



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0098908
 (43) 공개일자 2011년09월02일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7013404
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월11일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년06월10일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/006071
 (87) 국제공개번호 WO 2010/056320
 국제공개일자 2010년05월20일
 (30) 우선권주장
 61/199,019 2008년11월11일 미국(US)
 61/214,828 2009년04월28일 미국(US)

(71) 출원인
엑스커버리 홀딩 컴퍼니 엘엘씨
 미국 플로리다 33401 웨스트 팜 비치 슈트 1330
 사우쓰 플래글러 드라이브 505
 (72) 발명자
리양, 콩신
 미국, 플로리다 33410, 팜 비치 가든즈, 빈트너
 블루바드 1037
리, 지강
 중국, 201203, 상하이, 에디슨 로드 332
 (74) 대리인
특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) P I 3K/m T O R 키나제 억제제

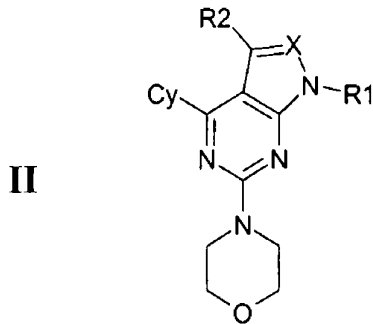
(57) 요약

6-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 및 2-모르폴린-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체는 PI3 및/또는 mTOR 키나제의 억제제로서 예상하지 못한 약물 특성을 가지며, 중앙, 면역 장애, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 신진대사/내분비 장애 및 신경계 장애와 같은 비정상 PI3K/mTOR 활성들에 관련된 장애를 치료하는에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 II의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체:



여기서, X는 N 또는 CR'이며, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되며, R₁, R₂, 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되고;

Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 하기와 같다:

(1) 수소 또는 Z₆, 여기서 Z₆는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는

(iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);

(2) -OH 또는 -OZ₁₆;

(3) -SH 또는 -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₁₆, 여기서 q는 1 또는 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

(6) 할로;

(7) 시아노;

(8) 니트로;

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

(10) -Z₄-N(Z₁₈)-Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

(11) 옥소;

(12) -O-C(O)-Z₁₆;

(13) Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있고;

Z₄ 및 Z₅는 각각 독립적으로 하기와 같다:

- (1) 단일 결합
- (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; 또는
- (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;

Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:

- (1) 단일 결합;
- (2) 알킬렌;
- (3) 알케닐렌; 또는
- (4) 알키닐렌;

각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있고:

- (1) 수소;
- (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- (6) 할로;
- (7) 시아노;
- (8) 니트로;
- (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) 옥소;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알

킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:

- (1) 수소;
- (2) -OH 또는 $-OZ_{21}$;
- (3) -SH 또는 $-SZ_{21}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q는 1 또는 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- (6) 할로;
- (7) 시아노;
- (8) 니트로;
- (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
- (11) 옥소;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

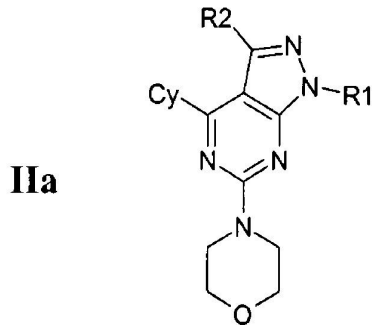
여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있고;

여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있고;

Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 비-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있음.

청구항 2

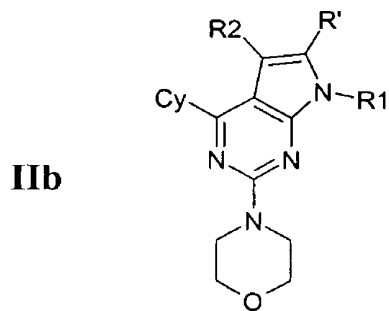
제1항에 있어서, 화학식 IIa의 화합물:



여기서, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되며; R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 IIb의 화합물:

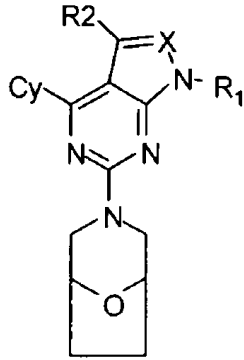


여기서, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되며; R₁, R₂ 및 R'는 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되는 화합물.

청구항 4

화학식 III의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체:

III



여기서, X는 N 또는 CR'이며, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되고;

R₁, R₂, 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되고;

Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 하기와 같다:

(1) 수소 또는 Z₆, 여기서 Z₆는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);

(2) -OH 또는 -OZ₁₆;

(3) -SH 또는 -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₁₆, 여기서 q는 1 또는 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

(6) 할로;

(7) 시아노;

(8) 니트로;

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

(10) -Z₄-N(Z₁₈)-Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

(11) 옥소;

(12) -O-C(O)-Z₁₆;

(13) Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있으며;

Z₄ 및 Z₅는 각각 독립적으로 하기와 같다:

(1) 단일 결합;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}^-$;
- (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}^-$;
- (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}^-$;
- (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}^-$; 또는
- (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}^-$;

Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:

- (1) 단일 결합;
- (2) 알킬렌;
- (3) 알케닐렌; 또는
- (4) 알키닐렌;

각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환되고:

- (1) 수소;
- (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- (6) 할로;
- (7) 시아노;
- (8) 니트로;
- (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- (11) 옥소;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이고;

각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이고;

각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이고;

각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알

킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이고;

각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이고;

각 Z_{22} 는 독립적으로 독립적으로 하기와 같다:

- (1) 수소;
- (2) -OH 또는 $-OZ_{21}$;
- (3) -SH 또는 $-SZ_{21}$;
- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q는 1 또는 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- (6) 할로;
- (7) 시아노;
- (8) 니트로;
- (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
- (11) 옥소;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

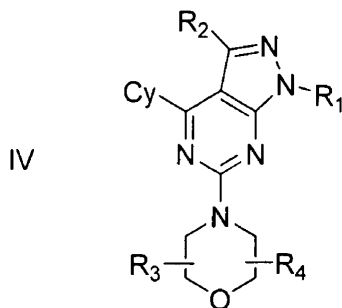
여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환되고;

여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있고;

여기서, Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 비-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리이다.

청구항 5

화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체.



여기서, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2

및 Z_3 로 치환되고;

R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환되고;

Z_1 , Z_2 및 Z_3 는 각각 독립적으로 하기와 같다:

(1) 수소 또는 Z_6 , 여기서 Z_6 는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);

(2) $-OH$ 또는 $-OZ_{16}$;

(3) $-SH$ 또는 $-SZ_{16}$;

(4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{16}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{16}$, 여기서 q 는 1 또는 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{16}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;

(6) 할로;

(7) 시아노;

(8) 니트로;

(9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;

(10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;

(11) 옥소;

(12) $-O-C(O)-Z_{16}$;

(13) Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있고;

Z_4 및 Z_5 는 각각 독립적으로 하기와 같다:

(1) 단일 결합

(2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; 또는

(7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;

Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:

(1) 단일 결합;

(2) 알킬렌;

(3) 알케닐렌; 또는

(4) 알키닐렌;

각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있고:

(1) 수소;

(2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;

(3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;

(4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;

(6) 할로;

(7) 시아노;

(8) 니트로;

(9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;

(10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;

(11) 옥소;

(12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬;

각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:

(1) 수소;

(2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;

(3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;

- (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q는 1 또는 2;
- (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- (6) 할로;
- (7) 시아노;
- (8) 니트로;
- (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
- (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
- (11) 옥소;
- (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있고;

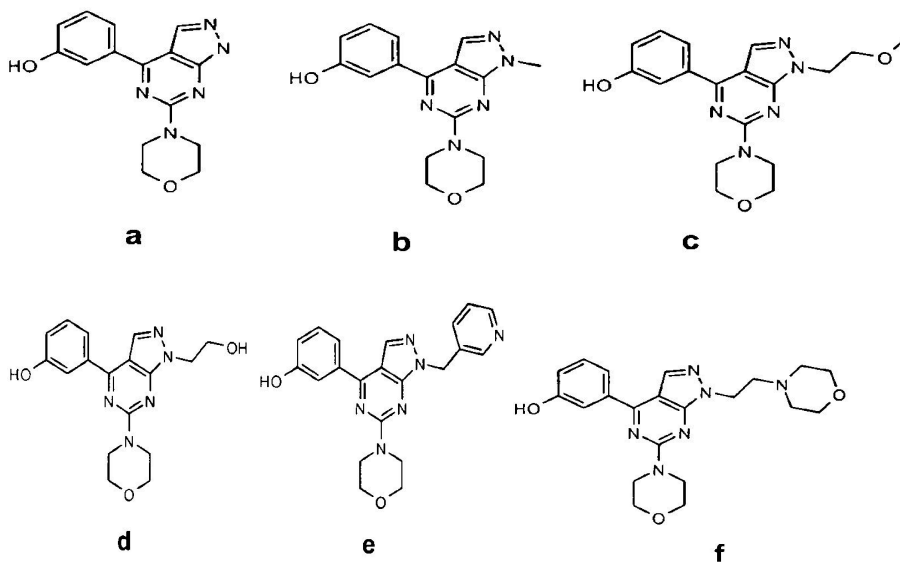
여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있고;

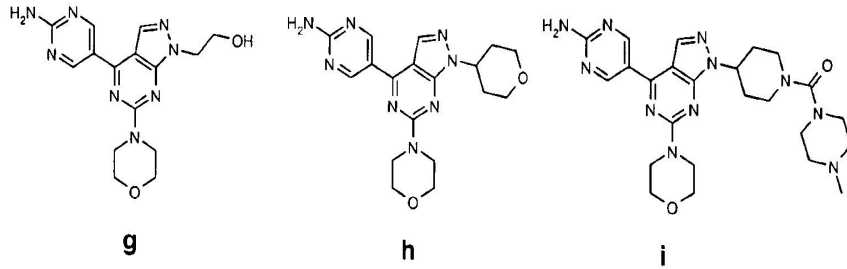
Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 바이-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있고;

그리고, R_3 , R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 와 치환된다.

청구항 6

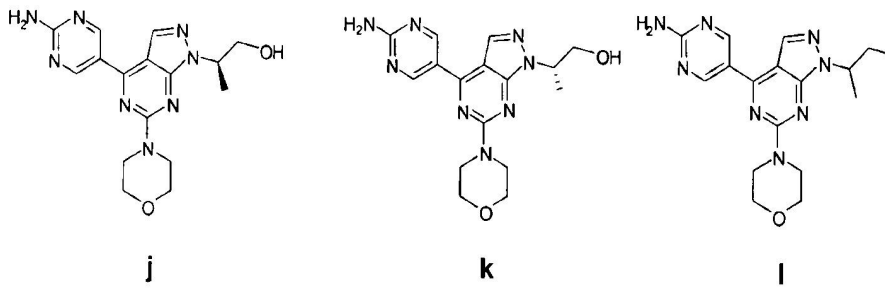
제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.





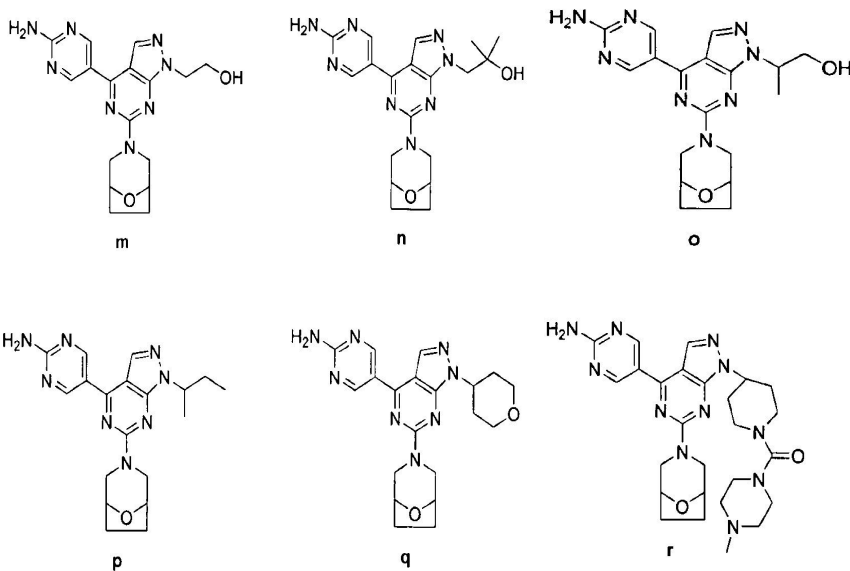
청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.



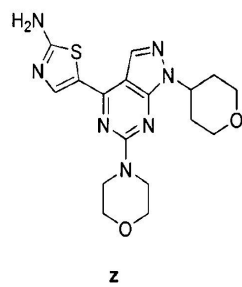
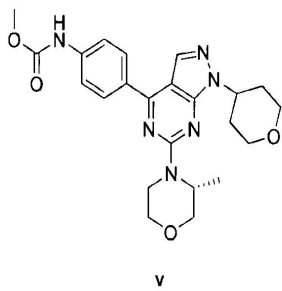
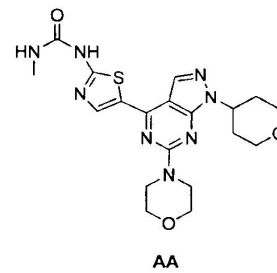
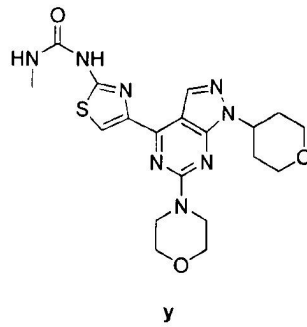
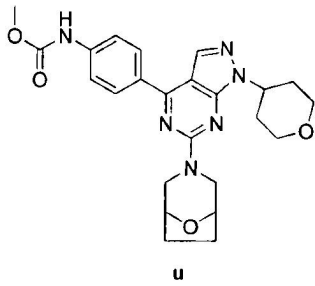
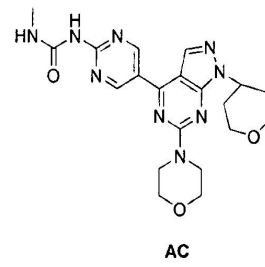
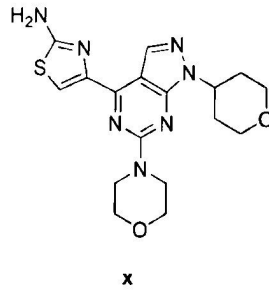
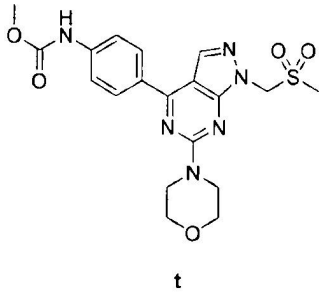
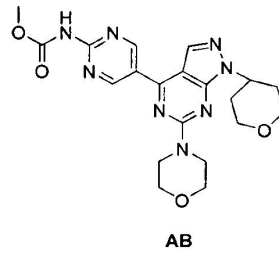
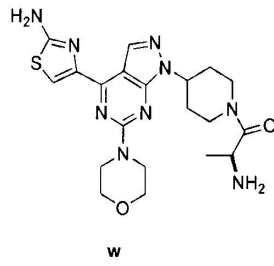
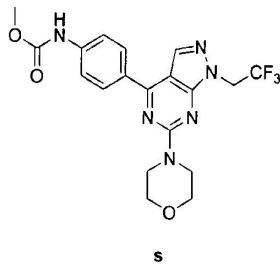
청구항 8

제4항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.



