제이다. p70S6K는 PI3K의 다운스트림이고, 활성화는 다수의 미토겐, 호르몬 및 성장 인자에 대응되는 복수개의 위치에서의 인산화를 통해 일어난다. 라파마이신이 p70S6K 활성을 저해하는 것으로 작용하기 때문에 p70S6K 활성은 또한 mTOR-함유 착물 (TORC1)의 제어 하에 있다. p70S6K는 PI3K 다운스트림 표적 AKT 및 PKC  $\zeta$ 에 의해 제어된다. Akt는 TSC2를 직접적으로 인산화시키고 불활성화시키고, 이에 의해 mTOR를 활성화시킨다. 부가적으로, 라파마이신에 의한 것이 아닌 보르트만난에 의해 저해되는 p70S6K의 변종 대립유전자를 사용한 연구는 PI3K 경로가 mTOR 활성의 조절과 관계없이 p70S6K에 대한 영향을 나타낼 수 있음을 제시한다.

[0006] 효소 p70S6K는 S6 리보솜 단백질의 인산화에 의한 단백질 합성을 제어한다. S6 인산화는 리보솜 단백질 및 해독 신장 인자 (이의 증가된 발현은 세포 성장 및 증식을 위해 필수적임)를 포함하는 해독 장치의 mRNA 암호화 성분의 증가된 해독과 연관된다. 상기 mRNA는 이의 전사 시점 (5' TOP로 지정됨)에서의 올리고피리미덤 트랙을 함유하고, 이는 해독 수준에서의 이들의 조절을 위해 필수적임을 보여준다.

[0007] 해독에서의 이의 연관성에 부가적으로, p70S6K 활성화는 세포 주기 조절, 신경 세포 분화, 세포 운동성의 조절 및 종양 전이, 면역 반응 및 조직 수복에서 중요한 세포내 반응과 연관된다. p70S6K에 대한 항체는 p70S6K 기능이 세포 주기에서의 G1으로부터 S 상으로의 전개에 필수적인 것을 암시하는 쥐 섬유아세포의 S 상으로 진입으로 유도된 미토겐성 반응을 중지시킨다. 더욱이 라파마이신에 의한 G1 내지 S 상에서의 세포 주기 증식의 저해는 과인산화된, 활성화된 형태의 p70S6K의 제조의 저해의 결과로 인한 것으로 확인되었다.

[0008] 종양 세포 증식 및 세포자멸사로부터의 세포의 보호에서의 p70S6K에 대한 역할은 종양 조직에서의 성장 인자 수용체 신호 전달, 과발현 및 활성화에서의 이의 관여에 기초하여 지지된다. 예를 들어, Northern and Western 분석은 PS6K 유전자의 증폭이 각각 mRNA 및 단백질 발현에서의 상당한 증가에 의해 수반된다는 것을 공개하였다 (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

[0009] 염색체 17q23은 20% 이하의 주요 유방 종양, BRCA2 변종을 함유하는 87%의 유방 종양 및 BRCA1 변종을 함유하는 50%의 종양, 및 체장, 방광 및 신경모세포종과 같은 암 유형에서 증폭되었다 (M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346 참조). 유방암에서의 17q23 증폭은 PAT1, RAD51C, PS6K, 및 SIGMA1B 유전자와 관련된다 (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375).

[0010] p70S6K 유전자는 이러한 영역에서의 증폭 및 과발현의 표적으로서 확인되었고, 증폭과 불충분한 예후 사이에서의 통계적으로 중요한 연관성이 관찰되었다.

[0011] p70S6K 활성화의 임상적 저해는 CCI-779 (라파마이신 에스테르), 업스트림 키나아제 mTOR의 저해제로 치료한 신장 암종 환자에서 관찰되었다. 질환 전개 및 p70S6K 활성의 저해 사이에서의 중요한 선형 연관성이 보고되었다.

[0012] 에너지 스트레스에 대응하여, 종양 억제제 LKB1은 TSC1/2 착물을 인산화시키고 mTOR/p70S6K 경로를 불활성화시킬 수 있는 AMPK를 활성화시킨다. LKB1에서의 변종은 포이츠-제거스 증후군 (PJS)을 야기하고, PJS를 가진 환자는 일반 인구보다 암이 15배 이상 전개되기 쉽다. 또한, 폐 선암종의 1/3은 불활성화된 LKB1 변

종을 함유한다.

[0013] p70S6K 는 대사 질환 및 장애와 연관된다. p70S6K 의 부재는 노화- 및 식이성-유도된 비만을 방지하는 한편, 인슐린 민감도를 증가시킨다. 비만, 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 고혈당증, 과아미노산혈증 및 고지혈증과 같은 대사 질환 및 장애에서의 p70S6K 에 관한 역할은 조사 결과물에 기초하여 지지된다.

[0014] p70S6K 저해에 적합한 것으로 기재된 화합물은 WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 및 PCT/US10/000313 에 개시되어 있다.

## 발명의 내용

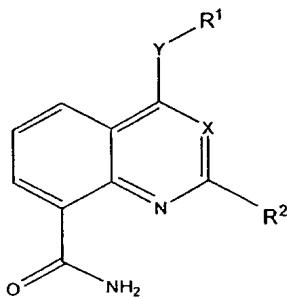
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명의 상세한 설명

[0016] 본 발명의 목적은 이의 용해성, 대사 청정성 및 생체이용율 특성과 모두 관련된 우수한 약학적 특성을 사용하는 과다증식 질환, 특히 상술한 단백질 키나아제의 과다활동에 관한 것, 예컨대 포유동물에서의 암의 치료에서 유용한 신규 p70S6K 저해제를 제공하기 위한 것이다.

[0017] 결과적으로, 본 발명은 키나아제 저해제이며, 상술한 질환의 치료에 유용한 신규의 비시클릭 아자헤테로시클릭 카르복스아미드 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 제공한다.

[0018] 상기 화합물 및 약학적으로 이의 허용 가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물, 또는 프로드러그는 하기 화학식 (I)에 의해서 정의된다:



[0019] (I),

[0020] [식 중,

[0021] X 는 N 또는 C-R<sup>3</sup> 이고,

[0022] Y 는 NH, O 또는 부재이고,

[0023] R<sup>1</sup> 은 L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> 또는 L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 이고,

[0024] R<sup>2</sup> 는 A, Hal, OH, OA, SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHA, NH-L<sup>1</sup>-Ar, NHCOA, NHCO-L<sup>1</sup>-Ar, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-Ar, NHCONHA, NHCONH-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-Ar, O- L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 이고,

[0025] L<sup>1</sup> 은 단일 결합, 메틸렌, 또는 메틸 치환된 메틸렌 (메틸렌, 또는 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기는 비치환되거나 Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOH, N<sub>3</sub>, 에테닐 또는 에티닐로 일- 또는 이치환되고/거나 R<sup>4</sup>로 일치환되고, 1 또는 2 개의 CH<sub>2</sub>기는 O 또는 S 원자로 또는 -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO<sub>2</sub>- 또는 -NHCO-기로 대체될 수 있음) 이고,

[0026] R<sup>3</sup>는 H, A, Hal, OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> 또는 CN 이고,

[0027] R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>는 서로 독립적으로 Ar 이거나, 시클릭 A (이는 Hal 또는 LA로 일- 또는 이치환될 수 있음) 이고,

- [0028]  $L^2$  는  $-NHCO-$ ,  $-NHCOO-$ ,  $-NHCONH-$ ,  $-NHCONA-$ ,  $-NHCOA-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONHCONH-$ ,  $-NHCONHCO-$ , 또는  $-A-$ , 이고,
- [0029] Ar 은 0, 1, 2, 3 또는 4 개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 골격 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 방향족 호모- 또는 헤테로사이클 (이는 비치환되거나, 또는 서로 독립적으로, Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A 및/또는 SO<sub>2</sub>Hal 로 일-, 이-, 또는 삼치환될 수 있고,
- [0030] 고리 N-원자는 O-원자로 치환되어 N-옥사이드기를 형성할 수 있고,
- [0031] 2 개의 고리에서의 비시클릭 방향족 고리의 경우에 있어서, 이는 부분적으로 포화될 수 있음) 이고,
- [0032] A 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 또는 시클릭 알킬 (1 또는 2 개의 CH<sub>2</sub> 기는 O 또는 S 원자로 및/또는 -NH-, -CO-, -NHCO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 기로 대체될 수 있고, 1-3 개의 H 원자는 Hal 로 대체될 수 있고, 1 또는 2 개의 CH<sub>3</sub> 기는 OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> 또는 CN 으로 대체될 수 있음) 이고,
- [0033] LA 는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 알킬 (1, 2 또는 3 개의 H 원자는 Hal 로 대체될 수 있음) 이고,
- [0034] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 임].
- [0035] 일반적으로, 1회 이상 발생되는 모든 잔여기는 동일하거나 상이할 수 있고, 즉, 이들은 서로 독립적이다. 상기 및 하기에서, 잔여기 및 파라미터는 다르게 명확하게 나타내지 않는 한 화학식 (I) 에 대해 나타낸 의미를 가진다.
- [0036] 따라서, 본 발명은 특히 하나 이상의 상기 잔여기가 하기에 나타낸 바람직한 의미 중 하나를 갖는 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다.
- [0037] Hal 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소 또는 염소를 의미한다.
- [0038] "A" 는 예를 들어, 메틸, 또한 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필을 의미한다.
- [0039] "A" 는 또한 상기에서 정의한 바와 같은 알킬 (이에서 1 또는 2 개의 CH<sub>2</sub> 기가 O 또는 S 원자로 및/또는 NH, N(LA), CONH, NHCO 또는 -CH=CH-기로 대체될 수 있고/거나, 부가적으로 1-3 개의 H 원자는 F 및/또는 Cl 로 대체될 수 있음), 예를 들어 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 메톡시, 애톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 또는 tert-부톡시를 의미한다.
- [0040] "A" 의 다른 구현예에 있어서, 1 또는 2 개의 CH<sub>3</sub> 기는 OH, SH, NH<sub>2</sub>, N(LA)H, N(LA)<sub>2</sub> 또는 CN 에 의해 대체되고, 예를 들어, N,N'-디메틸아미노알킬, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 5-아미노펜틸, 3-아미노메틸시클로부틸 또는 시아노알킬이다.
- [0041] 시클릭 A 는 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 의미한다.
- [0042] "LA" 는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 알킬 (1, 2 또는 3 개의 H 원자는 Hal 로 대체될 수 있음), 예를 들어 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이다.
- [0043] "Ar" 은, 예를 들어, 비치환된 페닐, 나프틸 또는 비페닐, 또한 바람직하게는 페닐, 나프틸 또는 비페닐 (이의 각각은 A, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 히드록실, 메톡시, 애톡시, 프로포시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 니트로, 시아노, 포르밀, 아세틸, 프로파오닐, 트리플루오로메틸, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 벤질옥시, 솔포아미도, 메틸솔포아미도, 에틸솔포아미도, 프로필솔폰아미도, 부틸솔폰아미도, 디메틸솔포아미도, 페닐솔폰아미도, 카르복실, 메톡시카르보닐, 애톡시카르보닐, 아미노카르보닐로 일-, 이-, 또는 삼치환됨) 을 의미한다.

- [0044] "Ar" 은, 또한, 페닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-아프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술포아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술포닐)페닐, 또한 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-○아이오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시-페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐, (4-메톡시페닐)메틸, (3-메톡시페닐)메틸, (4-메톡시페닐)에틸, (3-메톡시페닐)에틸을 의미한다.
- [0045] "Ar" 은 또한 바람직하게는 2-, 3- 또는 4-페닐, 2-, 3- 또는 4-페닐메틸, 2-, 3- 또는 4-페닐에틸, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소옥사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, 2-, 3- 또는 4-피리딜에틸, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 2-, 3-, 5-, 또는 6-피라진-1- 또는 4-일, 또한 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, 4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, 3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4- 또는 5-이소-인돌릴, 2-, 6-, 8-푸리닐, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조페라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조옥사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소옥사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 퀴녹살린-2-, 3-, 4- 또는 5-일, 4-, 5-, 또는 6-프탈라지닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐,
- [0046] 또한 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-2-, 4- 또는 5-일, 티오펜-2- 또는 3-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤조옥사디아졸-5-일, 푸란-2- 또는 3-일, 2,3-디히드로벤조푸란-2-, 3-, 4- 또는 5-일을 의미하고,
- [0047] 이의 각각은 비치환되거나 카르보닐 산소, F, Cl, Br, 메틸, 에틸, 프로필, 페닐, 벤질,  $-\text{CH}_2-$ 시클로헥실, 히드록실, 메톡시, 에톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 니트로, 시아노, 카르복실, 메톡시카르보닐, 아미노카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐, 아세트아미노, 우레이도, 메틸-술포닐아미노, 포르밀, 아세틸, 아미노술포닐 및/또는 메틸술포닐로 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있다.
- [0048]  $\text{R}^1$  이  $\text{L}^1-\text{R}^4-\text{L}^2-\text{R}^5$  인 경우에 있어서, 분명하게는 잔여기  $\text{R}^4$  는 가교 관능기를 갖고, 이들이 가질 수 있는 임의의 추가 치환기에 독립적으로 연결기  $\text{L}^1$  및  $\text{L}^2$  에 의해 치환된다.
- [0049] 용어 "치환된" 은 바람직하게는 상기-언급된 치환기에 의한 치환과 관련되고, 다르게 나타내지 않는 한, 복수개의 상이한 정도의 치환이 가능하다.
- [0050] 상기 화합물의 모든 생리학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물, 염의 용매화물, 및 업체이성질체 (모든 비로의 이의 혼합물 포함) 가 또한 본 발명에 따른다.
- [0051] 화학식 (I) 의 화합물은 하나 이상의 키랄성의 중심을 가질 수 있다. 따라서 이는 다양한 거울상이성질체 형태로 발생될 수 있고, 라세미체 또는 광학적 활성 형태일 수 있다. 본 발명은 따라서 또한 상기 화합물의

광학적 활성 형태 (입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체에 관한 것이다.

[0052] 본 발명에 다른 화합물의 라세미체 또는 입체이성질체의 약학적 활성이 상이할 수 있기 때문에, 거울상이성질체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우에 있어서, 최종 생성물 또는 중간생성물도 당업자에게 공지되어 있거나 합성에서 이용되는 바와 같은 화학적 또는 물리적 방법에 의해 거울상이성질체 화합물로 분리될 수 있다.

[0053] 라세미체 아민의 경우에 있어서, 부분입체이성질체는 광학적 활성의 분리 제제와의 반응에 의해 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분리 제제의 예는 광학적 활성의 산, 예컨대 R 및 S 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 적합하게 N-보호된 아미노산 (예를 들어, N-벤조일프롤린 또는 N-벤젠술포닐프롤린), 또는 다양한 광학적 활성의 캠페술폰산이다. 또한 광학적 활성의 분리 제제 (예를 들어 디니트로벤조일페닐글리신, 셀룰로오스 트리아세테이트 또는 탄수화물의 다른 유도체 또는 실리카겔에 고정화된 키랄 유도체화 메타크릴레이트 중합체)를 사용하는 크로마토그래피 거울상이성질체 분리가 유리하다.

이러한 목적에 적합한 용리액은 예를 들어 수성 또는 알코올 용매 혼합물, 예를 들어 82:15:3 비의 헥산/이소프로판올/아세토니트릴이다.

[0054] 에스테르기 (예를 들어 아세틸 에스테르) 를 함유하는 라세미체의 분리를 위한 명확한 방법은 효소, 특히 에스테라아제의 사용이다.

화학식 (I) 의 화합물의 바람직한 군에 있어서, 변수 및 치환기는 하기의 의미를 가진다:

[0056] X 는 N 이고,

[0057] Y 는 NH 이고,

[0058]  $R^1$  은  $L^1 - R^4$  이고,

[0059]  $R^2$  는 LA, Hal, OH, O(LA), SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH(LA), NHCO(LA), NHSO<sub>2</sub>(LA), NHCONH(LA) 이고,

[0060]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌 (이에서 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기는 NH<sub>2</sub> 또는 NH(LA)로 일치환됨), N(LA)<sub>2</sub>, 또는 시클릭 A (이는 Hal 또는 LA로 일- 또는 이치환될 수 있음) 이고,

[0061]  $R^4$  는 0, 1 또는 2 개의 N, O 및/또는 S 원자 및 5 또는 6 개의 골격 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 호모- 또는 헤테로사이클 (이는 비치환되거나 서로 독립적으로, Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A 및/또는 SO<sub>2</sub>Hal로 일-, 이-, 또는 삼치환될 수 있음) 이고,

[0062] A 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 또는 시클릭 알킬 (이에서 1 또는 2 개의 CH<sub>2</sub> 기 0 또는 S 원자로 및/또는 -NH-, -CO-, -NHCOC-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 기로 대체될 수 있고, 1-3 개의 H 원자는 Hal로 대체될 수 있고, 1 내지 2 개의 CH<sub>3</sub> 기는 OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> 또는 CN으로 대체될 수 있음) 이고,

[0063] LA 는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 비분자 또는 분자된 선형 알킬이고,

[0064] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 이다.

[0065] 화학식 (I) 의 하부화학식 1 내지 19 의 화합물 (이에서 상세하게 지정되지 않은 잔여기는 상기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물, 또는 프로드러그의 바람직한 군에 대해 나타낸 의미를 가지고, 식 중,

[0066] 하위화학식 1에서

[0067]  $R^2$  는 LA 이고,

[0068] 하위화학식 2에서

[0069]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸

렌이고,

[0070] 하위화학식 3에서

[0071]  $R^4$ 는 비치환되거나 Hal로 일치환된 폐널이고,

[0072] 하위화학식 4에서

[0073]  $R^2$ 는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

[0074] 하위화학식 5에서

[0075]  $L^1$ 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

[0076] 하위화학식 6에서

[0077]  $L^1$ 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 아제티딘-1-일로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

[0078] 하위화학식 7에서

[0079]  $R^4$ 는 비치환된 폐널이고,

[0080] 하위화학식 8에서

[0081]  $R^4$ 는 F 또는 Cl로 메타 또는 파라 치환된 폐널이고,

[0082] 하위화학식 9에서

[0083]  $R^2$ 는 LA이고,

[0084]  $L^1$ 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

[0085] 하위화학식 10에서

[0086]  $R^2$ 는 LA이고,

[0087]  $R^4$ 는 비치환되거나 Hal로 일치환된 폐널이고,

[0088] 하위화학식 11에서

[0089]  $L^1$ 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

[0090]  $R^4$ 는 비치환되거나 Hal로 일치환된 폐널이고,

[0091] 하위화학식 12에서

[0092]  $R^2$ 는 LA이고,

[0093]  $L^1$ 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

[0094]  $R^4$ 는 비치환되거나 Hal로 일치환된 폐널이고,

[0095] 하위화학식 13에서

[0096]  $R^2$ 는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,

[0097]  $L^1$ 은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,

[0098]  $R^4$ 는 비치환되거나 Hal로 일치환된 폐널이고,

[0099] 하위화학식 14에서

- [0100]  $R^2$  는 LA 이고,
- [0101]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,
- [0102]  $R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이고,
- [0103] 하위화학식 15 에서
- [0104]  $R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0105]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,
- [0106]  $R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이고,
- [0107] 하위화학식 16 에서
- [0108]  $R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0109]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,
- [0110]  $R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이고,
- [0111] 하위화학식 17 에서
- [0112]  $R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0113]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 아제티딘-1-일로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,
- [0114]  $R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이고,
- [0115] 하위화학식 18 에서
- [0116]  $R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0117]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘으로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,
- [0118]  $R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 또는 파라 치환된 페닐이고,
- [0119] 하위화학식 19 에서
- [0120]  $R^2$  는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0121]  $L^1$  은 메틸 치환된 메틸렌의 메틸기가 메틸아미노 또는 아제티딘-1-일로 일치환된 메틸 치환된 메틸렌이고,
- [0122]  $R^4$  는 F 또는 Cl 로 메타 치환된 페닐이고,
- [0123] 잔류 잔여기는 상기 화학식 (I) 에 대해 나타낸 바와 같은 의미를 가진다.
- [0124] 본 발명의 화합물은 프로드러그 화합물의 형태일 수 있다. "프로드러그 화합물"은 생체내에서 생리학적 조건하에, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해 등에 의해 본 발명에 따른 생물학적 활성 화합물로 전환되는 유도체를 의미하며, 상기 각 반응은 효소에 의해 또는 효소의 관여없이 수행된다. 프로드러그의 예는, 본 발명의 화합물에서 아미노기가 아실화, 알킬화 또는 인산화된 화합물, 예를 들어 에이코사노일아미노, 알라닐아미노, 피발로일옥시메틸아미노, 또는 히드록실기가 아실화, 알킬화, 인산화 또는 봉선염으로 전환된 화합물, 예를 들어 아세틸옥시, 팔미토일옥시, 피발로일옥시, 숙시닐옥시, 푸마릴옥시, 알라닐옥시, 또는 카르복실기가 에스테르화 또는 아미드화된 화합물, 또는 술프히드릴기가 담체 분자와 디술파이드 가교를 형성한 화합물, 예를 들어 약물을 세포의 표적 및/또는 시토졸에 선택적으로 전달하는 팹티드이다. 이들 화합물은 본 발명의 화합물로부터 충분히 공지된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 프로드러그의 다른 예는, 본 발명의 화합물에서 카르복실레이트가 예를 들어 알킬-, 아릴-, 콜린-, 아미노, 아실옥시메틸에스테르, 리놀레노일-에스테르로 전환된 화합물

이다.