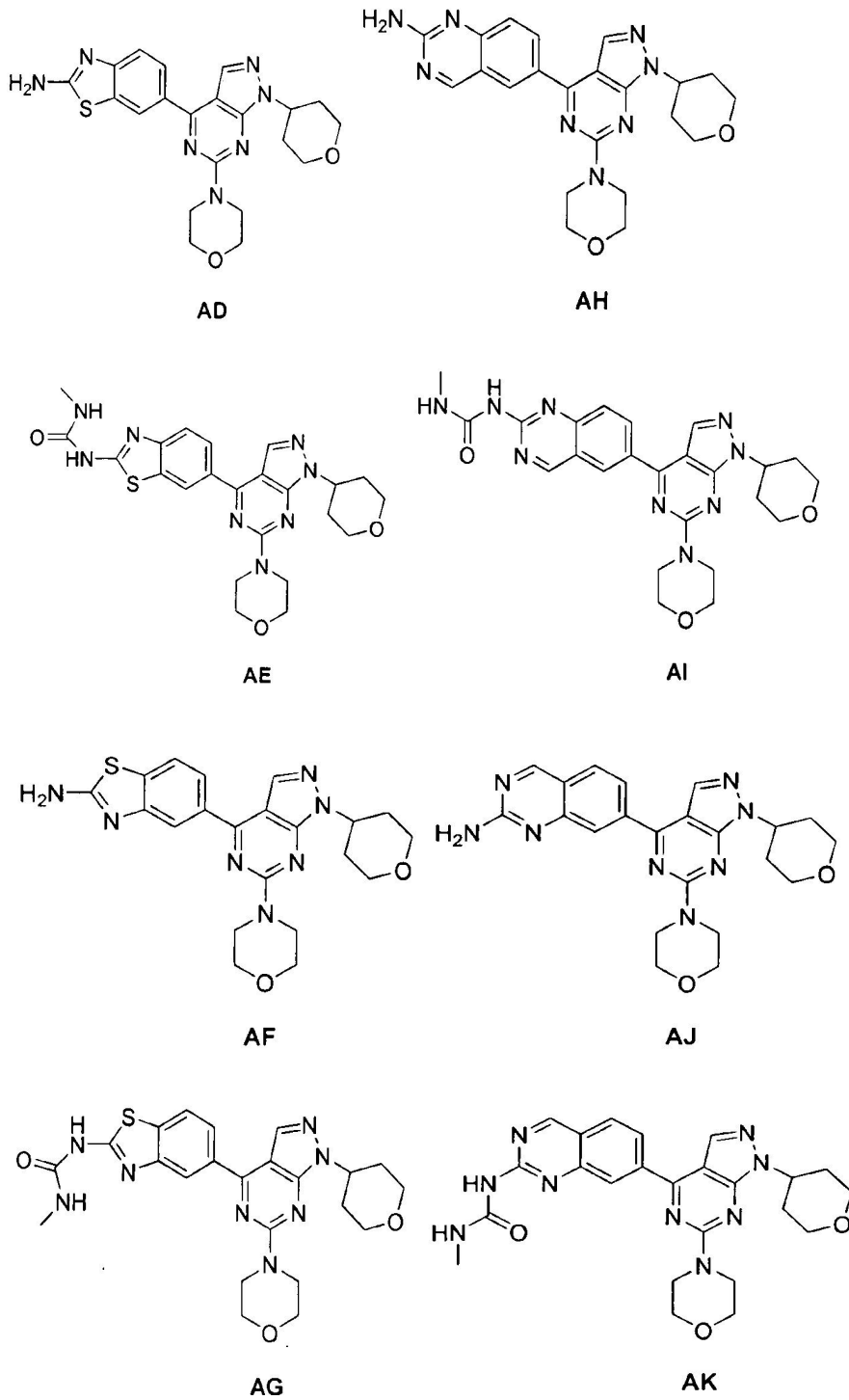
청구항 9

제5항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.



청구항 10

제5항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.



청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.

- 5-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e] 피리미딘-4-일)피리미딘-2-일아민;
- 5-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e] 피리미딘-4-일)-4-메틸피리미딘-2-일아민;
- 4-{1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-4[2-(디플루오로메틸)벤지이미다졸일]피라졸로[5,4-d]피리미딘-6-

일}모르폴린;

- 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜 4-메틸피페라지닐 케톤;
- 1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]-2- 메틸프로판-2-올;
- 2-{4-[2-(디플루오로메틸)벤지이미다졸일]-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐}에탄-1-올.

청구항 12

제5항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.

- 5-(6-모르폴리노-1-에스이씨-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-아민;
- 2-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판-1-올;
- 2-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판-1-올;
- N-{4-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐}메톡시카르복사미드;
- Tert-부틸 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일 피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딘카르복실레이트;
- 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜 3-피리딜 케톤 HCl 염;
- 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 4-피리딜 케톤 HCl 염;
- 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜 4-플루오로페닐 케톤 HCl 염;
- 메톡시-N-[4-(1-{1-[(4-메틸피페라지닐)카르보닐](4-피페리딜)}-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)페닐]카르복사미드;
- N-(4-{1-[1-((2S)-2-아미노프로파노일)(4-피페리딜)]-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일}페닐) 메톡시카르복사미드 HCl 염;
- N-[4-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)페닐]메톡시카르복사미드;
- 5-(6-모르폴린-4-일-1-옥솔란-3-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일아민 HCl 염;
- (에틸아미노)-N-{4-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐}카르복사미드;
- 1-{4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜}-2-(디메틸아미노)에탄-1-올;
- (2R)-2-아미노-1-{4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜}프로판-1-올;
- 2-아미노-1-{4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜} -2-메틸프로판-1-올; 또는
- 아미노시클로프로필 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜 케톤.

청구항 13

제5항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나인 화합물.

- 메틸 N-[4-[6-모르폴리노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;

메틸 N-[4-[1-(메틸설포닐메틸)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;

메틸 N-[4-[6-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-테트라히드로피란-4-일- 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;

메틸 N-[4-[6-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;

(2S)-2-아미노-1-[4-[4-(2-아미노티아졸-4-일)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딜]프로판-1-온;

4-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-아민;

1-메틸-3-[4-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-일]우레아;

5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-아민;

1-메틸-3-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-일]우레아;

메틸 N-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일]카바메이트;

1-메틸-3-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일]우레아;

6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

1-메틸-3-[6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]우레아;

5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

1-메틸-3-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]우레아;

6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-아민;

7-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-아민;

1-메틸-3-[7-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-일]우레아; 또는

1-메틸-3-[6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-일]우레아.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 화합물을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 대상자의 질병을 치료하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 대상자의 질병을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 질병은 PI-3 키나제에 의해 매개(mediated)되는 것인 대상자의 질병을 치료하는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 질병은 mTOR 키나제에 의해 매개되는 것인 대상자의 질병을 치료하는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 질병은 종양, 면역 장애, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 신진대사/내분비 장애 및 신경계 장애에서 선택된 대상자의 질병을 치료하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 PI3K/mTOR 키나제 억제제에 관한 것이다.

배경기술

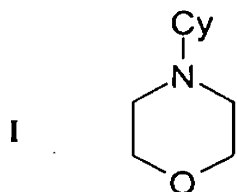
[0002] 본 발명은 신규한 6-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 및 2-모르폴린-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, 이의 염, 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체에 관한 것이다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 키나제 전형, 특히, 포스파티딜이노시톨-3-키나제 (PI3K) 및 mTOR 키나제에 연관된 질병과 상태를 치료하는 방법에서 상기 조성물의 용도를 제공한다.

[0003] 포스파티딜이노시톨(이하에서는 "PI"로 약칭함)은 세포막에서 발견되는 다수의 인지질 중 하나이다. 최근, PI가 세포간 신호 전달에 있어서 중요한 역할을 한다는 것이 분명해졌다. 1980년대 말, PI3 키나제 (PI3K)가 포스파티딜이노시톨의 이노시톨 고리의 3-위치를 인산화시키는 효소임이 발견되었다(D. Whitman et al, 1988, Nature, 332, 664).

[0004] PI3K는 최초에는 단일 효소로 고려되었으나, PI3K에 복수의 아형들이 존재함이 현재 입증되었다. 각 아형은 활성을 규제하는 자체 메커니즘을 가진다. PI3K의 세 개의 주요 클래스는 시험관내 기질특이성을 기준으로 식별되었다(B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). 클래스 I PI3K에 대한 기질은 PI, PI 4-포스페이트 (PI4P) 및 PI 4,5-바이포스페이트 (PI (4,5)P2)이다. 클래스 I PI3K에 대한 기질은 활성화 메커니즘에 의해, 클래스 Ia 및 클래스 Ib의 두 개 기로 더 나누어진다. 클래스 Ia PI3K는 PI3K P110 α , p110 β 및 p110 δ 아형을 포함하며, 티로신 키나제-결합 수용체로부터 신호를 전송한다. 클래스 Ib PI3K는 G 단백질 결합 수용체에 의해 활성화되는 p110 γ 아형을 포함한다. PI 및 PI(4)P는 클래스 II PI3K에 대한 기질로 알려져 있다. 클래스 II PI3K는 PI3K C2 α , C2 β 및 C2 γ 아형을 포함하며, C 말단에서 C2 도메인을 포함하는 것을 특징으로 한다. 클래스 III PI3K에 대한 기질로는 PI만 있다.

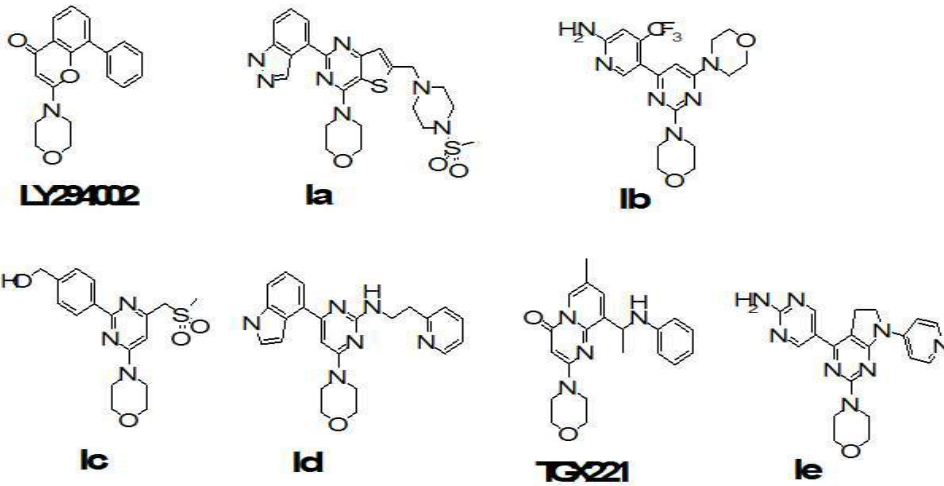
[0005] PI3K 아형에서, 클래스 Ia 아형은 현재까지 가장 광범위하게 연구되고 있다. 클래스 I의 세 개 아형은 촉매 110 kDa 서브유닛 및 85 kDa 또는 55 kDa의 조절 서브유닛의 헤테로다이머이다. 조절 서브유닛은 SH2 도메인을 함유하며 성장 인자 수용체에 의해 인산화된 티로신 잔여물을 티로신 키나제 활성 또는 발암 유전자 생성물질에 결합함으로써, 지방 기질을 인산화시키는 pi 10 촉매 서브유닛의 PI3K 활성을 유도한다. 따라서, 클래스 Ia 아형은 세포 증식 및 발암 억제에 연관되었다고 여겨진다.

[0006] 아래 화학식 I에서 보여지는 모르폴리노 유도체가 PI3K 억제제라고 광범위하게 공지되어 있다.



[0007]

[0008] 여기서, Cy는 불포화 또는 방향족, 모노 또는 축합 고리이다. 대표적인 예들의 일부가 아래에 열거되어 있다. LY294002 (Vlahos et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 5241-5248), Ia (WO2007/129161), Ib (WO2007/084786), Ic (WO2007/080382), Id (WO2007/042810), TGX221 (WO2004/016607), 및 Ie (WO2008/018426).

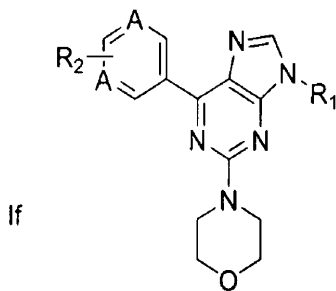


[0009]

[0010] PI3K 억제제에 기반한 대표적인 모르폴린

[0011] 상기 예에서, 모르폴린 기는 PI3K 저해 활성에 필수적인 것으로 고려되었다. WO2007/132171에서, 모르폴린 기는 헤테로아릴 기로 치환되었다.

[0012] 최근에, 우리(미국 가특허출원 제 61/134,163호) 및 다른 사람들(WO 2009/045174, WO 2009/04575)은 화학식 If 의 화합물도 잠재적인 PI3K 억제제임을 발견하였다.



[0013]

[0014] 본 발명에서, 상응하는 6-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘이 특히 약동학 측면에서 보다 나은 약물 특성을 가진다는 것을 발견했다.

발명의 내용

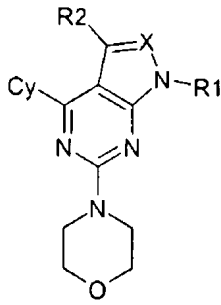
해결하려는 과제

[0015] 본 발명은 6-모르폴린-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘 및 2-모르폴린-4-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 상기 화합물 및 화합물 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 상기 화합물 및 이를 포함하는 조성물은 PI3K 및 mTOR 활성에 영향을 받거나 연관된 것을 포함하는 질병 또는 질병 증상을 치료하거나 예방하는데 유용하다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체를 제공한다. 여기서, X는 N 또는 CR'이며, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이머, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ a 및 Z₃로 치환되며, R₁, R₂, 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이머, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된다.

II



[0017]

Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 하기와 같다:

[0018]

[0019]

(1) 수소 또는 Z₆, 여기서 Z₆는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);

[0020]

(2) -OH 또는 -OZ₁₆;

[0021]

(3) -SH 또는 -SZ₁₆;

[0022]

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₁₆, 여기서 q는 1 또는 2;

[0023]

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

[0024]

(6) 할로;

[0025]

(7) 시아노;

[0026]

(8) 니트로;

[0027]

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

[0028]

(10) -Z₄-N(Z₁₈) -Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

[0029]

(11) 옥소;

[0030]

(12) -O-C(O)-Z₁₆;

[0031]

(13) Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있다;

[0032]

Z₄ 및 Z₅는 각각 독립적으로 하기와 같다:

[0033]

(1) 단일 결합

[0034]

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

[0035]

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;

[0036]

(4) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

[0037]

(5) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

[0038]

(6) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂-; 또는

[0039]

(7) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂;

- [0040] Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0041] (1) 단일 결합;
- [0042] (2) 알킬렌;
- [0043] (3) 알케닐렌; 또는
- [0044] (4) 알키닐렌;
- [0045] 각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0046] (1) 수소;
- [0047] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0048] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0049] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0050] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- [0051] (6) 할로;
- [0052] (7) 시아노;
- [0053] (8) 니트로;
- [0054] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0055] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0056] (11) 옥소;
- [0057] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0058] 각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0059] 각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0060] 각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0061] 각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0062] 각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0063] 각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:

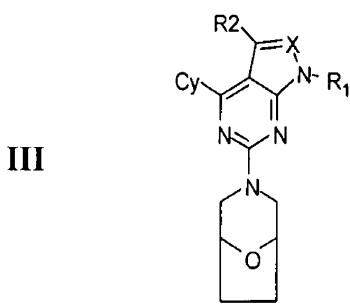
- [0064] (1) 수소;
- [0065] (2) -OH 또는 -OZ₂₁;
- [0066] (3) -SH 또는 -SZ₂₁;
- [0067] (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₂₁Z₂₁, -C(O)C(O)NZ₂₁Z₂₁, 또는 -O-C(O)_qZ₂₁, 여기서 q는 1 또는 2;
- [0068] (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁, 또는 -S(O)_qNZ₂₁Z₂₁;
- [0069] (6) 할로;
- [0070] (7) 시아노;
- [0071] (8) 니트로;
- [0072] (9) -Z₄-NZ₂₁Z₂₁;
- [0073] (10) -Z₄-N(Z₂₁) -Z₅-NZ₂₁Z₂₁;
- [0074] (11) 옥소;
- [0075] (12) -O-C(O)-Z₂₁;

[0076] 여기서, Z₁₇, Z₁₈, Z₁₉ 또는 Z₂₀은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z₂₂로 치환될 수 있다;

[0077] 여기서, Z₁₇, Z₁₈, Z₁₉ 또는 Z₂₀은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z₂₂로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있다.