[0125] 또한, 본 발명의 화합물의 대사산물도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0126] 본 발명의 화합물 또는 이들의 프로드러그의 호변이성질현상, 예를 들어 케토-에놀 호변이성질현상이 발생할 수 있는 경우에는, 각각의 형태, 예를 들어 케토 또는 에놀 형태는 별개로 그리고 임의의 비율의 혼합물로서 함께 요구된다. 이것은 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체, 시스/트랜스 이성질체, 형태이성질체 등에도 동일하게 적용된다.

[0127] 원하는 경우, 이성질체는 당업계에 충분히 공지된 방법, 예를 들어 액체 크로마토그래피에 의해서 분리할 수 있다. 동일한 것이 예를 들어 키랄 정지상을 사용하여 거울상이성질체에 적용된다. 또한, 거울상이성질체는 이들을 부분입체이성질체로 전환시킴으로써, 즉 거울상이성질체적으로 순수한 보조 화합물과 결합시키고, 생성된 부분입체이성질체의 후속 분리 및 보조 잔여기의 분할에 의해 분리될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물의 임의의 거울상이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용하여 입체선택적 합성으로부터 수득할 수 있다.

[0128] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물의 형태일 수 있다.

용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기 염기 또는 산을 포함한 약학적으로 허용 가능한 비독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 기를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 이들의 상응하는 약학적으로 또는 독물학상으로 허용 가능한 염, 특히 이들의 약학적으로 이용 가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있으며, 예를 들어 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 또는 암모늄염으로서 본 발명에 따라서 사용할 수 있다. 이러한 염의 보다 명확한 예는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 또는 암모니아 또는 예를 들어 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산과 같은 유기 아민과의 염을 포함한다. 하나 이상의 염기성 기, 즉 양성자화될 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있으며, 이들의 무기 또는 유기 산과의 부가염 형태로 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 질산, 메탄솔폰산, p-톨루엔솔폰산, 나프탈렌디솔폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멘산, 푸마르산, 말레산, 말산, 술파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니콘틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당업자에게 공지된 기타의 산을 포함한다. 본 발명의 화합물이 분자내에 산성 기와 염기성 기를 동시에 함유하는 경우, 본 발명은 상술한 염 형태에 더하여, 분자내염 또는 베타인(쓰비터이온)을 또한 포함한다. 각각의 염은 당업자에게 공지된 통상의 방법, 예를 들어 이들을 유기 또는 무기산 또는 용매 또는 분산제의 염기와 접촉시킴으로써, 또는 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 얻어질 수 있다. 본 발명은 또한 낮은 생리학적 상용성으로 인해 약학적으로 사용하는데 직접적으로 적합하지 않으나 예를 들어 화학 반응 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 본 발명의 화합물의 모든 염을 포함한다.

[0129] "용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 많은 화합물은 결정질 고체 상태에서의 고정된 몰비의 용매 분자를 모아 용매화물을 형성하려는 경향을 가진다. 예를 들어, 용매가 물인 경우, 형성되는 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올인 경우, 형성되는 용매화물은 알코올레이트이며, 용매가 에테르인 경우, 형성되는 용매화물은 에테레이트이다. 용매화물의 구체예는 일- 또는 이수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트 또는 디에틸에테레이트를 포함한다.

[0130] 당업자는 많은 경우에 있어서, 약학적 활성 성분의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염이 약학 조성물에서 사용되고 있는 것을 인식하고, 이러한 용매화물을 수득하는 방법을 알고 있다.

[0131] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물, 또는 이의 프로드러그 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0132] "약학 조성물"은 담체, 및 임의의 2 개 이상의 성분의 조합, 복합 또는 응집으로부터 또는 1 개 이상의 성분의 해리로부터, 또는 1 개 이상의 성분의 반응 또는 상호작용의 다른 유형으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물로 구성되는 하나 이상의 활성 성분, 및 하나 이상의 불활성 성분을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하여 제조되는 임의의 조성물을 포함한다.

[0133] 본 발명의 약학 조성물은 또한 활성 성분으로서 하나 이상의 본 발명의 추가의 화합물, 또는 프로드러그 화합물

또는 다른 p70S6K 저해제와 같은 하나 이상의 다른 화합물을 포함할 수 있다.

[0134] 약학 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함), 눈 (점안), 폐 (비강 또는 구강 흡입), 또는 비강 투여에 적합한 조성물을 포함하나, 임의의 제시된 경우에서 가장 적합한 경로는 치료되는 질환의 특성 및 심각성 및 활성 성분의 특성에 좌우될 것이다. 이는 단위 복용 형태로 알맞게 존재할 수 있고, 약학 분야의 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0135] 한가지 구현예에 있어서, 상기 화합물 및 약학 조성물은 암, 예컨대 뇌, 폐, 결장, 유피피낭종, 편평상피, 방광, 위, 췌장, 유방, 머리, 목, 콩팥, 신장, 간, 난소, 전립선, 대장, 자궁, 직장, 식도, 고환, 부인, 갑상선 암, 흑색종, 혈액 종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 골수세포 백혈병, 신경교종, 카포시 육종, 또는 임의의 다른 유형의 고체 또는 액체 종양의 치료를 위한 것이다. 바람직하게는, 치료되는 암은 유방, 대장, 폐, 전립선 또는 췌장 암 또는 교모세포종으로부터 선택된다.

[0136] 본 발명은 또한 p70S6K 의 과다활동과 관련된 과다증식성 질환 및 포유동물에서의 p70S6K 캐스케이드에 의해 조절되는 질환 또는 비정상적 증식, 예컨대 암 및 염증에 의해 조정되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0137] 본 발명은 또한 치료적 유효양의 본 발명의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물 이들의, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 포유동물에서의 혈관형성 또는 혈관신생과 관련된 질환을 치료하기 위한 화합물 또는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0138] 한가지 구현예에 있어서, 상기 화합물 또는 약학 조성물은 종양 혈관형성, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환과 같은 만성 염증성 질환, 아데辱성동맥경화증, 건선, 습진 및 경피증과 같은 피부 질환, 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막병증 및 노인성 황반 변성으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0139] 본 발명은 또한 일정량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 프로드러그를 일정량의 다른 항암 치료제와 병용하여 포함하는, 포유동물에서의 비정상 세포 성장을 저해하기 위한 화합물 또는 약학 조성물에 관한 것이고, 이에서 화합물, 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 화학 요법제의 양은 함께 비정상적 세포 성장을 저해하는데 유효하다. 많은 항암 치료제가 본 기술분야에 공지되어 있다. 한가지 구현예에 있어서, 항암 치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 삽입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포아이소머라아제 저해제, 생물학적 반응 조절제, 항-호르몬, 혈관형성 저해제 및 항-안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 요법제이다. 다른 구현예에 있어서, 항암 치료제는 베바시주맙, CD40-특이 항체, chTNT-1/B, 데노수맙, 자놀리뮤맙, IGF1R-특이 항체, 린투주맙, 에드레콜로마브, WX G250, 리툭시맙, 티실리무맙, 트라스투주맙 및 세툭시맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체이다.

또 다른 구현예에 있어서, 항암 치료제는 다른 단백질 키나아제의 저해제, 예컨대 Akt, Ax1, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (또한 Flt-4로서 공지됨), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-ALK, c-Ab1, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 및 Erk 이다.

[0140] 본 발명은 또한 일정량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 프로드러그를 방사선 치료와 병용하여 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 비정상적 세포 성장을 저해하거나 과증식 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 상기 양의 화합물, 염, 용매화물, 또는 프로드러그는 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 저해하거나 과증식 장애를 치료하기에 유효한 방사선 치료와 조합된다.

방사선 치료를 투여하기 위한 기술은 본 기술분야에 공지된 것이고, 이러한 기술은 본원에 기재된 병용 요법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 비정상 세포를 사멸하고/하거나 이러한 세포의 성장을 저해하기 위한 방사선 치료에 보다 민감하게 할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0141] 따라서, 본 발명은 또한 포유동물에서의 비정상 세포를 일정양의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 프로드러그를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방사선과의 치료에 민감화시키는 방법에 관한 것이고, 이의 양은 비정상 세포를 방사선과의 치료에 대해 민감화시키는데 유효하다. 상기 방법에서의 화합물, 염, 또는 용매화물의 양은 본원에 기재된 이러한 화합물의 유효양을 확인하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다. 본 발명은 또한 일정량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 이의 프로드러그, 또는 이의 동위원소로 표지된 유도체, 및 항-혈관형성제, 신호 전달 저해제, 및 항증식제로부터 선택되는 일정량의 하나 이상의 기질을 포함하는, 포유동물에서의 비정상적 세포 성장을 억제하기 위한 방법에 관한 것이다.

- [0142] 실질적 사용에 있어서, 본 발명의 화합물은 종래의 약학적 혼합 기술에 따른 약학적 담체와의 관련 혼화물에서의 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구 (정맥내 포함)를 위해 바람직한 제조 형태에 좌우되어 매우 다양한 형태로 선택될 수 있다. 경구 복용 형태를 위한 조성물의 제조에 있어서, 임의의 통상적인 약학적 매질, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등을 이용할 수 있다. 경구 액체 제조의 경우에 있어서, 임의의 통상적인 약학적 매질, 예를 들어 혼탁액, 엘릭실제 및 용액; 또는 전분, 당, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 담체를 이용할 수 있다. 경구 고체 제형의 경우에 있어서, 조성물은 예를 들어 분말, 경질 또는 연질 캡슐 및 정제와 같은 형태를 취할 수 있고, 고체 경구 제형은 액체 제형에 비해 바람직하다.
- [0143] 이들의 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경우 복용 단위 형태를 대표하고, 이러한 경우 고체의 약학적 담체가 분명하게 이용된다. 바람직한 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 조성물 및 제형은 0.1 % 이상의 활성 화합물을 함유하여야 한다. 상기 조성물에서의 활성 화합물의 퍼센트는 물론 변화될 수 있고, 편의상 단위의 무게의 약 2 % 내지 약 60 % 일 수 있다. 이러한 치료에 유용한 조성물에서의 활성 화합물의 양은 유효 복용량을 얻을 수 있도록 하는 것이다. 활성 화합물은 또한 예를 들어 액체 방울 또는 분무로서 비강 내로 투여될 수 있다.
- [0144] 정제, 알약, 캡슐 등은 또한 겸 트라가칸스, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 봉해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다. 복용 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질에 부가하여 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.
- [0145] 다양한 다른 물질이 코팅으로서 또는 복용 단위의 물리적 형태를 변형하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어 정제는 셀락, 당 또는 이 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭실제는 활성 성분에 부가하여 감미제로서 수크로오스, 방부제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이러한 활성 화합물의 용액 또는 혼탁액은 적합하게는 히드록시-프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산물이 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중에서의 이의 혼합물에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 일상적인 조건 하에, 이러한 제형은 미생물의 성장을 방해하는 방부제를 함유한다.
- [0147] 주사가능한 용도에 적합한 약학적 형태는 무균 수성 용액 또는 분산액 및 무균 수성 용액 또는 분산액의 즉각적 제조를 위한 무균 분말을 포함한다. 모든 경우에 있어서, 상기 형태는 무균이어야 하고, 용이한 주사가능성이 존재하는 정도로 유체이어야 한다. 이는 제조 및 저장의 조건 하에서 안정적이어야 하고, 박테리아 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 적합한 이의 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0148] 투여의 임의의 적절한 경로는 포유동물, 특히 인간에게 본 발명의 화합물의 유효 복용량을 제공하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 눈, 폐, 비강 등이 이용될 수 있다. 복용 형태는 정제, 트로키, 분산액, 혼탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 경구로 투여된다.
- [0149] 이용되는 활성 성분의 유효 복용량은 이용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 질환 및 치료되는 질환의 심각성에 따라 변화될 수 있다. 이러한 복용량은 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.
- [0150] 암을 치료 및 예방하는 경우, 본 발명의 화합물이 필요로 되는 암, 염증 또는 다른 증식성 질환을 치료 및 예방하는 경우, 본 발명의 화합물이 바람직하게는 단일 일일 복용량으로서 주어지는 경우 동물 몸무게의 킬로그램 당 약 0.01 밀리그램 내지 약 100 밀리그램의 일일 복용량으로 투여되는 경우 일반적으로 만족스러운 결과를 얻는다. 대부분 대형 포유동물에 대해, 총 일일 복용량은 약 0.1 밀리그램 내지 약 1000 밀리그램, 바람직하게는 약 0.2 밀리그램 내지 50 밀리그램이다. 70 kg 성인의 경우, 총 일일 복용량은 약 0.2 밀리그램 내지 약 200 밀리그램일 것이다. 이러한 복용 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절될 수 있다.
- [0151] 본 발명은 또한 하기의 별개의 팩으로 이루어지는 세트 (키트)에 관한 것이다.
- [0152] a) 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그, 및