[0078] Z₁₈, Z₁₉ 또는 Z₂₀ 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z₂₂로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 비-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있다.

[0079] 본 발명은 화학식 III의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체를 또한 제공한다. 여기서, X는 N 또는 CR'이며, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ a 및 Z₃로 치환되며, R₁, R₂, 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된다.



[0080]

[0081] Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 하기와 같다:

- [0082] (1) 수소 또는 Z₆, 여기서 Z₆는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);
- [0083] (2) -OH 또는 -OZ₁₆;

- [0084] (3) -SH 또는 -SZ₁₆;
- [0085] (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₁₆, 여기서 q는 1 또는 2;
- [0086] (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;
- [0087] (6) 할로;
- [0088] (7) 시아노;
- [0089] (8) 니트로;
- [0090] (9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;
- [0091] (10) -Z₄-N(Z₁₈) -Z₅-NZ₁₉Z₂₀;
- [0092] (11) 옥소;
- [0093] (12) -O-C(O)-Z₁₆;
- [0094] (13) Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있다;
- [0095] Z₄ 및 Z₅는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0096] (1) 단일 결합
- [0097] (2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;
- [0098] (3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;
- [0099] (4) -Z₁₁-O-Z₁₂-;
- [0100] (5) -Z₁₁-S-Z₁₂-;
- [0101] (6) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂-; 또는
- [0102] (7) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂;
- [0103] Z₁₁ 및 Z₁₂는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0104] (1) 단일 결합;
- [0105] (2) 알킬렌;
- [0106] (3) 알케닐렌; 또는
- [0107] (4) 알키닐렌;
- [0108] 각 Z₁₆은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0109] (1) 수소;
- [0110] (2) -OH 또는 -OZ₂₁;
- [0111] (3) -SH 또는 -SZ₂₁;
- [0112] (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₂₁, 여기서 q는 1 또는 2;
- [0113] (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

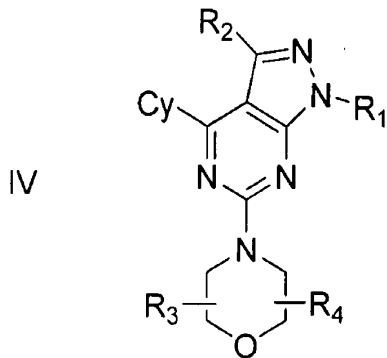
- [0114] (6) 할로;
- [0115] (7) 시아노;
- [0116] (8) 니트로;
- [0117] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0118] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0119] (11) 옥소;
- [0120] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0121] 각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0122] 각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0123] 각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0124] 각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0125] 각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0126] 각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0127] (1) 수소;
- [0128] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0129] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0130] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0131] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- [0132] (6) 할로;
- [0133] (7) 시아노;
- [0134] (8) 니트로;
- [0135] (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
- [0136] (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
- [0137] (11) 옥소;
- [0138] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

[0139] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있다;

[0140] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있다.

[0141] 여기서, Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 비-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있다.

[0142] 본 발명은 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체를 또한 제공한다. 여기서, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로이러이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된다;



[0143]

[0144] R_1 , 및 R_2 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이러이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환되며,

[0145] Z_1 , Z_2 및 Z_3 는 각각 독립적으로 하기와 같다:

[0146] (1) 수소 또는 Z_6 , 여기서 Z_6 는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);

[0147] (2) -OH 또는 $-OZ_{16}$;

[0148] (3) -SH 또는 $-SZ_{16}$;

[0149] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{16}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{16}$, 여기서 q는 1 또는 2;

[0150] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{16}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;

[0151] (6) 할로;

[0152] (7) 시아노;

[0153] (8) 니트로;

[0154] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;

[0155] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;

[0156] (11) 옥소;

- [0157] (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- [0158] (13) Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있다;
- [0159] Z_4 및 Z_5 는 각각 독립적이다.
- [0160] (1) 단일 결합
- [0161] (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- [0162] (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- [0163] (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- [0164] (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- [0165] (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; 또는
- [0166] (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;
- [0167] Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0168] (1) 단일 결합;
- [0169] (2) 알킬렌;
- [0170] (3) 알케닐렌; 또는
- [0171] (4) 알키닐렌;
- [0172] 각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0173] (1) 수소;
- [0174] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0175] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0176] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0177] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- [0178] (6) 할로;
- [0179] (7) 시아노;
- [0180] (8) 니트로;
- [0181] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0182] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0183] (11) 옥소;
- [0184] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0185] 각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클

로알킬이다;

- [0186] 각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0187] 각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0188] 각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0189] 각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0190] 각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0191] (1) 수소;
- [0192] (2) -OH 또는 $-OZ_{21}$;
- [0193] (3) -SH 또는 $-SZ_{21}$;
- [0194] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0195] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- [0196] (6) 할로;
- [0197] (7) 시아노;
- [0198] (8) 니트로;
- [0199] (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
- [0200] (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
- [0201] (11) 옥소;
- [0202] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0203] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있다;
- [0204] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있다.
- [0205] Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 바이-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있다.
- [0206] 그리고, R_3 , R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 와 치환된다.
- [0207] 본 발명의 화합물, 및 이를 포함하는 조성물은 PI3K/mTOR 조절 질병, 장애, 또는 그 증상의 악화를 치료 또는 경감하는데 유용하다.
- [0208] 다른 측면으로, 본 발명은 필요로 하는 대상자에 대해 질병 또는 질병 증상을 치료하는 방법에 관한 것으로, 본

원에 개시된 화학식의 화합물, 또는 약학적 염, 이의 용매화물 또는 수화물(또는 이의 조성물)의 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함한다. 질병 또는 질병 증상은 PI3K/mTOR에 의해 조절되는 어떠한 것이라도 될 수 있다. 질병 또는 질병 증상은, 예를 들어, 종양, 염증, 또는 심혈관 질환 또는 장애일 수 있다.

발명의 효과

[0209] 본 발명의 화합물, 및 이를 포함하는 조성물은 PI3K/mTOR 조절 질병, 장애, 또는 그 증상의 악화를 치료 또는 경감하는데 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0210] 본 출원은 2008년 11월 1일 출원된 미국 가특허출원 제61/199,019호 및 2009년 4월 28일 출원된 미국 가특허출원 제61/214,828호의 우선권 이익을 향유한다. 각 출원의 내용은 본원에 참조로서 일체되어 있다.

[0211] 정의

[0212] "개선(ameliorate)" 및 "치료(treat)"는 상호적으로 이용되며, 양자는 질병의 발생(development) 또는 진행(progression)(예를 들어, 본원에서 질병 또는 장애로 설명됨)을 감소(decrease), 억제(suppress), 약화(attenuate), 축소(diminish), 진행 억제(arrest), 안정화를 의미한다.

[0213] "질병"은 세포, 조직, 또는 장기의 정상 기능을 손상시키거나 지장을 주는 상태 또는 장애를 의미한다.

[0214] "마커"는 질병 또는 장애에 연관된 임의의 변경을 의미한다. 예를 들어, 발현 수준의 변경이나 질병 또는 장애에 연관된 활성 임의의 단백질 또는 폴리뉴클레오티드.

[0215] 본 명세서에서, "포함하다(comprise)", "포함하는(comprising)", "포함하는(containing)" 및 "가지는(having)" 등은 미국 특허법에 의해 이들에게 속하는 의미를 가질 수 있으며, "함유하다(include)", "함유하는(including)" 등을 의미할 수 있다. "본질적으로 구성된(consisting essentially of)" 또는 "본질적으로 구성하다(consist essentially)"도 마찬가지로 미국 특허법에 의해 이들에게 속하는 의미를 가지며, 상기 용어는 개방형(open-ended)으로서, 인용되고 있는 그것의 기본적 또는 신규한 특징이 인용되고 있는 것에 이상에 의해 변경되지 않는 한도 내에서 인용되고 있는 것 이상을 허용하되, 종래 기술 실시예를 제외한다.

[0216] 본원에서 사용되는 "화합물"은 염, 전구약물, 본원에서 설명된 화학식의 화합물의 전구약물염도 포함하도록 의도되었다. 상기 용어는 전술한 것들의 용매화물, 수화물 및 다형체도 포함한다. 본 출원서에서 설명된 발명의 특정 측면에서 "전구약물", "전구약물염", "용매화물", "수화물" 또는 "다형체"의 특별한 인용은 "화합물"이 이들 다른 형태의 인용 없이 사용된 본 발명의 다른 측면에 있어서 이들 형태의 의도된 생략으로 해석되어서는 안 된다.

[0217] 본 발명의 화합물의 염은 산과 아미노 작용기 같은 염기 기 사이, 또는 염기와 카복실 작용기 같은 화합물의 산성 기 사이에서 형성된다. 다른 바람직한 실시예에 따르면, 화합물은 약학적으로 허용되는 산부가염이다.

[0218] 본원에서 사용되는 그리고 달리 지시되지 않는 한, "전구약물"은 생물학적 상태 하에서(체내 또는 체외) 가수분해, 산화, 또는 그 외에 반응하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물은 생물학적 상태 하에서 그러한 반응시에만 활성화될 수 있거나, 비반응된 형태로 활성을 가질 수 있다. 본 발명에서 고안된 전구약물의 예는, 아미드, 에스테르, 카바메이트, 카보네이트, 및 포스페이트 유사체와 같은 생체 가수분해가능(biohydrolyzable) 잔기를 포함하는 본원에 개시된 화학식의 화합물의 유사체 또는 유도체 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 전구약물은 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed) 또는 Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs"에 의해 설명된 방법과 같이, 공지된 방법을 사용하여 일반적으로 제조될 수 있다.

[0219] 본원에서 사용되는 대로 그리고 달리 지시되지 않는 한, "생가수분해 가능 잔기"는 작용기(예를 들어, 아미드, 에스테르, 카바메이트, 카보네이트, 또는 포스페이트) 유사체를 의미하며, 1) 화합물의 생물학적 활성을 파괴하

지 않으며 흡수, 작용 기간, 또는 작용의 시작과 같은, 체내에서 유용한 특성을 화합물에 부여하거나, 2) 자체로는 생물학적으로 비활성이지만 체내에서는 생물학적으로 활성인 화합물로 전환된다.

- [0220] 전구약물염은 산과 아미노 작용기 같은 염기 기 사이, 또는 염기와 카복실 작용기 같은 전구약물의 산성 기 사이에서 형성된 화합물이다. 일 실시예에서, 전구약물염은 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0221] 특별히 선호되는 전구약물 및 전구약물염은 그러한 화합물이 포유류에 투여될 때(예를 들어, 경구 투여된 화합물이 좀 더 용이하게 혈액에 흡수되도록 함으로써) 본 발명의 화합물의 생체이용률을 증가시키거나 모 종(parent species)에 관련된 생물학적 영역(예를 들어, 뇌 또는 중추신경계)으로 모 화합물(parent compound)의 전달을 증진시키는 것이다. 바람직한 전구약물은 유도체를 포함하며, 여기서 수용해도 또는 내장막(gut membrane)을 통한 활성 전달을 증진시키는 기가 본원에서 설명된 화학식의 구조에 도입된다. Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86- 112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214 참조.
- [0222] "약학적으로 허용되는"은 본원에서 사용된 대로, 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 다른 포유류의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 성분을 나타내며, 합리적인 이익/위험비가 균형을 이룬 것을 말한다. "약학적으로 허용되는 염"은 수용자에게 투여시, 직접적 또는 간접적으로, 본 발명의 화합물 또는 화합물의 전구약물을 제공할 수 있는 임의의 무독성 염을 의미한다.
- [0223] 약학적으로 허용되는 염을 형성하기 위해 일반적으로 이용되는 산은 파라-톨루엔술포산, 살리실산, 타르타르산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 탄산, 석신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산과 같은 유기산뿐만 아니라 이황화수소산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산과, 관련된 무기산 및 유기산을 포함한다. 이러한 약학적으로 허용되는 염은 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로미드, 요오디드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피오네이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 자일렌 설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 및 그 밖의 염을 포함한다. 바람직한 약학적으로 허용되는 산부가염은 무기산, 예컨대, 염산 및 브롬화수소산과 형성된 염, 특히, 유기산, 예컨대 말레산과 형성된 염을 포함한다.
- [0224] 본 발명의 전구약물의 산성 작용기를 갖는 약학적으로 허용되는 염을 형성하기 위하여 적합한 염기는 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 수산화물; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 수산화물; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 수산화물; 암모니아 및 비치환된 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민과 같은 유기 아민; 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민과 같은 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-저급 알킬아민); N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민과 같은 N,N-디-저급 알킬-N-(히드록시-저급 알킬)-아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌, 리신, 등과 같은 아미노산을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0225] 본원에서 사용되는, "수화물"은 비공유결합의 분자간의 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 더 포함하는 화합물을 의미한다.
- [0226] 본원에서 사용되는, "용매화물"은 비공유결합의 분자간의 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물, 아세톤, 에탄올, 메탄올, 디클로로메탄, 2-프로판올 등과 같은 용매를 더 포함하는 화합물을 의미한다.
- [0227] 본원에서 사용되는, "다형체"는 예를 들어, X-선 분말회절 패턴 또는 적외선분광법과 같은 물리적 수단에 의해

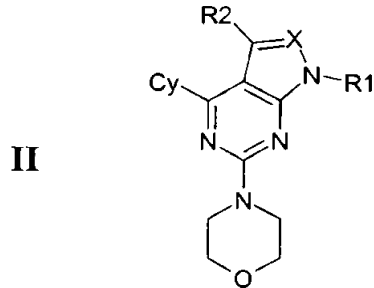
특징되는 화합물 또는 이의 착물의 결정성고체의 형태를 의미한다. 동일한 화합물의 상이한 다형체는 상이한 물리적, 화학적 및/또는 분광특성을 나타낼 수 있다. 상이한 물리적 특성은 안정성(예를 들어, 열, 빛 또는 수분에 대한 안정성), 압축성 및 밀도 (제형 및 제품생산에 있어서 중요), 흡습성, 용해도, 및 용해속도 (생물학적 이용가능성에 영향을 미칠 수 있음)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 안정성에서의 상이함은 화학적 반응성의 변화 (예를 들어, 제형이 한 다형체로 구성되었을 때 보다 다른 다형체로 구성되었을 때 더 빨리 변색이 되는 것과 같은 상이한 산화반응) 또는 기계적 특성 (예를 들어, 동역학적으로 우세한 다형체가 열역학적으로 더 안정한 다형체로 전환할 때 정제가 부서진다) 또는 둘 다의 경우 (예를 들어, 한 다형체의 정제가 높은 습도에서 더 깨지기 쉬움)로부터 야기될 수 있다. 다형체의 상이한 물리적 특성은 예를 들어, 다형체 입자의 모양 또는 입자분포로 인해 하나의 다형체가 다른 다형체 보다 용매화물을 형성할 가능성이 있거나 불순물을 여과하거나 세척하기 어려울 수 있는 것과 같은 가공성에 영향을 미칠 수 있다.