[0153] b) 유효량의 추가의 의약 활성 성분.

[0154] 세트는 적절한 용기, 예컨대 박스, 각각의 병, 백 또는 앰플을 포함한다. 세트는 예를 들어 유효량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용 가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (이는 모든 비율의 이들의 혼합물을 포함함) 를 함유하는 별개의 앰플, 및 용해 또는 동결건조 형태에서의 유효량의 추가의 의약 활성 성분을 포함한다.

#### 실험 부분

[0156] 본원에서 등장할 수 있는 몇 가지 약어는 다음과 같다:

#### 약어

명칭	
ACN	아세토니트릴
ATP	아데노신 트리포스페이트
b	넓은 피크
d	이중선
DMSO	디메틸су 폭시드
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DTT	디티오트레이톨
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
equiv.	당량
Et	에틸
h	시간
HEPES	4-(2-히드록시에틸)-1-파페라진에탄술폰산
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LC/MS	질량 분석기에 연결된 액체 크로마토그래피
m	다중선
M	분자 이온
m/z	질량 대 전하 비
Me	메틸
min	분
MS	질량 분석기
N	노르말 (농도의 단위)
NMO	4-메틸모르폴린 N-옥사이드

[0158]

NMR	핵자기공명
PG	보호기
psi	평방 인치당 파운드
q	사중선
Rf	체류 인자
RT	실온
Rt.	체류 시간
s	단일선
Tert	3 차
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THAB	테트라헥실암모늄 브로마이드
THF	테트라히드로푸란
UV	자외선
VIS	가시선

[0159]

[0160] 본 발명의 화합물은 적절한 물질을 사용하는 하기 도식 및 실시예의 절차에 따라 제조될 수 있고, 이는 하기 특정 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0161] 또한, 본 기술분야의 통상의 기술과 결합하여 본원에 기재된 절차를 활용함으로써 청구되는 추가적인 본 발명의 화합물이 용이하게 제조될 수 있다. 그러나 실시예에서 예시된 화합물만이 본 발명으로서 고려되는 종류를 형성하는 것으로 해석되지 않는다. 실시예는 또한 본 발명의 화합물의 제조를 위해 상세설명을 예시한다. 당업자는 하기 제조 절차의 조건 및 공정의 공지된 변수를 상기 화합물을 제조하기 위해 사용할 수 있을 것으로 용이하게 이해할 것이다.

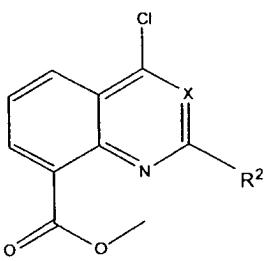
[0162] 본 발명의 화합물은 상기에서 기재된 것과 같이 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 분리된다. 분리되는 염에 해당하는 아민-무함유 염기는 수성 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 적합한 염기를 사용하는 중화, 유기 용매로 유리된 아민-무함유 염기의 추출, 이후의 증발에 의해 발생될 수 있다. 이러한 방법으로 분리된 아민-무함유 염기는 또한 유기 용매에서의 용해, 이후 적절한 산의 첨가 및 이후 증발, 침전 또는 결정화에 의해 다른 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있다.

[0163] 본 발명은 이에 제한되지 않으나 하기 도식 및 실시예에서 기재된 특정 구현예에 대한 참조에 의해 예시되리 것이다. 도식에서 다르게 나타내지 않는 경우, 변수는 상기 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0164] 다르게 특정하지 않는 한, 모든 출발 물질은 판매자로부터 얻어지고 추가 정제 없이 사용된다. 다르게 특정하지 않는 한, 모든 온도는 °C로 표현되고, 모든 반응은 실온에서 수행된다. 화합물은 실리카 크로마토그래피 또는 분취용 HPLC로 정제된다.

[0165] 본 발명은 하기 기재된 도식 및 작업 실시예에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 하부화학식 1 - 19의 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0166] 특히, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 (식 중, X 가 N이고, Y 가 NH 임)을 제조하기 위한 방법에 관한 것이고, 모든 다른 치환기는 제 1 항에서의 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 화학식 (IV)의 카르복실산 에스테르는



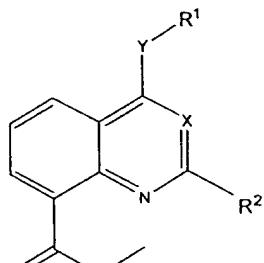
[0167] (IV) ,

[0168] 하기 화학식 (III) 의 화합물과 반응하며,

[0169] H-Y-R<sup>1</sup>

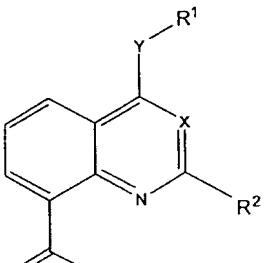
[0170] (III),

[0171] 하기 화학식 (II) 의 화합물을 산출하고,



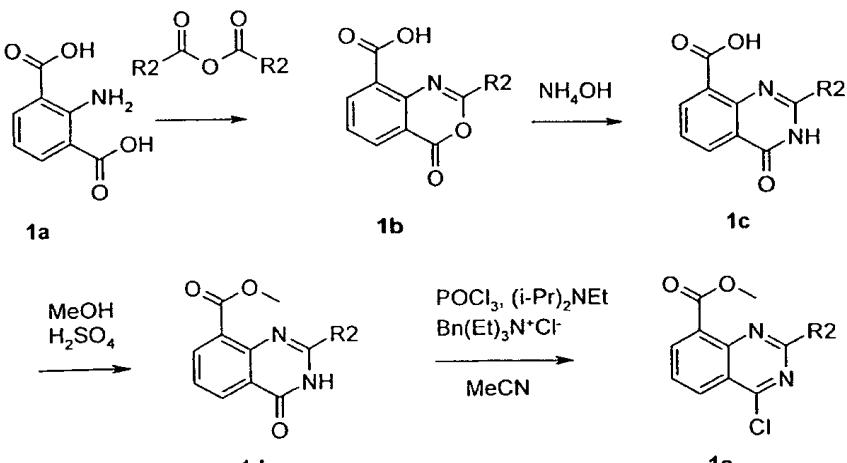
[0172] (II),

[0173] 이는 최종적으로 화학식 (I) 의 카르복실 아미드로 전환된다



[0174] (I).

[0175] 일반 합성 과정

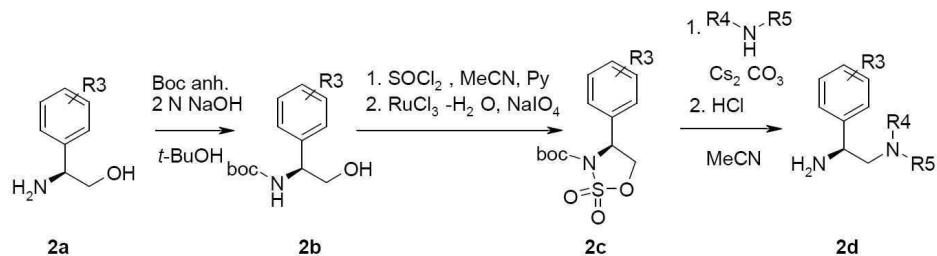


[0176]

도식 1

[0177] 카르복실 무수물과 함께 치환된 2-아미노이소프탈산을 185 °C 에서 4 시간 동안 환류시키고, 농축된 수산화암모늄으로의 처리시 카르복실산 1b 를 제공하여 옥소-퀴놀린 카르복실산 1c 를 얻었다. 환류 조건 하에서의 매

탄올 및 황산을 사용한 에스테르화로 메틸 에스테르 **1d** 를 얻었고, 이는 상전이 촉매의 존재 하에 옥시염화인 및 휴니그 염기를 사용한 처리시 4-클로로-퀴나졸린 카르복실산 메틸 에스테르 **1e** 로 전환되었다.

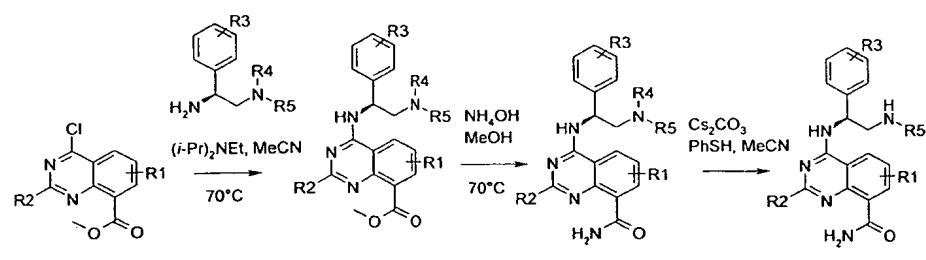


[0179]

도식 2

[0180]

아미노-알코올 **2a** 를 2N 수산화나트륨의 존재 하에서의 디-tert부틸 디카르보네이트 및 용매로서 t-부탄올로 처리하여 Boc-보호 아미노 알코올 **2b** 를 얻었다. 티오닐 클로라이드를 사용한 술폭시드 중간체로의 고리화는 루테늄 촉매의 존재 하에 과요오드산 나트륨을 사용한 산화에 후속되어 시클릭 중간체 **2c** 를 제공하였다. 2차 아민을 사용한 **2c** 의 친핵성 공격 및 현장에서의 염산/메탄올을 사용한 Boc 탈보호로 원하는 아민 **2d** 를 얻었다.



[0182]

도식 3

[0183]

4-클로로 퀴나졸린 유도체 **3a** 를 휴니그 염기의 존재 하에 1차 아민 **2d** 와 반응시켜 4-아미노 퀴나졸린 중간체 **3b** 를 얻었다. 7N 암모니아/메탄올 용액을 사용한 에스테르기의 가암모니아분해로 카르복스아미드 **3c** 를 얻었다. R4 가 보호 노실기인 경우, 티오페놀의 존재 하에서의 탄산세슘을 사용한 탈보호로 **3d** 를 얻었다.

[0184]

**분석 방법론**

[0185]

분석적 LC/MS 를 하기 3 개의 방법을 사용하여 수행하였다.

[0186]

방법 A: Discovery C<sup>18</sup>, 5 μm, 3 x 30 mm 컬럼을 400 μl/분의 유속, 샘플 루프 5 μl, 이동상에서 사용 사용하였다: (A) 0.1 % 포름산과 함께 물, 이동상, (B) 0.1 % 포름산과 함께 메탄올; 체류 시간은 수분으로 주어진다.

방법 상세: (I) UV/VIS diode array detector G1315B (Agilent) 를 가진 Quaternary Pump G1311A (Agilent) 및 3.2 분 선형 그레이디언트에서 15-95% (B) 의 그레이디언트로 254 및 280 nm 에서의 UV-검출을 갖는 ESI + modus 에서의 Finnigan LCQ Duo MS detector 에서의 실시 (II) 95 % (B) 에서의 1.4 분 동안 유지 (III) 0.1 분 선형 그레이디언트에서 95-15 % (B) 로부터의 감소 (IV) 15 % (B) 에서 2.3 분 동안 유지.

[0187]

방법 B: Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3.5 μm, 4.6 x 75 mm 컬럼, 1 mL/분의 유속, 샘플 루프 10 μl, 이동상 (A) 은 0.05 % TFA 를 가진 물이고, 이동상 (B) 는 0.05 % TFA 를 가진 ACN 이고; 체류 시간은 수분으로 주어진다.

방법 상세: UV/Vis diode array detector G1315B (Agilent) 를 가진 Binary Pump G1312A (Agilent) 및 10 분 선형 그레이디언트에서 20-85 % (B) 의 그레이디언트로 254 및 280 nm 에서의 UV-검출을 갖는 ESI + modus 에서의 Agilent G1956B (SL) MS detector 에서의 실시 (II) 85 % 에서 1 분 동안 유지 (III) 0.2 분 선형 그레이디언트에서 20-85 % (B) 로부터의 감소 (IV) 20 % (B) 에서 3.8 분 동안 유지.

[0188]

방법 C: 그레이디언트: 4.2 분/흐름: 2 mL/분 99:01 - 0:100 물 + 0.1%(부피) TFA; 아세토니트릴 + 0.1%(부피) TFA; 0.0 내지 0.2 분: 99:01; 0.2 내지 3.8 분: 99:01 → 0:100; 3.8 내지 4.2 분: 0:100; 컬럼: Chromolith Performance RP18e; 100 mm 길이, 3 mm 직경; 파장: 220nm.

[0189]

**분석 키랄 HPLC**

[0191] 분석 키랄 HPLC 를 Agilent 1100 Series system 에서 ChiralPak AD-H 컬럼 (250 X 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd. 사제) 를 사용하여 수행하였다. 상기 방법은 25 °C 에서 15 분 동안 100 % 메탄올의 1 mL/분의 유속 및 254 및 280 nm 에서의 UV-검출로 5.0  $\mu$ L 주입 부피를 사용하였다.

#### [0192] 분취용 HPLC

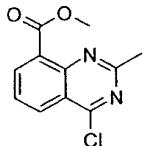
[0193] 분취 HPLC 를 Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD <sup>TM</sup> 10  $\mu$ M (30 X 250 mm) 컬럼 또는 Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD <sup>TM</sup> 10  $\mu$ M (30 X 250 mm) 컬럼을 사용하여 수행하였다. 컬럼을 샘플 루프 (10 mL) 및 ISCO UA-6 UV/Vis detector 가 장착된 Waters Prep LC 4000 System 에서 60 mL/분의 유속에서 사용하였다. 이동상을 (A) 물 및 (B) HPLC-등급 아세토니트릴을 함유하는 2 개의 용매 저장소로부터 끌어내었다. 통상적인 분취 수행은 선형 그레이디언트 (예를 들어 60 분에 걸친 0-60 % 용매 B) 를 사용하였다.

#### [0194] 실시예

[0195] 하기에서의 작업 실시예는 본 발명의 특정 구현예를 예시하기 위한 것으로 의도되고, 임의의 방법으로 상세한 설명 또는 청구항의 범위를 제한하기 위한 것으로 의도되지 않는다.

#### [0196] 화학적 합성

[0197] 본 부분에서, 실험 상세는 화학식 (I) 에 따른 다수의 실시예 화합물 및 이에 따른 합성 중간체를 제공한다.



[0198]

#### [0199] 메틸 4-클로로-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트 (1)

#### [0200] 2-메틸-4-옥소-4H-3,1-벤족사진-8-카르복실산

[0201] 2-아미노이소프탈산 (50.0 g; 276.0 mmol) 과 Ac<sub>2</sub>O (250.0 mL; 5.00 V) 를 혼합하고, 140 °C 로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 회전식 증발기로 고진공하에서 증류시켰다. 잔존하는 AcOH 를 툴루엔을 이용하여 공비 증류로 제거하였다. 잔류물을 에틸 에테르로 슬러리화시키고, 여과하고, 고체를 진공하에서 건조시켜 원하는 중간체 (50.3 g, 89 % 수율) 를 산출하였다.

#### [0202] 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-8-카르복실산

[0203] 2-메틸-4-옥소-4H-3,1-벤족사진-8-카르복실산 (51.5 g; 251.26 mmol) 을 NH<sub>4</sub>OH (360.0 mL; 6.98 V; 28 % 용액) 에 용해시켰다. 암모늄 아세테이트 (77.5 g; 1,005 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C 에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH (40 mL) 로 회색시킨 후, 압력 용기내에서 72 시간 동안 80 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 회전식 증발기로 농축시킨 후, 빙냉시키고, 여과하였다. 고체를 진공하에서 건조시켜 원하는 생성물 (33.5 g, 65% 수율) 을 산출하였다.

#### [0204] 메틸 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-8-카르복실레이트

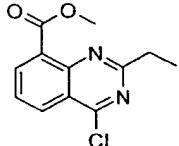
[0205] 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-8-카르복실산 (28.2 g; 138.11 mmol) 을 무수 MeOH (1000 mL) 에 용해시켰다. 이 반응 혼합물에 황산 (29.4 mL; 552.44 mmol) 을 아르곤하에서 적하하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 농축시켰다. 고체를 여과하고, 진공하에서 건조시켜 원하는 중간체를 술페이트염으로서 산출하였다.

[0206] 이 술페이트염 (40.6 g, 128.36 mmol) 을 H<sub>2</sub>O (100 mL) 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.87 g, 64.18 mmol) 로 처리하였다. 용해시, 열은-백색의 침전물을 형성하였다. 추가 H<sub>2</sub>O (100 mL) 를 첨가하고 pH 를 6 내지 7 로 조절하였다. 열은-백색 고체를 여과하고, H<sub>2</sub>O (150 mL) 로 세척하고, 진공 하에 건조하여 원하는 중간체 (17.90 g, 64 % 수율) 를 산출하였다. 수상을 EtOAc (250 mL) 로 추출하여 다른 1.10 g (4 % 수율) 을 산출하였다.

#### [0207] 메틸 4-클로로-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트

[0208] 메틸 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-8-카르복실레이트 (2.00 g; 9.17 mmol; 1.00 eq.) 및 벤질트리에틸

암모늄 클로라이드 (4.18 g, 18.33 mmol) 의 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) 혼탁액을 DIEA (1.75 mL, 10.1 mmol) 로 처리하고,  $\text{POCl}_3$  (7.3 mL, 80.2 mmol) 를 플라스크에 천천히 첨가하면서 교반하였다. 내용물을 90 °C 에서 30 분 동안 가온하고, ~50 °C 로 냉각시키고, 아세톤/드라이아이스 배스 (플라스크에 형성된 얼음) 에서 냉각된 2N  $\text{NaOH}$  (80 mL, 160 mmol) 및 물 (80 mL) 로 천천히 부었다. 침전된 옅은-적색 고체를 여과하고, 0% 수성  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 mL) 로 세척하고, 진공하에서 교반하여 1 (1.35 g; 62 % 수율) 을 얻었다. LC-MS [236.8 (M+1)]

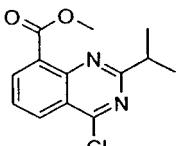


[0209]

메틸 4-클로로-2-에틸퀴나졸린-8-카르복실레이트 (2)

[0211]

상기 화합물을 프로피온산 무수물을 사용하여 실시예 1 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [251.0(M+1)]



[0212]

메틸 4-클로로-2-이소프로필퀴나졸린-8-카르복실레이트 (3)

[0214]

상기 화합물을 이소부티르산 무수물을 사용하여 실시예 1 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [265.0(M+1)]

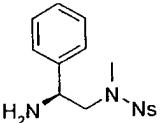


[0215]

4-클로로-2-트리플루오로메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 메틸 에스테르 (4)

[0217]

상기 화합물을 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하여 실시예 1 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [291.0(M+1)]



[0218]

$\text{N}-[(2S)-2-\text{아미노}-2-\text{페닐에틸}]-\text{N}-\text{메틸}-4-\text{니트로벤젠술폰아미드} (5)$

[0220]

*tert*-부틸 [(1S)-페닐]-2-히드록시에틸]카르바메이트

[0221]

S-아미노 알코올 (1 g), 디-*tert*-부틸 디카보네이트 및  $\text{NaOH}$  를  $\text{tBuOH}$  에 혼탁시키고, 70 °C 에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 °C 로 냉각시키고,  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수득된 백색 침전물을 여과하고,  $\text{H}_2\text{O}$  로 세정하고, 진공하에서 건조시켜 원하는 중간체를 산출하였다.