- [0228] 본원에서 사용되는 "다른 입체이성체로부터 실질적으로 유리(substantially free)"는 25% 미만의 다른 입체이성체, 바람직하게는 10% 미만의 다른 입체이성체, 더욱 바람직하게는 5% 미만의 다른 입체이성체, 가장 바람직하게는 2% 미만의 다른 입체이성체, 또는 "X%" 미만의 다른 입체이성체(여기서, X는 0 내지 100의 수이다)가 존재함을 의미한다. 거울상이성체를 얻거나 합성하는 방법은 본 기술분야에 공지되어 있으며, 최종 화합물 또는 출발 물질 또는 중간체에 실시상 적용될 수 있다. 다른 실시예는 화합물이 분리된 화합물인 경우이다. 본원에서 사용되는 "X% 미만의 거울이성체적으로 풍부한"은 X% 미만의 화합물이 하나의 거울이성체 형태이고 여기서 X는 0 내지 100의 수임을 의미한다.
- [0229] 본원에서 사용되는 "안정한 화합물"은 화합물 제조에 허용되기에 충분한 안정성을 지니면 본원에 기술된 목적(예, 치료 생성물로의 제형화, 치료 화합물의 생산에서의 사용을 위한 중간체, 분리가 가능한 또는 저장가능한 중간체 화합물, 치료제에 반응하는 질환 또는 증상의 치료)에 유용하게 충분한 시간 동안 화합물의 완전한 상태를 유지하는 화합물을 나타낸다.
- [0230] "입체이성체"는 거울상이성체 및 부분입체이성체 둘 모두를 나타낸다.
- [0231] 본원에서 사용되는 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브로민 또는 요오드의 임의의 라디칼을 의미한다.
- [0232] "알크(alk)" 또는 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소원자를 갖는 선형의 또는 분쇄형의 사슬 탄화수소 기를 의미한다. "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소원자의 알킬 기를 의미한다. "아릴알킬"은 알킬 수소원자가 아릴 기로 치환된 부분을 의미한다. "알케닐"은 적어도 하나의 이중결합을 갖는 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자의 선형 또는 분쇄형의 사슬 탄화수소 기를 의미한다. 알케닐 기가 질소 원자에 결합된 경우, 상기 기는 이중결합을 갖는 탄소를 통해 직접적으로 결합되지 않는 것이 바람직하다.
- [0233] "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 의미한다. "알킬렌디옥소"는 2가 종의 구조 -O-R-O-을 의미하고 여기서 R은 알킬렌을 나타낸다.
- [0234] "알키닐"은 적어도 하나의 삼중결합을 갖는 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자의 선형 또는 분쇄형의 사슬 탄화수소 기를 의미한다. 알키닐 기가 질소원자에 결합되는 경우, 상기 기는 삼중결합을 갖는 탄소를 통해 직접적으로 결합되지 않는 것이 바람직하다.
- [0235] "알킬렌"은 1 내지 3 저급 알킬 기로 치환될 수 있는 단일결합에 의해 연결된 1 내지 5개의 탄소원자의 2가 선형 사슬 다리(예를 들어, -(CH₂)_x-, 여기서 x는 1 내지 5이다)를 의미한다.
- [0236] "알케닐렌"은 단일결합에 의해 연결되고 1 내지 3 저급 알킬 기로 치환될 수 있는 하나 또는 두 개의 이중결합을 갖는 2 내지 5개의 탄소원자의 사슬 다리를 의미한다. 알케닐렌 기의 예는 -CH=CH-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)₂CH=CH- 및 -CH(C₂H₅)-CH=CH- 이다.
- [0237] "알키닐렌"은 삼중결합을 갖고, 단일결합에 의해 연결되고, 1 내지 3 저급 알킬 기로 치환될 수 있는 2 내지 5개의 탄소원자의 선형 사슬 다리를 의미한다. 알키닐렌 기의 예는 -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH(CH₃)-C≡C- 및 -C≡C-CH(C₂H₅)CH₂- 이다.
- [0238] 본원에서 사용되는 "시클로알킬" 및 "시클로알케닐"은 각각 3 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소, 및 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소를 갖는 포화 및 부분적 불포화 시클릭탄화수소 기를 포함한다.
- [0239] "Ar" 또는 "아릴"은 6 내지 14개의 탄소원자를 포함하는 방향족 시클릭 기 (예를 들어 6 원자 모노시클릭, 10 원자 바이시클릭 또는 14 원자 트리시클릭 고리 시스템)을 의미한다. 대표적인 아릴 기는 페닐, 나프틸, 바이페

닐 및 안트라센을 포함한다.

- [0240] "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S 로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자, 나머지 원자는 C를 포함하고, 추가로 완전히 콘주게이트된 pi-전자 시스템을 갖는 5 내지 12개의 고리 원자의 모노시클릭 또는 축합 고리(예를 들어, 인접한 원자의 쌍을 공유하는 고리) 기를 의미하고, 여기서 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 피란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 퀴나졸린, 이소퀴나졸린, 퓨린 및 카바졸이나 이에 제한되지 않는다.
- [0241] "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로"는 전부 포화되거나 일부 불포화된 시클릭 기, 예를 들어, 3 내지 7 원자 모노시클릭, 7 내지 12 원자 비시클릭, 또는 10 내지 15 원자 트리시클릭 고리 시스템을 칭하는 것이며, 이는 적어도 하나의 고리에 적어도 하나의 헤테로원자를 가지고, 여기서 각 고리 중의 0, 1, 2 또는 3개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로원자를 함유한 헤테로시클릭 기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자, 및/또는 황 원자로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화(quaternize)될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 고리 또는 고리 시스템의 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 결합될 수 있다.
- [0242] "치환기"는 본원에서 기술된 임의의 작용기, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 기 상에 이러한 기의 임의의 원자에서 "치환된" 기를 의미한다. 측면들에서, 본원에서 기술된 작용기, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 치환기로 치환될 수 있다(예를 들어, 아래에 열거된 것들). 적합한 치환기는 할로겐, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₂ 퍼플루오르알킬, C₁-C₂ 퍼플루오르알콕시, 1,2-메틸렌디옥시, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, 옥소, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷를 포함하되 제한되지 않으며, 여기서 n은 독립적으로 0-6의 수이다. 각각의 R¹⁵은 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬 or C₃-C₆ 시클로알킬이다. 각각의 R¹⁶은 독립적으로 수소, 알케닐, 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 각각의 R¹⁷은 독립적으로 C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 각각의 R¹⁵, R¹⁶ 및 R¹⁷의 C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 C₁-C₄ 알킬은 선택적으로 할로겐, CN, C₁-C₄ 알킬, OH, C₁-C₄ 알콕시, NH₂, C₁-C₄ 알킬아미노, C₁-C₄ 디알킬아미노, C₁-C₂ 퍼플루오르알킬, C₁-C₂ 퍼플루오르알콕시, 또는 1,2-메틸렌디옥시으로 치환될 수 있다.
- [0243] "옥소"는 산소 원자를 칭하는 것으로서, 이는 탄소에 결합될 때 카르보닐을 형성하고, 질소에 결합될 때 N-옥사이드를 형성하고, 황에 결합될 때 설폭사이드 또는 설포늄을 형성한다.
- [0244] "아실"은 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 또는 헤테로아릴카르보닐 치환기를 칭하며, 이들 중 임의의 것은 추가로 치환기로 치환될 수 있다.
- [0245] 본원에서 변수의 정의에 있어서 작용기 리스트의 설명은 임의의 단일기 또는 리스트된 기의 조합으로써의 변수의 정의를 포함한다. 본원의 변수의 실시예의 설명은 임의의 단일 실시예 또는 임의의 다른 실시예 또는 이의 일부분과의 조합으로써의 실시예를 포함한다.
- [0246] 본 발명의 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으므로 라세미체 및 라세미체 혼합물, 단일 광학이성질체, 각각의 부분입체 이성질체 및 부분입체 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이러한 화합물의 모든 동질이성체는 명확히 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한 다양한 토포머 형태(tautomeric form)로 존재할 수 있고, 그러한 경우에, 본 발명은 명확히 본원에 기술된 화합물의 모든 토포머 형태를 포함한다.
- [0247] 이러한 화합물의 모든 동질 이성질체는 명확히 본 발명에 포함된다. 본원에 기술된 화합물의 결정정도 명확히 본 발명에 포함된다.

[0248] 본 발명은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체를 제공한다. 여기서, X는 N 또는 CR'이며, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환되며, R₁, R₂, 및 R'는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된다.



- [0249]
- [0250] Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0251] (1) 수소 또는 Z₆, 여기서 Z₆는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);
- [0252] (2) -OH 또는 -OZ₁₆;
- [0253] (3) -SH 또는 -SZ₁₆;
- [0254] (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₁₆, 여기서 q는 1 또는 2;
- [0255] (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;
- [0256] (6) 할로;
- [0257] (7) 시아노;
- [0258] (8) 니트로;
- [0259] (9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;
- [0260] (10) -Z₄-N(Z₁₈)-Z₅-NZ₁₉Z₂₀;
- [0261] (11) 옥소;
- [0262] (12) -O-C(O)-Z₁₆;
- [0263] (13) Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있다;
- [0264] Z₄ 및 Z₅는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0265] (1) 단일 결합
- [0266] (2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;
- [0267] (3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;

- [0268] (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- [0269] (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- [0270] (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; 또는
- [0271] (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;
- [0272] Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0273] (1) 단일 결합;
- [0274] (2) 알킬렌;
- [0275] (3) 알케닐렌; 또는
- [0276] (4) 알키닐렌;
- [0277] 각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0278] (1) 수소;
- [0279] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0280] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0281] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0282] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- [0283] (6) 할로;
- [0284] (7) 시아노;
- [0285] (8) 니트로;
- [0286] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0287] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0288] (11) 옥소;
- [0289] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0290] 각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0291] 각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0292] 각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0293] 각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;

로알킬이다;

[0294] 각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;

[0295] 각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:

[0296] (1) 수소;

[0297] (2) -OH 또는 $-OZ_{21}$;

[0298] (3) -SH 또는 $-SZ_{21}$;

[0299] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q는 1 또는 2;

[0300] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;

[0301] (6) 할로;

[0302] (7) 시아노;

[0303] (8) 니트로;

[0304] (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;

[0305] (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;

[0306] (11) 옥소;

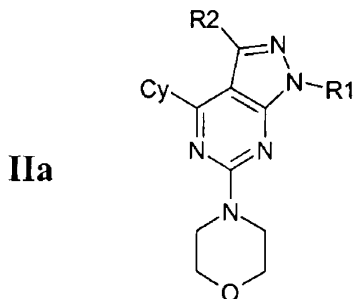
[0307] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

[0308] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있다;

[0309] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있다.

[0310] Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 비-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있다.

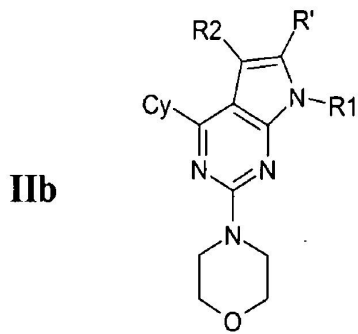
[0311] 일측면에서, 화합물은 화학식 IIa의 임의의 화합물이다.



[0312]

[0313] 여기서, Cy, R_1 , 및 R_2 는 화학식 II에 정의되어 있다.

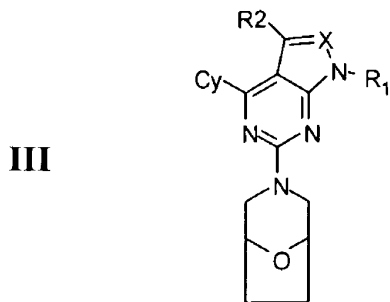
[0314] 일측면에서, 화합물은 화학식 IIb의 임의의 화합물이다.



[0315]

[0316] 여기서, Cy, R₁, 및 R₂는 화학식 II에 정의되어 있다.

[0317] 다른 측면에서, 화합물은 화학식 III의 임의의 화합물이다.



[0318]

[0319] 여기서, X는 N 또는 CR'이며, Cy는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된다.

[0320] R₁, R₂, 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된다.

[0321] Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 하기와 같다:

[0322] (1) 수소 또는 Z₆, 여기서 Z₆는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);

[0323] (2) -OH 또는 -OZ₁₆;

[0324] (3) -SH 또는 -SZ₁₆;

[0325] (4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈, 또는 -O-C(O)_qZ₁₆, 여기서 q는 1 또는 2;

[0326] (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆, 또는 -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

[0327] (6) 할로;

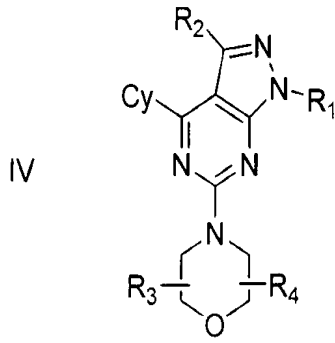
[0328] (7) 시아노;

[0329] (8) 니트로;

[0330] (9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

- [0331] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0332] (11) 옥소;
- [0333] (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- [0334] (13) Z_1, Z_2 및 Z_3 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있다;
- [0335] Z_4 및 Z_5 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0336] (1) 단일 결합
- [0337] (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- [0338] (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- [0339] (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- [0340] (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- [0341] (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; 또는
- [0342] (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;
- [0343] Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0344] (1) 단일 결합;
- [0345] (2) 알킬렌;
- [0346] (3) 알케닐렌; 또는
- [0347] (4) 알키닐렌;
- [0348] 각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0349] (1) 수소;
- [0350] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0351] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0352] (4) $-C(O)_2H, C(O)_qZ_{21}, -C(O)NZ_{17}Z_{18}, -C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0353] (5) $-SO_3H, -S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- [0354] (6) 할로;
- [0355] (7) 시아노;
- [0356] (8) 니트로;
- [0357] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0358] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0359] (11) 옥소;
- [0360] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

- [0361] 각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0362] 각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0363] 각 Z_{19} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0364] 각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0365] 각 Z_{21} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0366] 각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0367] (1) 수소;
- [0368] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0369] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0370] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0371] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- [0372] (6) 할로;
- [0373] (7) 시아노;
- [0374] (8) 니트로;
- [0375] (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
- [0376] (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
- [0377] (11) 옥소;
- [0378] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0379] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있다;
- [0380] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있다.
- [0381] Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 비-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있다.
- [0382] 또 다른 측면에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염, 또는 전구약물, 또는 전구약물의 염, 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 다형체를 또한 제공한다. 여기서, Cy 는 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된다;



- [0383]
- [0384] R_1 , 및 R_2 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환되며,
- [0385] Z_1 , Z_2 및 Z_3 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0386] (1) 수소 또는 Z_6 , 여기서 Z_6 는 (i) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬; (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하나 이상의 기 (2) 내지 (12)로 치환된 기 (i) 또는 (ii);
- [0387] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{16}$;
- [0388] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{16}$;
- [0389] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{16}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{16}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0390] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{16}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- [0391] (6) 할로;
- [0392] (7) 시아노;
- [0393] (8) 니트로;
- [0394] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0395] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0396] (11) 옥소;
- [0397] (12) $-O-C(O)-Z_{16}$;
- [0398] (13) Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 임의의 두 개는, 이들에 부착된 원자와 함께 3- 내지 8-원자 포화 또는 불포화 고리를 완성하는 알킬렌, 알케닐렌, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로가 될 수 있다;
- [0399] Z_4 및 Z_5 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0400] (1) 단일 결합
- [0401] (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;
- [0402] (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;
- [0403] (4) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- [0404] (5) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

- [0405] (6) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; 또는
- [0406] (7) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$;
- [0407] Z_{11} 및 Z_{12} 는 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0408] (1) 단일 결합;
- [0409] (2) 알킬렌;
- [0410] (3) 알케닐렌; 또는
- [0411] (4) 알키닐렌;
- [0412] 각 Z_{16} 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이며, 각각은 하나 이상의 다음 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0413] (1) 수소;
- [0414] (2) $-OH$ 또는 $-OZ_{21}$;
- [0415] (3) $-SH$ 또는 $-SZ_{21}$;
- [0416] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{17}Z_{18}$, $-C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q 는 1 또는 2;
- [0417] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$;
- [0418] (6) 할로;
- [0419] (7) 시아노;
- [0420] (8) 니트로;
- [0421] (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
- [0422] (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
- [0423] (11) 옥소;
- [0424] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- [0425] 각 Z_{17} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0426] 각 Z_{18} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0427] 각 Z_{19} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0428] 각 Z_{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;
- [0429] 각 Z_{21} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬아릴, 시클로알킬아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이다;

로알킬이다;

[0430] 각 Z_{22} 는 독립적으로 하기와 같다:

[0431] (1) 수소;

[0432] (2) -OH 또는 $-OZ_{21}$;

[0433] (3) -SH 또는 $-SZ_{21}$;

[0434] (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$, 또는 $-O-C(O)_qZ_{21}$, 여기서 q는 1 또는 2;

[0435] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$, 또는 $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;

[0436] (6) 할로;

[0437] (7) 시아노;

[0438] (8) 니트로;

[0439] (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;

[0440] (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;

[0441] (11) 옥소;

[0442] (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;

[0443] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환될 수 있다;

[0444] 여기서, Z_{17} , Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 은, 그들이 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 헤테로사이클이 될 수 있다.