[0222]

*tert*-부틸 [(1S)-페닐]-2-히드록시에틸]카르바메이트

[0223]

$\text{N}_2$  atm 하에서의  $\text{MeCN}$  (12.0 mL) 중의  $\text{SOCl}_2$  의 용액을 -40 °C 로 냉각시켰다.  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12.0 mL) 중의 *tert*-부틸 [(1S)-페닐]-2-히드록시에틸]카르바메이트의 용액을 주사기를 통해 서서히 적가하였다. 피리딘을 적가하고, 드라이아이스/ $\text{MeCN}$  배스를 제거하기 전 30 분 동안 반응물을 교반하였다.

[0224] 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, 실리카 플러그로 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 진공하에서 교반하였다. 수득된 중간체, 트리클로로-루테늄 수화물 (0.08 g; 0.35 mmol), 및 나트륨 메타파요오드산염 (0.21 mL; 4.16 mmol) 을 CH<sub>3</sub>CN (3 mL) 및 H<sub>2</sub>O (3 mL) 에 용해시키고, 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 H<sub>2</sub>O 로 희석시키고, EtOAc (3x) 로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 헥산 중 0 내지 30% EtOAc 의 그래디언트로 용리된 바이오타지를 통해 정제하여 원하는 중간체 (600 mg, 45 % 전체 수율) 를 얻었다.

[0225] tert-부틸 ((1S)-2-{메틸[(4-니트로페닐)솔포닐]아미노}-1-페닐에틸)카르바메이트

[0226] tert-부틸 (4S)-4-페닐-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드 (1 g; 3.34 mmol), N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (722 mg; 3.34 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.40 mL; 5.01 mmol) 을 CH<sub>3</sub>CN (25 mL) 에 용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, H<sub>2</sub>O (50 mL) 로 세정하고, 진공하에서 건조시켜 원하는 중간체 (1.12 g; 77%) 를 산출하였다.

[0227] N-[(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드

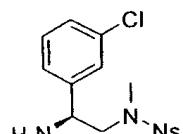
[0228] 4 M HCl/디옥산 (6 mL) 을 tert-부틸 ((1S)-2-{메틸[(4-니트로페닐)솔포닐]아미노}-1-페닐에틸)카르바메이트 (1.05 g; 2.41 mmol) 에 첨가하고, 50 °C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켜 5 (763 mg; 85% 수율) 를 백색 고체 (HCl 염) 로서 산출하였다. LC-MS [336 (M+1)]



[0229]

[0230] N-[(2S)-2-아미노-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (6)

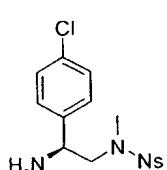
[0231] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [384 (M+1)]



[0232]

[0233] N-[(2S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 (7)

[0234] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [407 (M+1)]



[0235]

[0236] N-[(2S)-2-아미노-2-(4-클로로페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 (8)

[0237] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [370 (M+1)]



[0238]

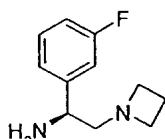
[0239] N-[(2S)-2-아미노-2-(4-플루오로페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (9)

[0240] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [354 (M+1)]



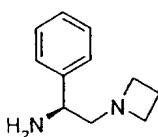
[0241] N-[(2S)-2-아미노-2-(3-플루오로페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (10)

[0243] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [354 (M+1)]



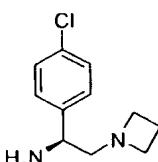
[0244] (1S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-플루오로페닐)에탄아민 (11)

[0246] 상기 화합물을 아제티딘 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [195 (M+1)]



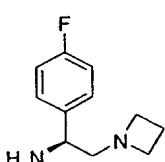
[0247] (S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-플루오로페닐)에탄아민 (12)

[0249] 상기 화합물을 아제티딘 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [177 (M+1)]



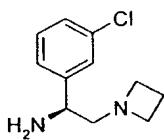
[0250] (S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로페닐)-에틸아민 (13)

[0252] 상기 화합물을 아제티딘 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [211 (M+1)]



[0253] (1S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-플루오로페닐)에탄아민 (14)

[0255] 상기 화합물을 아제티딘 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [195 (M+1)]

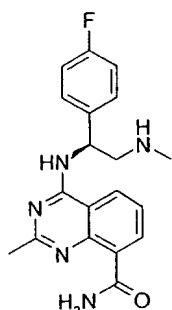


[0256]

(S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-클로로-페닐)-에틸아민 (15)

상기 화합물을 아제티딘 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하는 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [211 (M+1)]

## 화학식 (I)에 따른 실시예 화합물



[0260]

4-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (16)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.8

메틸 4-[((1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-{메틸[(4-니트로페닐)솔포닐]아미노}에틸)-아미노]-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트

1 (100 mg; 0.42 mmol), 9 (123 mg; 0.32 mmol) 및 DIEA (0.23 mL) 를 CH<sub>3</sub>CN (4 mL) 에 용해시키고, 70 °C 에서 72 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 원하는 미정제 중간체를 산출하였다.

4-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-{메틸[(4-니트로페닐)술포닐]아미노}에틸]아미노]-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스  
아미드

[0266]

미정제 메틸 4-[((1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-{메틸[(4-니트로페닐)술포닐]-아미노}에틸)아미노]-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트 (177 mg; 0.32 mmol) 를 메탄올성 암모니아 (10 ml, 7M) 로 처리하고, 70 °C 에서 하룻밤 교반하였다.

[0267]

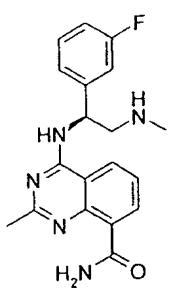
반응 혼합물을 농축시켜 원하는 미정제 중간체를 산출하였다. (M + H) 539.1

[0268]

4-{{(1S)-1-(4-풀론이로페닐)-2-(메틸아미노)에틸아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드

[0269]

미정제 4-[((1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-{메틸[(4-나트로페닐)술포닐]아미노}에틸)-아미노]-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (161 mg; 0.30 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (488 mg; 1.50 mmol) 을  $\text{CH}_3\text{CN}$  (7 ml) 에 혼탁시키고, 실온에서 10 분간 교반하였다. 벤젠틱을 (0.12 ml; 1.20 mmol) 을 주사기로 첨가하고, 용액을 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고,  $\text{DMSO}$  (3 ml) 에 용해시키고, 역상 크로마토그래피 (Yamazen, basic buffer) 로 정제하여 9 16? (46 mg; 43 % 수율) 를 자유 염기로서 산출하였다. LC-MS [354 (M+1)]

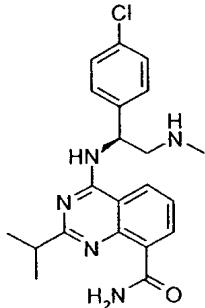


[0270]

[0271] 4-{[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (17)

[0272] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 139

[0273] 상기 화합물을 1 및 10 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [354.2 (M+1)]

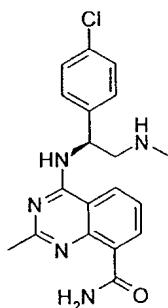


[0274]

[0275] 4-{[(1S)-1-(4-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-이소프로필퀴나졸린-8-카르복스아미드 (18)

[0276] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 23

[0277] 상기 화합물을 3 및 8 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [398.2 (M+1)]

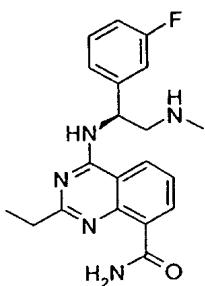


[0278]

[0279] 4-{[(1S)-1-(4-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (19)

[0280] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.83

[0281] 상기 화합물을 1 및 8 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [370.2 (M+1)]

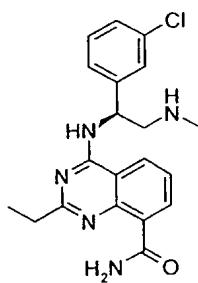


[0282]

[0283] 2-에틸-4-{[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드 (20)

[0284] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.97

[0285] 상기 화합물을 2 및 10 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [368.2 (M+1)]



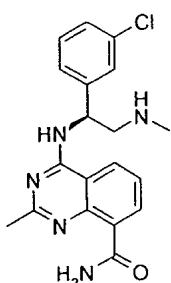
[0286]

4-{[(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-에틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (21)

[0288]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.87

[0289] 상기 화합물을 2 및 7 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [384.2 (M+1)]



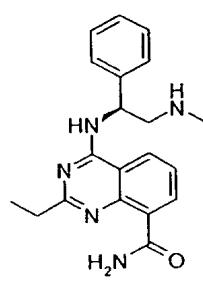
[0290]

4-{[(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (22)

[0292]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0.98

[0293] 상기 화합물을 1 및 7 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [370.1 (M+1)]



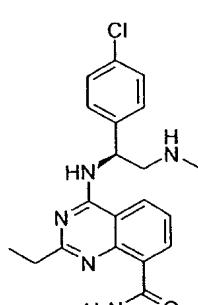
[0294]

2-에틸-4-{[(1S)-2-(메틸아미노)-1-페닐에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드 (23)

[0296]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 11

[0297] 상기 화합물을 2 및 5 를 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [350.2 (M+1)]

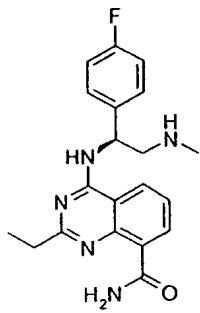


[0298]

4-{[(1S)-1-(4-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-에틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (24)

[0300] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.4

[0301] 상기 화합물을 2 및 8 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [384.2 (M+1)]



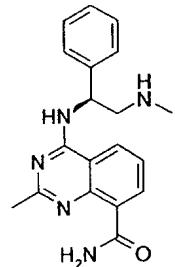
[0302]

2-에틸-4-{[(1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드 (25)

[0304]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 10

[0305] 상기 화합물을 2 및 9 를 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [368.2 (M+1)]



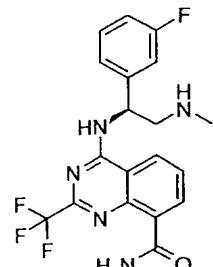
[0306]

2-메틸-4-{[(1S)-2-(메틸아미노)-1-페닐에틸]아미노}퀴나졸린-8-카르복스아미드 (26)

[0308]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 6.46

[0309] 상기 화합물을 1 및 5 를 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [336 (M+1)]



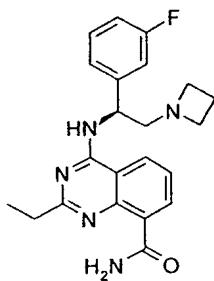
[0310]

4-{[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-(트리플루오로메틸)-퀴나졸린-8-카르복스아미드 (27)

[0312]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4.3

[0313] 상기 화합물을 4 및 10 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [408 (M+1)]



[0314]

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(3-플루오로페닐)-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (28)

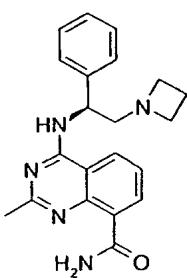
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 18.5

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(3-플루오로페닐)-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 메틸 에스테르

2 (100 mg; 0.40 mmol), 11 (69 mg; 0.36 mmol; 0.90 eq.) 및 TEA (0.28 mL; 1.99 mmol) 를 CH<sub>3</sub>CN (6 mL) 에 용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 원하는 중간체를 산출하였다. LC-MS [409 (M+1)].