[0445] Z_{18} , Z_{19} 또는 Z_{20} 중 임의의 두 개는, 그들에 결합된 질소 원자와 함께, 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 독립된 Z_{22} 로 치환된 3- 내지 12-원자 포화 또는 불포화 모노-, 바이-, 또는 트리- 헤테로사이클릭 고리가 될 수 있다.

[0446] 그리고, R_3 , R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이며, 각각은 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된다.

[0447] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물이며, 여기서 X는 CH이다.

[0448] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물이며, 여기서 X는 N이다.

[0449] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된 피리미디닐이다.

[0450] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된 2-아미노피리미디닐이다.

[0451] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된 페닐이다.

[0452] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z_1 , Z_2 및 Z_3 로 치환된 4-아미노페닐이다.

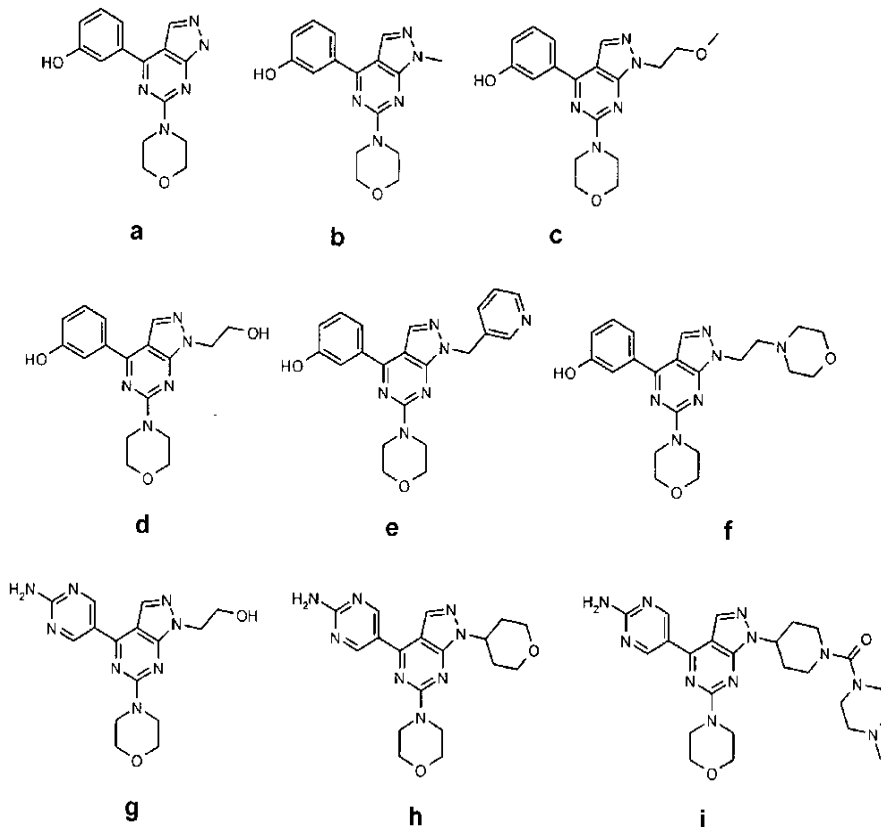
[0453] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 R은 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0454] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 R은 히드록시, 알콕시, 옥소, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 치환된 피리미디닐이다.

[0455] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 히드록시-치환 아틸이다.

- [0456] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된 아릴이다.
- [0457] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0458] 일측면에서, 화합물은 화학식 (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이며, 여기서 Cy는 선택적으로 Z₁, Z₂ 및 Z₃로 치환된 바이시클로헤테로아릴이다.
- [0459] 일측면에서, 화합물은 테이블 1의 화합물이다.
- [0460] 다른 측면에서, 화합물은 테이블 2의 화합물이다.
- [0461] 또 다른 측면에서, 화합물은 테이블 3의 화합물이다.
- [0462] 또 다른 측면에서, 화합물은 테이블 4의 화합물이다.
- [0463] 다른 측면에서, 화합물은 테이블 5의 화합물이다.
- [0464] 본 발명의 대표적인 화합물은 표 1-5에서 보여준다. 표 1-5의 구조를 포함하여 본원에 기술된 구조는 해당하는 수소가 명시적으로 표시되지 않는 곳에 임의의 -NH-, -NH₂(아미노) 및 -OH (히드록실) 기를 포함한다; 그러나 경우가 있을 수 있을 때, 이들은 -NH-, -NH₂ 및 -OH 로써 읽을 예정이다.

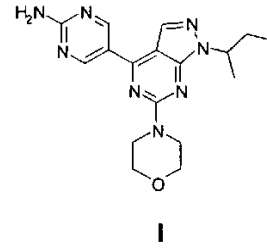
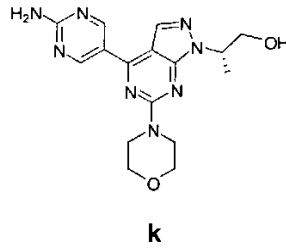
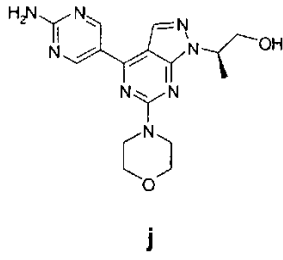
표 1



[0465]

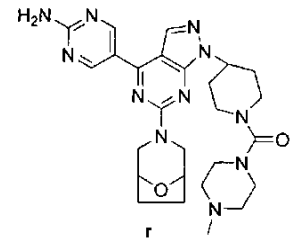
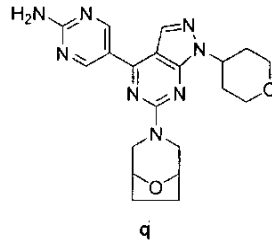
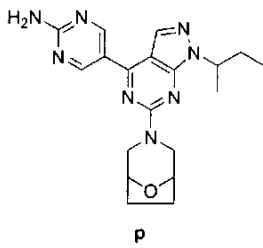
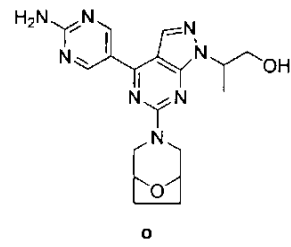
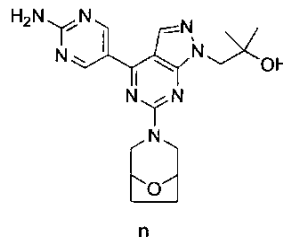
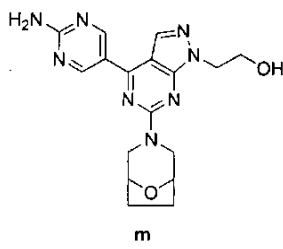
[0466]

표 2



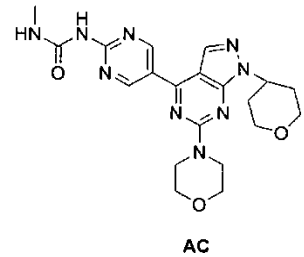
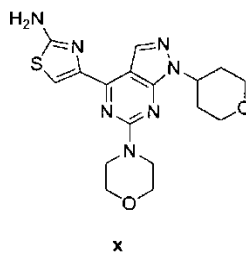
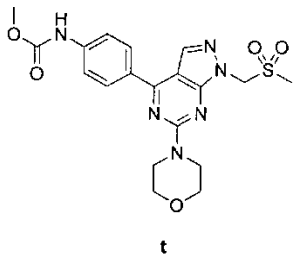
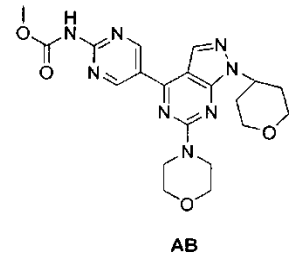
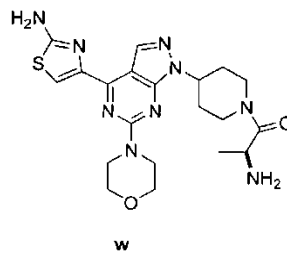
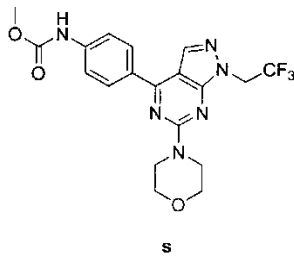
[0467]

표 3

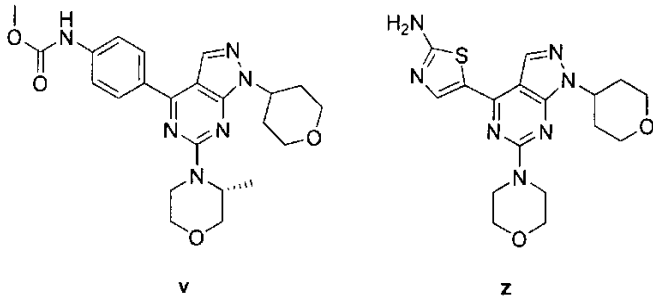
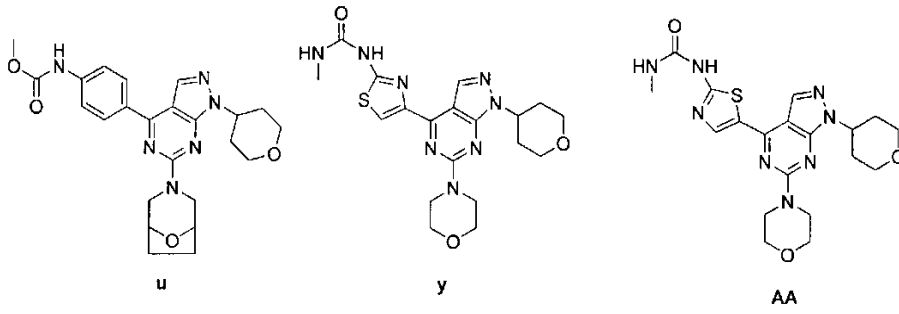


[0468]

표 4

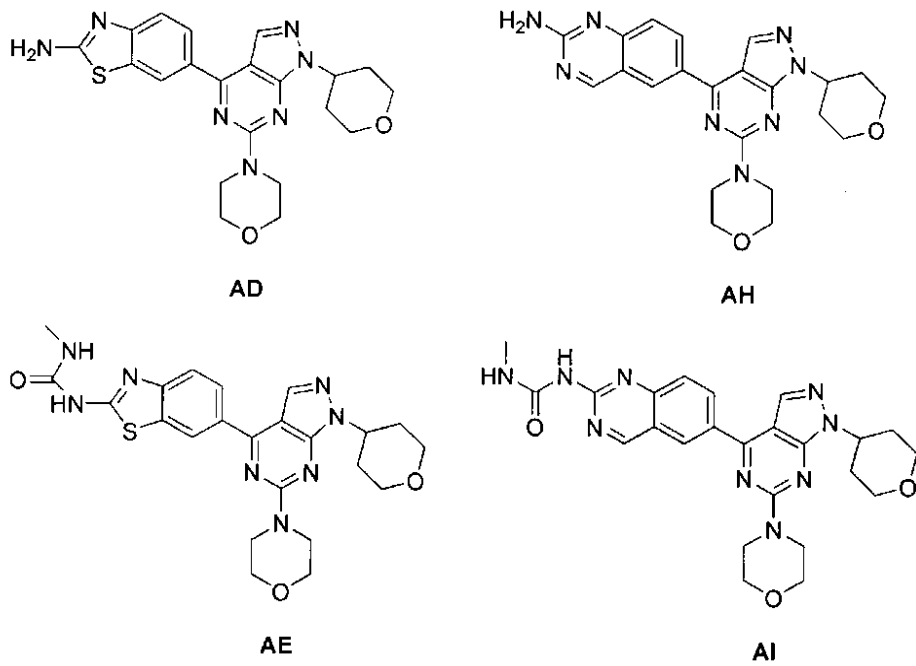


[0469]

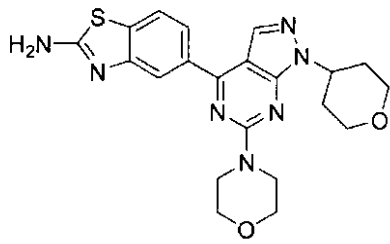


[0470]

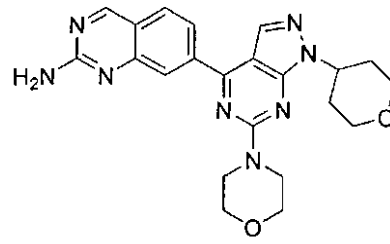
표 5



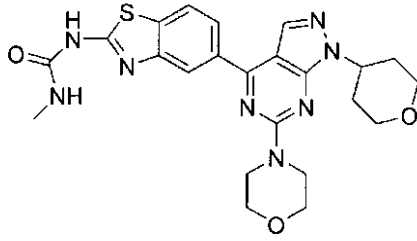
[0471]



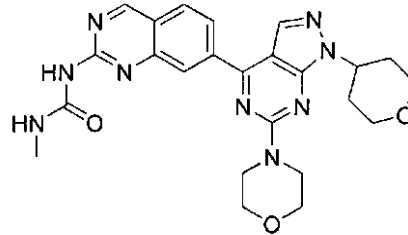
AF



AJ



AG



AK

[0472]

[0473] 일 측면에서, 화합물은 다음 중 하나이다:

[0474] 5-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e] 피리미딘-4-일)피리미딘-2-일아민;

[0475] 5-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e] 피리미딘-4-일)-4-메틸피리미딘-2-일아민;

[0476] 4-{1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-4[2-(디플루오로메틸)벤지이미다졸일]피라졸로[5,4-d]피리미딘-6-일}모르폴린;

[0477] 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 4-메틸피페라지닐 케톤;

[0478] 1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐] -2-메틸프로판-2-올; 또는

[0479] 2-[4-[2-(디플루오로메틸)벤지이미다졸일]-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]에탄-1-올.

[0480] 일 측면에서, 화합물은 다음 중 하나이다.

[0481] 5-(6-모르폴리노-1-에스이씨-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-아민;

[0482] 2-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판-1-올;

[0483] 2-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판-1-올;

[0484] N-(4-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐)메톡시카르복사미드;

[0485] Tert-부틸 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일 피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딘카르복실레이트;

[0486] 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로 [5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 3-피리딜 케톤 HCl 염;

[0487] 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 4-피리딜 케톤 HCl 염;

[0488] 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 4-플루오로페닐 케톤 HCl 염;

[0489] 메톡시-N-[4-(1-{1-[(4-메틸피페라지닐)카르보닐]

(4-피페리딜)}-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐]카르복사미드;

- [0490] N-(4-{1-[1-((2S)-2-아미노프로파노일)(4-피페리딜)]-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐) 메톡시카르복사미드 HCl 염;
- [0491] N-[4-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐]메톡시카르복사미드;
- [0492] 5-(6-모르폴린-4-일-1-옥솔란-3-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일아민 HCl 염;
- [0493] (에틸아미노)-N-{4-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-모르폴린-4-일피라졸로 [4,5-e]피리미딘-4-일]페닐}카르복사미드;
- [0494] 1-{4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜}-2-(디메틸아미노)에탄-1-온;
- [0495] (2R)-2-아미노-1-{4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로 [5,4-d]피리미디닐]피페리딜}프로판-1-온;
- [0496] 2-아미노-1-{4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4- d]피리미디닐]피페리딜}-2-메틸프로판-1-온; 또는
- [0497] 아미노시클로프로필 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜 케톤.

- [0498] 일 측면에서, 화합물은 다음 중 하나이다.
- [0499] 메틸 N-[4-[6-모르폴리노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;
- [0500] 메틸 N-[4-[1-(메틸설포닐메틸)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;
- [0501] 메틸 N-[4-[6-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-테트라히드로피란-4-일- 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;
- [0502] 메틸 N-[4-[6-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]페닐]카바메이트;
- [0503] (2S)-2-아미노-1-[4-[4-(2-아미노티아졸-4-일)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딜]프로판-1-온;
- [0504] 4-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
- [0505] 1-메틸-3-[4-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-일]우레아;
- [0506] 5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
- [0507] 1-메틸-3-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)티아졸-2-일]우레아;
- [0508] 메틸 N-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일]카바메이트;
- [0509] 1-메틸-3-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일]우레아;
- [0510] 6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민;
- [0511] 1-메틸-3-[6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)- 1,3-벤조티아졸-2-일]우레아;
- [0512] 5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3- 벤조티아졸-2-아민;
- [0513] 1-메틸-3-[5-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]우레아;
- [0514] 6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-아민;
- [0515] 7-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-아민;

- [0516] 1-메틸-3-[7-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-일]우레아; 또는
- [0517] 1-메틸-3-[6-(6-모르폴리노-1-테트라히드로피란-4-일-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)퀴나졸린-2-일]우레아.
- [0518] 본원의 화학식(예를 들어, 화학식 II, III, IV)의 화합물의 합성은 본 기술분야의 합성 화학자에 의해 쉽게 얻어질 수 있다. 관련 절차 및 중간체는 예를 들어 본원에 기술된다. 본원에 인용된 특허, 특허 출원 및 공개, 전통적인 저널 또는 인터넷을 통해서만 얻을 수 있는 것의 각각은 본 출원 명세서의 내용에 참고로서 모두 포함된다.
- [0519] 본원의 화학식(예를 들어, 화학식 II, III, IV)의 화합물을 합성하는 다른 접근방법은 본원에 인용된 다른 참고 문헌으로부터 용이하게 채택될 수 있다. 이러한 절차의 다양성 및 이들의 최적화는 당업자의 기술범위 내이다.
- [0520] 특정한 접근방법 및 상기 보여준 화합물은 제한하기 위한 것이 아니다. 본원의 반응식의 화학구조는 동일한 변수 이름(예를 들어, R1, R2, R, R', X, 등)으로 식별되든 아니든, 화합물 화학식에서 해당하는 위치의 작용기 정의 (부분(moiety), 원자 등)에 의해 적합하게 정의된 변수를 묘사한다. 다른 화합물 구조의 합성에서 사용하기 위한 화합물 구조의 작용기의 적합성은 당업자의 지식범위 내이다. 본원의 반응식에서 명시적으로 보여주지 않은 절차를 포함하여 본원의 화학식(예를 들어, 화학식 II, III, IV)의 화합물을 합성하기 위한 추가의 방법 및 이의 합성 절차는 본 기술분야의 화학자의 능력범위 내이다. 경쟁 부산물을 최소화해야 할 경우, 반응조건을 최적화하기 위한 방법은 본 기술분야에 공지되어 있다. 본원에 기술된 방법은 또한 추가로 본원에 기술된 단계의 전 또는 후에, 본원의 화합물을 궁극적으로 합성할 수 있도록 하기 위하여 적합한 보호기를 추가 또는 제거하기 위한 단계가 더 포함될 수 있다. 또한, 원하는 화합물을 얻기 위하여 다양한 합성 단계를 다른 순서로 수행할 수 있다. 응용 가능한 화합물을 합성하기에 유용한 합성 화학 변환 및 보호기 방법 (보호 및 탈보호)은 본 기술분야에 공지되어 있고 예를 들어, 다음에 기재된 것들을 포함한다: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser 's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 및 이의 후속판.
- [0521] 본원에 기술된 합성 방법은 또한 추가로 임의의 반응식에 기술된 단계의 전 또는 후에, 본원에서 설명된 화학식의 화합물을 궁극적으로 합성할 수 있도록 하기 위하여 적합한 보호기를 추가 또는 제거하기 위한 단계가 더 포함될 수 있다. 본원에 기술된 방법은 하나의 화학식의 화합물을 다른 화학식의 화합물로 전환하기 위해 고려된다. 전환방법은 반응기 내에서 수행될 수 있거나 중간 화합물을 분리하여 수행될 수 있는 하나 또는 그 이상의 화학변환을 의미한다. 변환은 본원에 인용된 참고문헌을 포함하여 공지된 기술 및 프로토콜을 이용하여 시작 화합물 또는 중간체를 추가의 반응물과 반응하는 것을 포함할 수 있다. 중간체는 정제 (예를 들어, 여과, 증류, 승화, 결정화, 분쇄, 고체상 추출, 및 크로마토그래피)하여 또는 정제 없이 사용될 수 있다.
- [0522] 본 발명에 의해 구상되는 치환기 및 변형체의 조합은 단지 안정한 화합물을 형성할 수 있는 조합이다.
- [0523] 본 발명은 또한 본원의 임의의 화학식(예를 들어, 화학식 II, III, IV)의 화합물, 해당하는 경우, 약학적으로 허용되는 상기 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물의 유효량; 및 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 약학적 용도("약학 조성물")를 위해 제형화되고, 여기서 담체는 약학적으로 허용되는 담체이다. 담체(들)는 반드시 제형의 다른 성분과의 용화되는 의미에서 "허용가능"하여야 하고, 약학적으로 허용되는 담체의 경우, 의약에 사용되는 일반적인 양으로 수용자에게 해롭지 않아야 한다.
- [0524] 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체, 보조제(adjutant) 및 매체(vehicle)는 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트와 같은 버퍼, 글리신, 소르빈산, 소르빈산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 프로타민 설페이트와 같은 전해질, 인산수소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블락 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지방(wool fat)을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

- [0525] 본 발명의 약학 조성물은 경구, 직장, 비강, 국소적 (구강 및 설하 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함) 투여로 적합한 조성물을 포함한다. 임의의 실시예에 있어서, 본원의 화학식의 화합물은 경피투여 된다 (예를 들어, 경피투여 패치를 사용). 다른 제형은 제약 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 예를 들어, 정제 및 서방형 캡슐의 유닛 제형으로 및 리포솜으로 편리하게 존재할 수 있다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985) 참조.
- [0526] 이러한 제조방법은 투여될 분자와 하나 또는 그 이상의 추가의 성분을 구성하는 담체와 같은 성분과 조합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분과 액체의 담체, 리포솜 또는 미세한 고형의 담체 또는 둘 다를 균일하게 조합하고, 필요 시 상기 생성물을 형태화 함으로써 제조된다.
- [0527] 임의의 바람직한 실시예에서, 화합물은 경구 투여된다. 경구 투여로 적합한 본 발명의 조성물은 각각 유효량의 활성 성분을 포함하는 캡슐, 봉지 또는 정제와 같은 개별 단위로; 파우더 또는 과립으로; 용액으로, 또는 수용액 또는 비수용액 내의 현탁액으로; 또는 수중 유적형 액체의 에멀전으로 또는 유중 수적형 액체의 에멀전으로, 또는 리포솜으로 포장되거나 볼루스 등으로 존재할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 화합물의 흡수 속도를 유리하게 증가시킬 수 있는 현탁액을 포함하기에 유용할 수 있다.
- [0528] 정제는 선택적으로 하나 또는 그 이상의 추가의 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면-활성 또는 분산제와 혼합된 활성 성분을 적합한 기계로 파우더 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 축축해진 파우더 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있고 서서히 또는 조절된 활성 성분의 방출을 위하여 제형화될 수 있다. 본원의 약학적 활성 성분 및 본 기술분야에서 알려진 다른 화합물의 조성물을 서서히 또는 조절된 방출을 위한 제형 방법은 본 기술분야에 공지되고 몇몇의 미국 특허에 기재되어 있고 그 예는 미국 특허 제4,369,172호; 및 제4,842,866호, 및 이들에 인용된 참고문헌이나 이에 한정되지는 않는다. 코팅은 장으로 화합물을 전달 위하여 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제6,638,534호, 제5,217,720호, 및 제6,569,457호, 제6,461,631호, 제6,528,080호, 제6,800,663호, 및 이들에 인용된 참고문헌 참조). 본 발명의 화합물을 위한 유용한 제형은 장용성 펠렛 형태이고, 장용성 펠렛의 장용층은 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트를 포함한다.
- [0529] 경구용 정제의 경우, 주로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 일반적으로 첨가된다. 경구투여용 캡슐의 경우, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 액체의 현탁액이 경구로 투여되는 경우, 활성 성분은 에멀전화제 및 현탁화제와 혼합된다. 필요에 따라, 임의의 감미료 및/또는 향미료 및/또는 색소제가 첨가될 수 있다.
- [0530] 국소적 투여용으로 적합한 조성물은 향미 기반에, 보통 슈크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 내의 성분을 포함하는 로젠지; 및 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기반에 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastille)을 포함한다.
- [0531] 비경구 투여용으로 적합한 조성물은 항산화제, 버퍼, 세균발육 저지제 및 수용자의 피와 등장화하는 제형을 만드는 용질을 포함하는 수용성 및 비수용성 멸균 주사액; 및 현탁화제 및 점증제를 포함할 수 있는 수용성 및 비수용성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위용량 또는 다회 투여용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 존재할 수 있고 사용하기 바로 전 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 증류수의 첨가만을 요구하는 동결건조 조건으로 저장될 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액은 멸균 파우더, 과립제 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0532] 이러한 주사액은 예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 오일성 현탁액의 형태일 수 있다. 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 트윈 80과 같은) 및 현탁화제를 사용하여 본 기술분야에서 공지의 기술에 따라 제형화 될 수 있다. 멸균 주사 가능한 조합제(preparation)는 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 예를 들어 1,3-부탄디올 내의 용액과 같은 용매 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 이 중 허용 가능한 매체 및 용매는 만니톨, 물, 링거 용액(Ringer's solution) 및 나트륨 클로라이드 등장 용액일 수 있다. 또한, 멸균된 지방유(fixed oil)는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완화성 지방유(bland fixed oil)를 사용할 수 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산은 주사 가능한 조합제로 유용하고, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연의 약학적으로 허용되는 오일, 특히 이의 폴리옥시체틸화된 버전으로 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 긴사슬의 알코올 또는 분산제를 포함할 수 있다.
- [0533] 본 발명의 약학 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 본 발명의 화합물

과 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 이에 따라 직장에서 용융되어 활성 성분을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍(beeswax) 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0534] 본 발명의 약학 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생물학적 이용가능성을 향상시키기 위한 흡수 개선제, 플루오르탄소 및/또는 본 기술분야에 공지된 다른 가용화 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0535] 본 발명의 약학 조성물의 국소적 투여는 원하는 치료가 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함할 때 특히 유용하다. 피부에 국소적 적용을 위하여 약학 조성물은 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 연고로 제형화되어야 한다. 본 발명의 화합물의 국소적 투여용 담체는 미네랄 오일, 액체 원유, 화이트 원유(white petroleum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 약학 조성물은 담체에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화 될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리스orb에이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 좌제 제형에 의해 또는 적합한 관장 제형으로 보다 아래의 장관(lower intestinal tract)으로 국소적으로 적용될 수 있다. 국소적 경피 패치 및 이온영동식 투여 또한 본 발명에 포함된다.
- [0536] 본 발명의 화합물이 포유류에 투여될 때, 특히 바람직한 유도체 및 전구약물은 모화합물 중에 비하여 이러한 화합물의 생물학적 이용가능성을 증가시키거나 (예를 들어, 경구로 투여된 화합물이 혈액 내로 보다 용이하게 흡수되게 하고), 생물학적 영역(예를 들어, 뇌 또는 중추신경계)에 본 발명의 모화합물의 전달을 증진시킨다. 바람직한 전구약물은 수중 용해도 또는 내장막(gut membrane)을 통한 능동수송을 증가시키는 기가 본원에 기술된 화학식의 구조에 첨가된 유도체를 포함한다. 예를 들어, Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 1 13-191 ; Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-1 12; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214 참조.
- [0537] 대상자 치료의 적용은 국소적으로 될 수 있어 원하는 부분에만 투여될 수 있다. 주사, 카테터(catheter), 투관침(trocar), 발사기(projectile), 플로릭 젤(pluronic gel), 스텐트(stent), 서방형 폴리머 또는 내부로 삽입 가능한 다른 장치와 같은 다양한 기술이 원하는 부분에 조성물을 제공하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0538] 다른 실시예에 따르면, 본 발명은 이식가능한 약물 방출 장치와 본 발명의 화합물 또는 조성물을 접촉하는 단계를 포함하는 상기 약물 방출 장치를 삽입하는 방법을 제공한다. 이식가능한 약물 방출 장치는 생분해성 폴리머 캡슐 또는 볼렛, 비분해성의 확산성 폴리머 캡슐 및 생분해성 폴리머 웨이퍼를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0539] 다른 실시예에 따르면, 본 발명은 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능한 의료기기를 제공하고, 여기서 상기 화합물은 치료적으로 활성을 갖는다.
- [0540] 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 조성물은 제 2의 치료제를 더 포함할 수 있다. 제 2 치료제는 자체로 또는 본원의 화학식의 임의의 화합물과 함께 투여되었을 때 이로운 특성을 갖는 것으로 알려진 또는 갖는 임의의 화합물 또는 치료제이다. 이러한 화합물과 유용하게 조합될 수 있는 약물은 상기 기술된 질환 및 장애를 치료하기 위한 다른 키나아제 억제제 및/또는 다른 화학 치료제를 포함한다.
- [0541] 이러한 약제는 본 기술분야에 상세하게 기술되어 있다. 바람직하게는, 제 2 치료제는 종양으로부터 선택된 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 유용한 약제이다.
- [0542] 보다 바람직하게, 본 발명의 화합물과 함께 제형된 제2치료제는 종양, 면역 장애, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 신진대사/내분비 장애 및 신경계 장애와 같이 PI3K 영향을 받는 질병/장애의 치료에 유용한 약제이다.
- [0543] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 서로 조합되는 본 발명의 화합물 및 제 2 치료제의 분리 제형을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "서로 조합되는"은 분리 제형이 함께 포장되거나 서로 부착되어 함께 판매되고 투여되는

(서로 24시간 미만 내에, 연속적으로 또는 동시에) 것이 바람직함을 의미한다.