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(3-플루오로페닐)-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드

메틸 4-{{[(1S)-2-아제티딘-1-일-1-(3-플루오로페닐)에틸]아미노}-2-에틸퀴나졸린-8-카르복실레이트 (70.00 mg; 0.17 mmol) 를 메탄올성 암모니아 (0.98 mL; 7.00 M; 6.85 mmol) 에 혼탁시키고, 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피 (MeOH:EtOAc = 1:9) 로 정제하여 28 (15 mg) 을 산출하였다. LC-MS [394 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.91 (2H), 2.50 (2H), 2.74 (3H), 3.00 (1H), 3.13 (2H), 5.50 (1H), 7.22 (1H), 7.30 (2H), 7.44 (2H), 7.54 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.69 (1H).



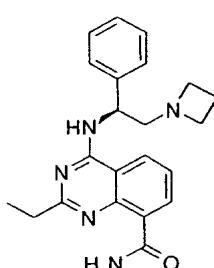
[0321]

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-페닐-프로필]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (29)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5.84

상기 화합물을 1 및 12 를 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [362 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.90 (2H), 2.47 (5H), 2.74 (1H), 2.97 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.22 (1H), 7.30 (4H), 7.44 (2H), 7.54 (1H), 7.78 (1H), 8.55 (3H), 10.69 (1H).



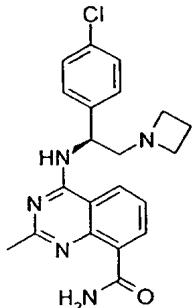
[0325]

[0326] 4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-페닐-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (30)

[0327] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 33.6

[0328] 상기 화합물을 2 및 12 를 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LCMS [376 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.91 (2H), 2.50 (2H), 2.74 (3H), 3.00 (1H), 3.13 (2H), 5.50 (1H), 7.22 (1H), 7.30 (3H), 7.44 (2H), 7.54 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.69 (1H).



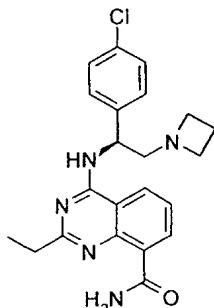
[0329]

[0330] 4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(4-클로로페닐)-프로필]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (31)

[0331] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2.6

[0332] 상기 화합물을 1 및 13 을 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [397 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.90 (2H), 2.46 (3H), 2.50 (2H), 2.74 (1H), 2.97 (1H), 3.16 (2H), 5.45 (1H), 7.47 (2H), 7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).



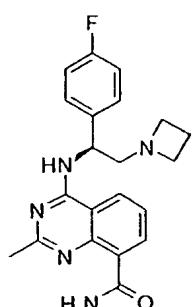
[0333]

[0334] 4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(4-클로로페닐)-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (32)

[0335] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5.5

[0336] 상기 화합물을 2 및 13 을 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LCMS [411 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.91 (2H), 2.5 (1H), 2.73 (3H), 2.98 (1H), 3.13 (3H), 5.43 (1H), 7.37 (3H), 7.47 (2H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.66 (1H).

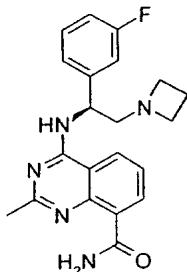


[0337]

[0338] 4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(4-플루오로페닐)-프로필]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (33)

[0339] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 44

[0340] 상기 화합물을 1 및 14 을 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LCMS [380 (M+1)].  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.90 (2H), 2.47 (5H), 2.7461 (1H), 2.97 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.47 (2H),  
7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).

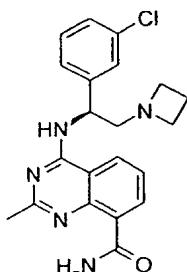


[0341]

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(3-플루오로페닐)-프로필]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (34)

[0343] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 7

[0344] 상기 화합물을 1 및 11 을 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [380 (M+1)].  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.4821 (5H), 2.75 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.47 (2H),  
7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).

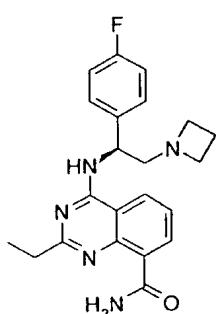


[0345]

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(3-클로로페닐)-프로필]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (35)

[0347] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.3

[0348] 상기 화합물을 1 및 15 를 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [396 (M+1)].  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.48 (5H), 2.74 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.47 (2H),  
7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).



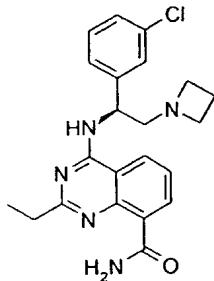
[0349]

4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(4-플루오로페닐)-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (36)

[0351] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 30

[0352] 상기 화합물을 2 및 14 를 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [394 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.99 (2H), 2.50 (1H), 2.73 (3H), 2.98 (1H), 3.13 (3H), 5.43 (1H), 7.37 (3H), 7.47 (2H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.66 (1H).



[0353]

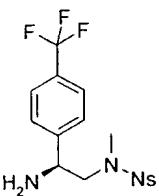
4-[(S)-3-아제티딘-1-일-2-(3-클로로페닐)-프로필]-2-에틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (37)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1.7

상기 화합물을 2 및 15 를 사용하여 실시예 28 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [410 (M+1)].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.23 (3H), 1.94 (2H), 2.50 (1H), 2.75 (3H), 2.98 (1H), 3.20 (3H), 5.43 (1H), 7.35 (3H), 7.44 (2H), 7.78 (1H), 8.53 (3H), 10.64 (1H).

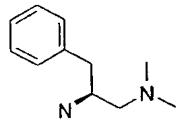
#### 합성 중간체



[0358]

N-[(2S)-2-아미노-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (38)

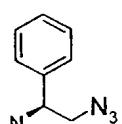
상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [404 (M+1)]



[0361]

(S)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-디메틸-3-페닐프로판-1,2-디아민 (39)

상기 화합물을 디메틸아민 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [179 (M+1)]



[0364]

(S)-2-아지도-1-페닐-에틸아민 (40)

DCM (5 mL) 중 0 °C에서의 tert-부틸 [(1S)-페닐]-2-히드록시에틸]카르바메이트 (237 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) 및 TEA (278 μL; 2.0 mmol; 2.0 eq.)의 용액에, 4-메틸벤zen술포닐 클로라이드 (210 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.)를 부분적으로 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세정하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다.

미정제물을 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트를 가진 바이오타지로 정제하여 (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-페닐에틸 4-메틸벤zen술포네이트를 백색 고체로서 93 % 수율로 산출하였다.

[0367] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-페닐에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (350 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq.) 및 나트륨 아지드 (117 mg, 1.8 mmol, 2.0 eq.) 의 혼합물을 65 °C에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 분리하여 염수로 세정하고, 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 [(1S)-2-아지도-1-페닐에틸]카르바메이트를 90 % 수율로 산출하였다.

[0368] THF (2 mL) 중 tert-부틸 [(1S)-2-아지도-1-페닐에틸]카르바메이트 (210 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq.)의 용액에, 디옥산 (2.0 mL, 8.0 mmol, 10.0 eq.) 중의 4.0M 염화수소를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석시켰다. 침전물을 여과시키고 에테르로 세척하여 (S)-2-아지도-1-페닐-에틸아민 **40** 을 백색 고체로서 85 % 수율로 산출하였다. LC-MS [163 (M+1)]



[0369]

(S)-N-(2-아미노-2-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (41)

[0371]

상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [454 (M+1)]



[0372]

(S)-N-(2-아미노-2-(2,4-디플루오로페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (42)

[0374]

상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [372 (M+1)]

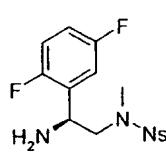


[0375]

(S)-N-(2-아미노-2-(2,6-디플루오로페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (43)

[0377]

상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [372 (M+1)]



[0378]

(S)-N-(2-아미노-2-(2,5-디플루오로페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 (44)

[0380]

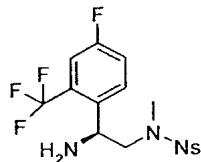
상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [372 (M+1)]



[0381]

[0382] (S)-N-(2-아미노-2-(2,4,5-트리플루오로페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠- 술폰아미드 (45)

[0383] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen sulfonamide 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [390 (M+1)]



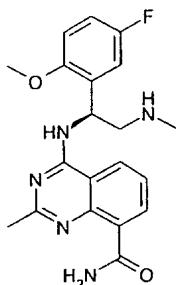
[0384]

[0385] (S)-1-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐)-N\*2\*,N\*2\*-디메틸-에탄-1,2-디아민 (46)

[0386] 상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤zen sulfonamide 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [422 (M+1)]

[0387]

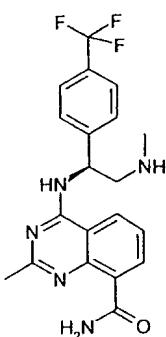
화학식 (I)에 따른 실시예 화합물



[0388]

[0389] 4-[(S)-1-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-2-메틸아미노-에틸아미노]-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (47)[0390] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 12

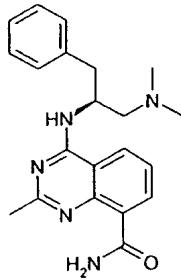
[0391] 상기 화합물을 1 및 6 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [384 (M+1)].



[0392]

[0393] 2-메틸-4-[(S)-2-메틸아미노-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (48)[0394] IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

[0395] 상기 화합물을 1 및 38 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [404 (M+1)].



[0396]

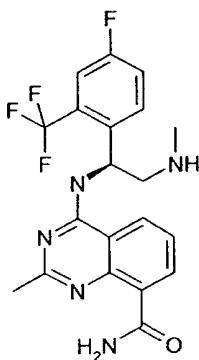
[0397] 4-((S)-1-벤질-2-디메틸아미노-에틸아미노)-2-메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (49)

[0398]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 452

[0399]

상기 화합물을 1 및 39 를 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [364 (M+1)].



[0400]

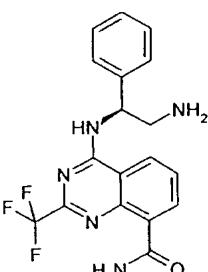
[0401] 4-[(1S)-1-[4-(플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]아미노-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (50)

[0402]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 260

[0403]

상기 화합물을 1 및 46 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [422 (M+1)].



[0404]

[0405] 4-((S)-2-아미노-1-페닐-에틸아미노)-2-트리플루오로메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 (51)

[0406]

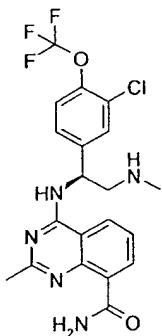
IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 8

[0407]

테트라하이드로푸란 (8.0 mL) 중 클로라이드 4 (175 mg, 0.60 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.53 mL, 3.0 mmol) 의 용액에 아민 40 (132 mg, 0.66 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 65 °C 에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화염화나트륨으로 희석시키고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3 회 세척하고, 조합된 추출물을 황산나트륨으로 건조시켰다. 수득된 잔류물의 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 내지 디클로로메탄 중 10 % 메탄올) 를 사용 담황색 발포체로서 생성물을 얻었다 LCMS (ESI) 417 (M+H). 상기 물질을 이소프로판을 (5.0 mL) 에 용해시키고, 수산화암모늄 (10.0 mL) 을 천천히 첨가하고 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물의 총부피를 진공 중에서 1/4 로 감소시키고, 상기 용액을 포화 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 2상 용액을 에틸 아세테이트로 3 회 추출하고, 조

합된 유기물을 황산나트륨으로 건조시켰다. 추출물을 미정제 4-((S)-2-아지도-1-페닐-에틸아미노)-2-트리플루오로메틸-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드로 농축시켰고, 이의 주요 피크는 LC/MS 분석에 의해 정확한 m/z 를 나타내었다 LCMS (ESI) 402 (M+H).

[0408] 미정제 아지도를 에탄올 (15 mL) 에 용해시키고, 촉매량의 5 % 팔라듐/탄소를 첨가하였다. 이 균질 용액을 수소 분위기하에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼탁액을 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 담황색 필름으로 농축시켰다. 상기 물질을 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 에 재용해시키고, 디옥산 (4.0 mL) 중 4 N 염산으로 15 분 동안 처리하였다. 반응물을 이후 농축시켜 건조시키고, 앞선 4 개의 단계를 걸쳐 수득된 고체를 디에틸 에테르로 3 회 분쇄하여 표제 화합물 (HC1 염) 을 담황색 분말 (202 mg) 로서 57 % 로 얻었다. LC-MS [376 (M+1)].  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.19 – 3.38 (m, 1 H) 3.67 – 3.89 (m, 1 H) 5.76 (br. s., 1 H) 7.31 (d,  $J$ =7.42 Hz, 1 H) 7.38 (t,  $J$ =7.52 Hz, 2 H) 7.55 (d,  $J$ =7.32 Hz, 2 H) 7.84 (t,  $J$ =7.86 Hz, 1 H) 7.89 – 8.06 (m, 1 H) 8.63 (dd,  $J$ =7.52, 1.37 Hz, 1 H) 9.01 (d,  $J$ =8.40 Hz, 2 H) 9.48 (br. s., 1 H) 9.90 (s, 1 H).



[0409]

(S)-4-((1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (52)

[0410]

(S)-메틸 4-((2-(4-아미노-N-메틸페닐술폰아미도)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트

[0411]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

[0412]

(S)-메틸 4-((2-(4-아미노-N-메틸페닐술폰아미도)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트

[0413]

메틸 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-8-카르복실레이트 (91.65 mg; 0.42 mmol; 1.20 eq.) 의 NMP (3mL) 용액에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (104.58  $\mu$ L; 0.70 mmol; 2.00 eq.) 을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 5 분간 교반하고, 이어서 PyBOP (273.21 mg; 0.52 mmol; 1.50 eq.) 를 첨가하여 10 분간 교반한 후, N-(2S)-2-아미노-2-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸-N-메틸-4-나트로벤젠술폰아미드 히드로클로라이드 41 (171.60 mg; 0.35 mmol; 1.00 eq.) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (60.96  $\mu$ L; 0.35 mmol; 1.00 eq.) 의 NMP (1mL) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다.

[0414]

14 시간 후, 반응물을 물로 희석시키고 분취용 HPLC 로 정제하여 110 mg (41 %) 의 (S)-메틸 4-((2-(4-아미노-N-메틸페닐술폰아미도)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트를 산출하였다. LC-MS [655 (M+1)]

[0415]

(S)-4-((2-(4-아미노-N-메틸페닐술폰아미도)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드

[0416]

자석 교반자를 가진 반응 유리병에 메틸 4-[(1S)-1-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸[(4-나트로페닐)술포닐]아미노에틸]아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복실레이트 트리플루오로아세테이트 (268.82 mg; 0.35 mmol; 1.00 eq.), DMSO (2mL), IPA (2mL) 및 농축된 NH4OH (2mL) 를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 70 °C 에서 하룻밤 교반하였다. 반응을 진행하고 (EA/물), 이후 농축시켜 80 mg (36 %) 의 미정제 중간체를 산출하였다. LC-MS [640 (M+1)]

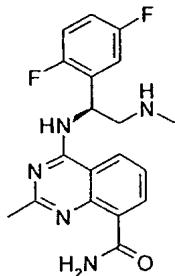
[0417]

(S)-4-((1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드

[0418]

미정제 (S)-4-((2-(4-아미노-N-메틸페닐술폰아미도)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아미노)-

2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (80.00 mg; 0.13 mmol; 1.00 eq.) 를 아세토니트릴 (4.0 mL) 에 용해시켰다. 탄산세슘 (245mg, 6.0 eq) 을 첨가하고, 혼탁액을 10 분간 교반하였다. 벤젠티올 (51.18  $\mu$ L; 0.50 mmol; 4.00 eq.) 을 주사기로 첨가하고, 용액을 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반하였다. 물 (3mL) 을 첨가하고, 균질 반응물을 분취용 HPLC 를 통해 직접 정제하여 28 mg (41 %) 의 화합물 **52** 를 산출하였다. LC-MS [454 (M+1)]

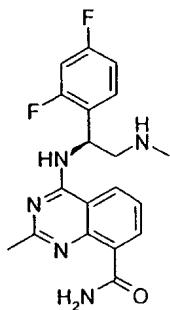


[0419]

(S)-4-((1-(2,5-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (53)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3

상기 화합물을 **1** 및 **44** 를 사용하여 실시예 **52** 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [372 (M+1)]



[0423]

(S)-4-((1-(2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (54)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 7

상기 화합물을 **1** 및 **42** 를 사용하여 실시예 **52** 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC- MS [372 (M+1)]

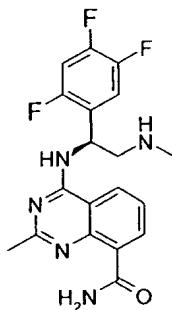


[0427]

(S)-4-((1-(2,6-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (55)

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 6

[0430] 상기 화합물을 1 및 43 을 사용하여 실시예 52 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [372 (M+1)]



[0431]

[0432] (S)-2-메틸-4-((2-(메틸아미노)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)에틸)아미노)퀴나졸린-8-카르복스아미드 (56)

[0433]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

[0434] 상기 화합물을 1 및 45 를 사용하여 실시예 52 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [390 (M+1)]

[0435]

합성 중간체

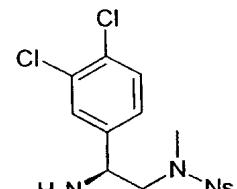


[0436]

N-(2S)-아미노-2-(2-클로로-3-플루오로페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠-술폰아미드 (57)

[0438]

상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [388.1 (M+1)]



[0439]

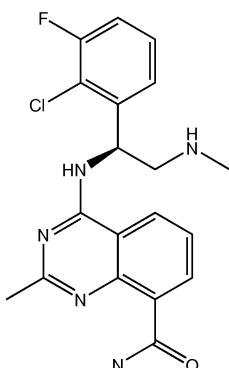
N-(2S)-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)에틸)-N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드(58)

[0441]

상기 화합물을 N-메틸-4-니트로벤젠술폰아미드 및 상응하는 아미노 알코올을 사용하여 실시예 5 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [404.1 (M+1)]

[0442]

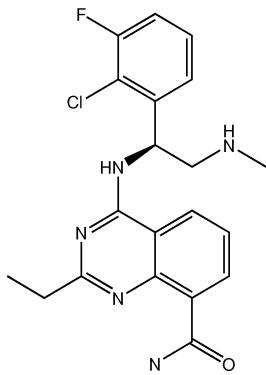
화학식 (I) 와 따른 실시예 화합물



[0443]

(S)-4-((1-(2-클로로-3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (59)

[0445] 상기 화합물을 1 및 57 을 사용하여 실시예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [370.2 (M+1)]



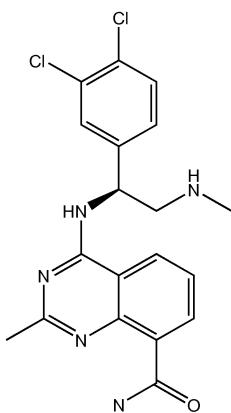
[0446]

[0447] (S)-4-((1-(2-클로로-3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-에틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (60)

[0448]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 9

[0449] 삼기 화합물을 2 및 57 을 사용하여 실시 예 16 의 일반적인 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [402.4 (M+1)]



[0450]

(S)-4-((1-(3,4-디클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-메틸퀴나졸린-8-카르복스아미드 (61)

[0452]

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 330

[0453] 삼기 화합물을 1 및 58 을 사용하여 실시예 16 의 일반점의 절차에 따라 제조하였다. LC-MS [404.4 (M+1)]

[0454] 생물학적 확성

P70S6K 호스 분서

[0456] P70S6K 저해제 화합물을 희석시키고 96 웰 플레이트에 도포하였다. 하기 성분을 포함하는 반응 혼합물을 이 후 화합물 플레이트에 첨가하고 효소 반응을 개시하였다; P70S6K (3 nM, T412E mutant, Millipore) 을 100 mM 헤페스 (pH 7.5), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0.015 % Brij 및 1 μM 의 기질 웨타이드 FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (S6 리보솜 단백질 염기서열로부터 유도됨, FITC = 플루오레세인 이소티오시아네이트, AHA = 6-아미노헥사노익산) 을 함유하는 분석 완충액에서 24 μM ATP 와 혼합하였다. 반응물을 10 mM EDTA 의 첨가 전에 25 °C 에서 90 분 동안 배양하고 반응을 종료하였다. 기질 및 생성물 (인산화된) 웨타이드의 비율은 - 1.4 psi 의 압력, 각각 - 3000 및 - 700 의 업스트림 및 다운스트림 전압을 사용하여 Caliper Life Sciences Lab Chip 3000 에서 분석하였다. 생성물 피크는 수득된 크로마토그램에서 기질 피크 전에 분석되었다.

[0457] 화학물의 저해 능력을 평가하기 위해, IC50 값을 상기의 화학적 혼성 부분에서 보여지는 바와 같이 결정하였다.