- [0544] 본 발명의 약학 조성물에서, 본 발명의 화합물은 유효량으로 존재한다. 본원에 사용된 "유효량"은 적합한 투여 요법으로 투여되었을 경우, 치료될 장애의 발병의 심각성, 기간 또는 진행을 경감 또는 감소시키거나, 치료될 질환이 더 진행되는 것을 방지하고, 질환의 감퇴를 야기하며, 다른 치료법의 예방적 또는 치료적 효과를 향진시키는 데 충분한 양을 의미한다.
- [0545] 인간과 동물에 대한 투여량의 상관관계(체표면적 제곱미터 당 밀리그램에 기초)는 Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219에 나타나 있다. 체표면적은 환자의 키와 체중으로부터 대략적으로 산출될 수 있다. 예를 들면, Scientific tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, NY, 1970, 537 참조. 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg의 범위이다. 당업자에 인식되어 있는 바와 같이, 유효한 투여량은 치료되는 질병, 질병의 중증정도, 투여의 방법, 환자의 성별, 나이 및 통상적인 건강증상, 부형제(excipient)의 사용, 다른 약품의 상용에 따른 다른 약물치료와의 병행 가능성 및 치료 담당자의 판단에 따라 달라질 수 있다.
- [0546] 제 2 치료제를 포함하는 약학 조성물에 대해서, 제 2 치료제의 유효량은 이를 단일치료 요법(monotherapy regime)으로 보통 사용하는 용량의 약 20% 내지 100%이다. 바람직하게는, 유효량은 보통 단일치료 용량의 약 70% 내지 100%이다. 이러한 제 2 치료제의 일반적 단일치료 용량은 본 기술분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) 참조하고, 각각은 본원에서 전체가 참조로 포함된다.
- [0547] 상기에서 언급된 제 2 치료제 중에는 본 발명의 화합물과 상승적으로 작용할 것으로 예상된다. 상승적인 작용이 발생할 경우, 제 2 치료제 및/또는 본 발명의 화합물의 효과적인 유효량은 단독투여시 요구되는 효과적인 유효량보다 감소될 것이다. 이는 본 발명의 화합물 또는 제 2 치료제의 독성 부작용의 최소화, 효능의 상승, 투여 또는 용도의 용이성 향상 및/또는 화합물 제조 또는 제형화의 전체 비용 절감의 장점을 가진다.
- [0548] **치료방법**
- [0549] 다른 실시예에 따르면, 본 발명은 질환 또는 장애 또는 이의 증상 (예를 들어, 본원에 기술된 질환 또는 장애 또는 이의 증상)에 취약하거나 앓고 있는 대상자에게 본 발명의 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 상기 대상자의 치료방법을 제공한다. 상기 질환은 본 기술분야에 널리 공지되고 본원에 또한 기술된다.
- [0550] 일측면에서, 치료 방법은 하나 또는 다수의 PI3K에 의해 영향을 받는다(예를 들어, 질병이 PI-3K δ ; PDK α , β , δ , γ 에 영향을 받는다) 질병의 치료를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 본 발명의 방법은 Drees et al in Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732 에서 논의된 것과 같은 질병 또는 상태를 앓고 있거나 취약한 대상자를 치료하는데 이용된다. 이들은, 종양, 면역 장애, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 신진대사/내분비 장애 및 신경계 장애를 포함한다. 신진대사/내분비 장애의 예는 당뇨와 비만을 포함한다.
- [0551] 본 화합물이 사용되어 치료하는 종양의 예는 백혈병, 뇌종양, 신장종양, 위종양 및 피부종양, 방광종양, 유방종양, 자궁종양, 폐종양, 결장종양, 전립선종양, 난소종양 및 췌장종양을 포함한다. 면역 장애, 종양, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 염증, 신진대사/내분비 장애 및 신경계 장애를 겪는 인간 또는 동물 환자는 따라서 이전에 정의된 본 발명의 화합물의 투여를 포함하는 방법에 의해 치료될 수 있다. 환자의 상태는 따라서 개선될 수 있다.
- [0552] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 질병 및 상태는 종양, 뇌졸중, 당뇨, 간비대, 심혈관 질환, 알츠하이머병, 낭성섬유증(cystic fibrosis), 바이러스병, 자가면역질환, 죽상동맥경화증, 재협착, 건선, 알러지 장애, 염증, 신경계 장애, 호르몬 관련 질환, 장기 이식에 연관된 상태, 면역결핍 장애, 늑골 파괴 질환, 증식 장애, 감염병, 세포괴사에 연관된 상태, 트롬빈-유도 혈소판 응집(thrombin-induced platelet aggregation), 만성 골수성 백혈병, 간 장애, T 세포 활성화를 포함하는 병적 면역 상태(pathologic immune conditions involving T cell activation), 및 CNS 장애를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0553] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 종양은 유방, 난소, 자궁경부, 전립선, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 교모세포종(glioblastoma), 신경세포종(neuroblastoma), 위, 피부, 각질극세포종(keratoacanthoma), 폐, 표피

모양암종(epidermoid carcinoma), 대세포암종(large cell carcinoma), 비-소 세포폐암종(non-small cell lung carcinoma; NSCLC), 소세포암종(small cell carcinoma), 폐샘암종(lung adenocarcinoma), 골수, 결장, 샘종(adenoma), 췌장, 샘암종(adenocarcinoma), 갑상선, 갑상샘소포암종(follicular carcinoma), 미분화암종(undifferentiated carcinoma), 유두모양암종(papillary carcinoma), 고환종(seminoma), 악성흑색종(melanoma), 육종(sarcoma), 방광암종(bladder carcinoma), 간암종 및 담즙관(liver carcinoma and biliary passages), 신장암종(kidney carcinoma), 골수장애(myeloid disorders), 림프구장애(lymphoid disorders), 모발세포(hairy cells), 입속 및 인두(buccal cavity and pharynx), 입술, 혀, 입, 인두, 소장, 결장직장(colonrectum), 대장, 직장, 뇌 및 중추신경계, 호지킨병(Hodgkin's) 및 백혈병 을 포함하지만,, 이에 한정되지 않는다.

[0554] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 심혈관 질환은 재협착(restenosis), 심장비대(cardiomegaly), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 심근경색, 및 울혈성심장기능상실(congestive heart failure)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0555] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 신경퇴행성 질병(Neurodegenerative disease)은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 헌팅턴병, 및 대뇌허혈(cerebral ischemia), 및 외상성 손상(traumatic injury), 글루탐산염 신경독성(glutamate neurotoxicity) 및 저산소증(hypoxia)에 의한 신경퇴행성 질병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0556] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증은 류머티스성 관절염, 건선, 접촉 피부염, 및 지연성 과민반응을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0557] 일측면에서, 치료 방법은 mTOR 키나제에 의해 영향을 받는 장애의 방법을 포함한다.

[0558] 본원에 기술된 방법은 구체적 치료를 필요로 하는 대상자를 식별하는 것도 포함한다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상자를 식별하는 것은 대상자 또는 건강 전문가의 판단에 의할 수 있고 주관적(예를 들어, 소견) 또는 객관적(예를 들어, 테스트 또는 진단 방법에 의해 측정)일 수 있다.

[0559] 다른 실시예에서, 본 발명은 세포와 본원의 화학식의 임의의 하나 또는 그 이상의 화합물과 접촉하는 단계를 포함하는, 세포 내의 PI3K의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0560] 다른 실시예에서, 상기 치료방법은 환자에게 하나 또는 그 이상의 제 2 치료제를 공-투여(co-administering)하는 단계를 더 포함한다. 제 2 치료제의 선택은 본원의 공-투여에 유용한 것으로 알려진 임의의 제 2 치료제로부터 될 수 있다.

[0561] 본원에서 사용되는 용어 "공-투여"는 제 2 치료제가 단일 투여 형태(본 발명의 화합물과 상기 기재된 제 2 치료제를 포함하는 본 발명의 조성물과 같이)으로서, 또는 분리, 다회 투여 형태로서 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있음을 의미한다. 또한, 추가 치료제는 본 발명의 화합물의 투여 전, 연속적으로 또는 투여 후 투여될 수 있다. 그러한 조합 치료에 있어서, 본 발명의 화합물 및 제 2 치료제 모두는 통상적인 방법으로 투여된다. 대상자에게 본 발명의 화합물 및 제 2 치료제를 포함하는 본 발명의 조성물의 투여는, 치료 과정 동안의 다른 시간대에 동일한 치료제, 임의의 다른 제 2 치료제, 또는 본 발명의 임의의 화합물을 상기 대상자에게 독립적으로 투여하는 것을 금지하지 않는다.

[0562] 이러한 제 2 치료제의 유효량은 당업자에게 잘 알려져 있고 투여량 결정에 대한 안내도 본원에 참조된 특허 및 공개특허뿐만 아니라, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), 및 기타 다른 의학 문헌에 나타나 있다. 그러나, 상기 제 2 치료제의 최적의 유효량의 범위를 결정하는 것은 숙련된 전문가의 판단 이내의 범위임이 잘 알려져 있는 것이다.

[0563] 제 2 치료제가 대상자에게 투여되는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물의 유효량은 제 2 치료제가 투여되지 않은 경우의 유효량보다 적다. 다른 실시예에 있어서, 상기 제 2 치료제의 유효량은 본 발명의 화합물이 투여되지 않은 경우의 유효량보다 적다. 이러한 경우, 각 약물의 높은 투여량에 따른 원하지 않는 부작용이 최소화될 수 있다. 다른 잠재적인 장점들(제한 없는 투여 용법의 개선 및/또는 약물 비용의 감소 포함)은 당업자에게는 자명할 것이다.

[0564] 또 다른 측면에서, 대상자의 상기 기술된 질병, 장애 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 단일 조성물로 또는

분리형 제형으로의 의약품 제조에 있어서, 본원의 화학식(예를 들어, 화학식 II, III, IV)의 임의의 화합물 자체 또는 하나 또는 그 이상의 상기 기술된 제 2 치료제와 함께, 상기 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명의 다른 측면은 본원에 기술된 질병, 장애 또는 이의 증상의 환자의 치료 또는 예방의 용도를 위한 본원의 화학식의 화합물이다.

[0565] 다른 측면에서, 본원의 방법은 치료 투여에 반응하는 대상자를 모니터링하는 단계를 더 포함한다. 이러한 모니터링은 치료 요법의 마커나 지표로서 대상자의 조직, 체액, 표본, 세포, 단백질, 화학적 마커, 유전 물질 등의 주기적인 샘플링을 포함할 수 있다. 다른 방법에 있어서, 상기 치료의 적합성의 관련 표시 또는 지표의 평가에 의해 대상자가 상기 치료를 필요로 하는지 미리 선별되거나 확인된다.

[0566] 일 실시예에 있어서, 본 발명은 치료 진행을 모니터링하는 방법을 제공한다. 방법은 본원에 기술된 장애 또는 이의 증상에 취약하거나 앓고 있는 대상자의 진단 마커(marker)의 레벨 (예를 들어, 본원의 화합물에 의해 조절되는 본원에 기술된 임의의 타겟 또는 세포 타입) 또는 진단 측정방법(예를 들어, 스크리닝, 검정(assay))을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상자는 상기 질환 또는 이의 증상을 치료하기 위하여 충분한 치료량의 본 발명의 화합물을 투여받는다. 상기 방법에 의해 결정된 마커의 레벨은 건강한 정상 대조군 또는 상기 대상자의 질환 상태를 갖는 다른 환자의 알려진 마커의 레벨과 비교할 수 있다. 바람직한 실시예에 있어서, 대상자의 마커의 두번째 레벨은 첫번째 레벨 결정 이 후 시점에 결정되고, 두 레벨은 질환의 과정 또는 치료의 효능을 모니터링 하여 비교된다. 임의의 바람직한 실시예에서, 대상자의 마커의 사전 치료 레벨이 본 발명에 따른 초기 치료 전에 결정되고; 이 마커의 사전 치료 레벨은 치료 개시 후 대상자의 마커의 레벨과 비교하여 치료의 효능을 측정한다.

[0567] 임의의 방법 실시예에 있어서, 대상자의 마커 레벨 또는 마커 활성은 적어도 한번 측정된다. 예를 들어, 동일한 환자, 다른 환자 또는 정상인으로부터 이전 또는 연속하여 얻은 마커 레벨의 또 다른 측정과 마커 레벨의 비교는 본 발명에 따른 치료가 원하는 효과를 갖는지 및 치료가 적절한 투여량 수준의 조절을 허용하는지 아닌지를 측정하는데 유용할 수 있다. 마커 레벨의 측정은 본 기술분야에 공지이거나 본원에 기술된 임의의 적합한 샘플링/발현검정법을 이용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 조직 또는 유체 샘플은 먼저 대상자로부터 분리된다. 적합한 샘플의 예는 혈액, 오줌, 조직, 입 또는 땀 세포 및 뿌리를 포함한 머리카락 샘플이다. 다른 적합한 샘플은 본 기술분야의 당업자에게 알려져 있다. 샘플의 단백질 레벨 및/또는 mRNA 레벨(예를 들어, 마커 레벨)의 측정은 효소면역분석법, ELISA, 방사성 동위원소/분석 기술, 블랏분석법(blotting)/화학발광법(chemiluminescence method), 실시간 PCR, 등과 같은 본 기술분야에 공지인 임의의 적합한 기술을 이용하여 수행될 수 있으나 이에 국한되는 것은 아니다.

[0568] 본 발명은 또한 본원에 기술된 질병, 장애, 또는 이의 증상을 포함한 질병, 장애, 또는 이의 증상을 치료하는데 사용되는 키트를 제공한다. 상기 키트는: a) 본원의 임의의 화학식(예를 들어, 화학식 II, III, IV)의 화합물 또는 이의 염; 또는 전구약물, 또는 이의 전구약물의 염; 또는 이의 수화물, 용매화물, 또는 다형체를 포함하는 약학 조성물을 포함하며, 여기서 상기 약학 조성물은 컨테이너 내에 있고; b) 본원에 기술된 질병, 장애, 또는 이의 증상을 포함한 질병, 장애, 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학 조성물의 사용 방법을 기술하는 설명을 포함한다.

[0569] 상기 컨테이너는 상기 약학적 조성물을 함유할 수 있는 용기(vessel) 또는 밀봉되어 있거나 밀봉 가능한 장치일 수 있다. 그 예는 병, 분할되거나 다중의 챔버로 구성된 홀더를 갖는 병(여기서, 각 분할부 또는 챔버는 상기 조성물의 단일 투여량을 포함하고), 분할된 호일 패킷(여기서, 각각의 분할부가 상기 조성물의 단일 투여량을 포함하고), 또는 상기 조성물을 단일 투여량으로 분배하는 분배기(dispenser)를 포함한다. 컨테이너는 약학적으로 허용가능한 물질로 제조된 본 기술분야에 알려진 임의의 통상의 형상 또는 형태일 수 있고, 예를 들면, 종이 또는 카드보드 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지(jar), 재밀봉이 가능한 가방(예를 들어, 다른 컨테이너로 배치하기 위한 정제의 "리필"을 담기 위한 것), 또는 치료 스케줄에 따라 눌러서 각각의 투여량을 뽑을 수 있는 기포 팩(blister pack)이다. 사용되는 컨테이너는 투여될 약물의 정확한 형태에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들면, 통상의 카드보드 박스는 액상의 현탁액을 함유하는 데에는 사용되지 않을 것이다. 하나 이상의 컨테이너가 단일 투여형태를 판매하기 위해 단일 패키지에 함께 사용될 수 있을 것이다. 예를 들면, 정제는 병에 함유된 다음, 박스에 함유될 수 있다. 일 실시예에서, 상기 컨테이너는 기포 팩이다.

[0570] 키트는 부가적으로 내과 의사, 약사 또는 대상자에 대한 정보 및/또는 안내서를 포함할 수 있다. 기억 보조기는 섭취되어야만 하는 정제 또는 캡슐의 투여요법의 요일에 상응하는 복용량을 포함하는 각 챔버 또는 분할부에 인쇄될 수, 또는 각 챔버 또는 분획에 인쇄된 요일들, 또는 동일한 타입의 정보를 포함하는 카드를 포함한다.

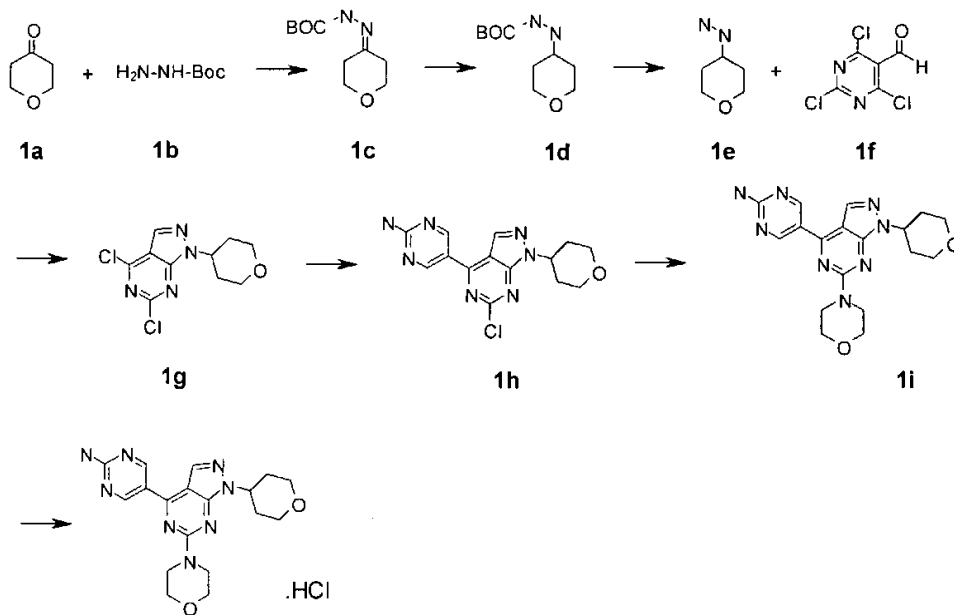
[0571] 이에 한정되지 않는 예를 들어, 인쇄, 전자, 컴퓨터 판독가능 저장 매체 또는 다른 형태로 본원에 인용된 초록, 기사, 잡지, 출판물, 텍스트, 논문, 기술적 데이터 시트, 인터넷 웹사이트, 데이터 베이스, 특허, 특허출원 및 특허 공개를 포함한 모든 참조는 전체로 참조로 인용된다.

[0572] **실시예**

[0573] **대표적인 합성 반응식:**

[0574] 여기서, Cy 및 R1은 화학식 II에 정의되어 있다.

[0575] **실시예 1: 5-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로 [4,5-e] 피리미딘-4-일)피리미딘-2-일아민 HCl 염**



[0576]

[0577] 단계 1: 메탄올 (75mL) 내의 **1a** (2g, 20mmol) 및 **1b** (2.64g, 20mmol)를 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시켜서 다음 단계에서 직접적으로 이용된 **1c**를 수득하였다.

[0578] 단계 2: NaBH₃CN (1.26g, 20mmol)를 50% 아세트산 (70mL) 내의 위에서 획득한 **1c** 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 상온에서 교반하고, 1N NaOH로 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 포화된 NaHCO₃로 세척하고, 건조하고 증발시켜서 흰색 고체로 **1d** (4.3g, ca. 100%)를 수득하였다. TFA (23g, 0.2mol)를 DCM (30mL) 내의 **1d** 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 교반시키고 건조하도록 증발시켜서 다음 단계에서 직접 이용되는 **1e** (6.8g)를 수득하였다.

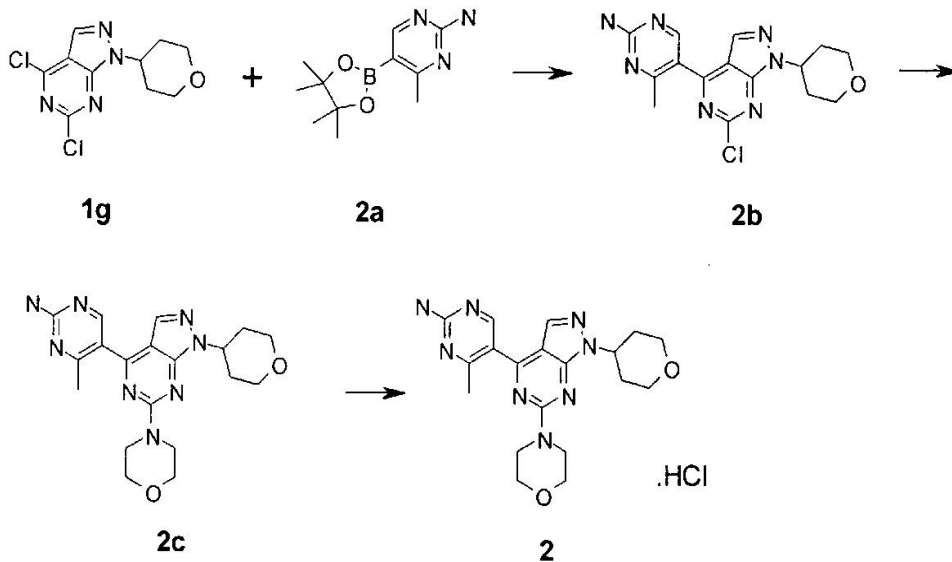
[0579] 단계 3: EtOH (50mL) 내의 **1f** (1.5g, 7.1mmol) 용액에 EtOH (30mL) 내의 **1e** (6.8g, 20mmol) 용액을 적가한 후, TEA (4.46mL, 32mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반시켰고, 0℃로 30분간 따뜻하게 한 뒤 3N HCl로 pH=5~6으로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물과 차가운 에탄올로 세척하고, 건조시켜서 **1g** (1.04g, 60%)를 수득하였다.

[0580] 단계 4: 아세트나이트릴 (50mL)/물 (50mL)의 혼합 용매 내의 **1g** 및 피리미딘-2-일아민에 Na₂CO₃ 및 Pd(Ph₃P)₄ (870mg, 0.75mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 3회 진공으로 만든 후, 60℃로 밤새도록 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM: CH₃OH=0: 1)에 의해 정제하여 **1h**를 수득하였다.

[0581] 단계 5: 모르폴린 (10mL) 내의 **1h** 용액을 80℃로 1시간 동안 가열시키고 진공하에서 증발시켜서 추가적인 정제 없이도 다음 단계에서 이용되는 정제되지 않은 **1i** (496mg, 34%)를 수득하였다.

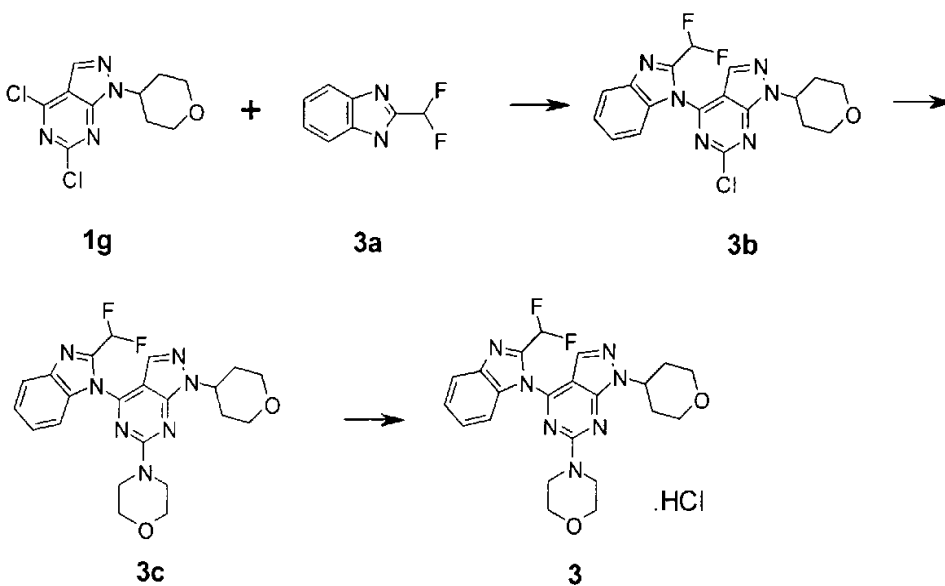
[0582] 단계 6: 메탄올 (2mL) 내의 **1i** 현탁액에 HCl/Et₂O (10mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반시킨 후, 증발시켜서 **1** (590mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ=1.80-1.85 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.69-3.85 (m, 8H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.76-4.84 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.12 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 383.2.

[0583] 실시예 2: 5-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e] 피리미딘-4-일)-4-메틸 피리미딘-2-일아민 HCl 염



[0584] 실시예 1의 절차를 따라서, 화합물 2 가 만들어진다(650mg). ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ=1.83-1.86 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.69-3.84 (m, 8H), 3.99-4.01 (m, 2H), 4.78-4.84 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 397.1.

[0586] 실시예 3: 4-{1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-4[2-(디플루오로메틸) 벤지이미다졸일]피라졸로[5,4-d]피리미딘-6-일}모르폴린 HCl 염

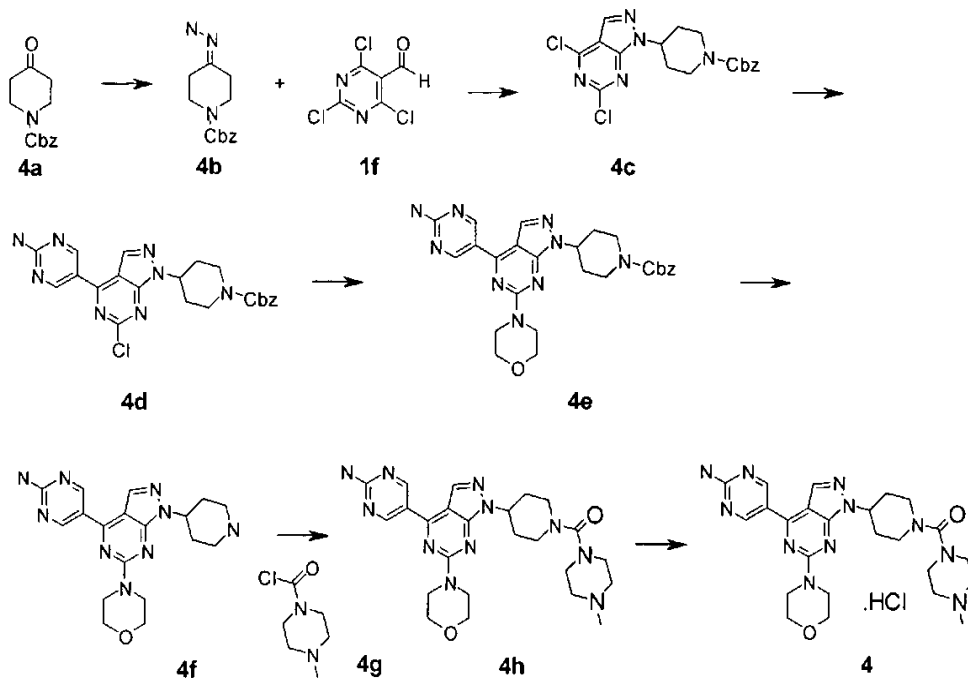


[0587]

[0588] 단계 1: DMF 내의 **3a** 용액에 NaH를 아이스 베스(ice-bath)로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 0-5°C에서 교반시키고 **1g**를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새도록 교반시키고 증발시켜서 DMF를 제거하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1 :2)에 의해 정제하여 **3b**를 수득하였다.

[0589] **3b**에서 **3**까지의 절차는 실시예 1과 유사하다 (630mg). ¹H-NMR (300MHz, DMSO- *d*₆): δ=1.89-1.94 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.70-3.87 (m, 8H), 3.99-4.04 (m, 2H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.33-7.67 (m, 4H), 7.92- 7.94 (m, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 456.1.

[0590] 실시예 4: 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딘 4-메틸피페라지닐 케톤 HCl 염



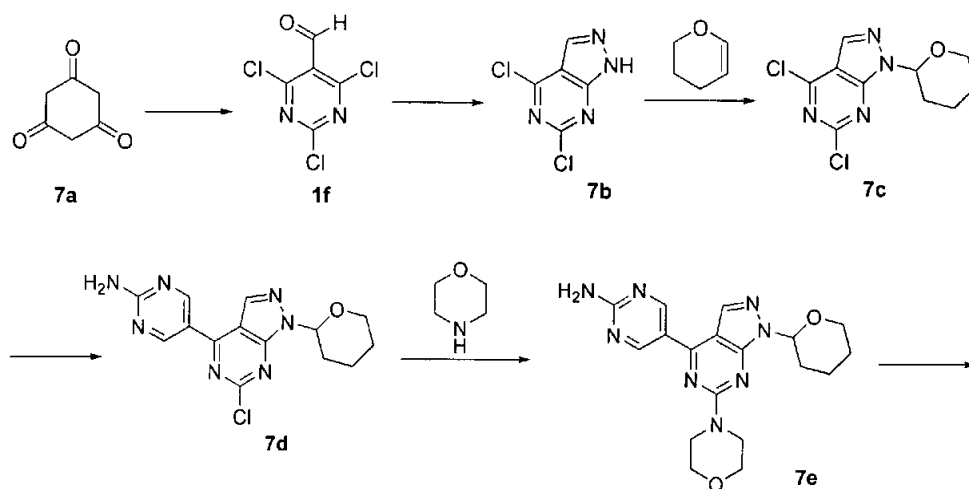
[0591] 단계 1: **4a**부터 **4e**까지의 절차는 실시예 1과 유사하다(**4c**로부터 1.08g, 44%).

[0592] 단계 2: 메탄올 (200mL) 및 DCM (100mL) 내의 **4e** 용액에 10% Pd/C 800mg을 첨가시켰다. 혼합물을 N₂로 세번 진공으로 만들고, H₂ 분위기 하에서 밤새도록 수소화하였다. 여과에 의해 Pd/C를 제거한 후, 반응을 증발시키고 건조시켜서 **4f**를 수득하였다. DMF (10mL) 내의 **4f** 현탁액에 TEA (80mg, 0.62mmol)를 첨가한 후 **4g**를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새도록 교반시키고 증발시켰다. 잔여물은 메탄올로 분말화하여 여과시켜서 **4h**를 수득하였다. **4h**부터 **4**까지의 절차는 실시예 1과 유사하다(**4e**로부터 660mg, 48%). ¹H-NMR (300MHz, DMSO- *d*₆): δ=1.87-1.90 (m, 2H), 2.04- 2.12 (m, 2H), 2.76 (d, 3H), 2.97-3.06 (m, 4H), 3.21-3.38 (m, 4H), 3.65-3.87 (m, 12H), 4.78-4.80 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 10.95 (brs, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 508.2.

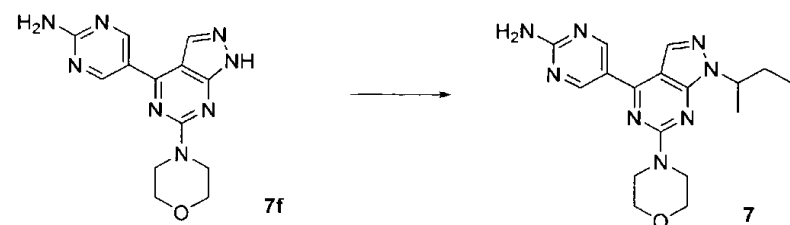
[0594] 실시예 5: 1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로 [5,4-d] 피리미디닐]-2-메틸프로판-2-올 HCl 염

7.18 (t, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 416.0.

[0603] 실시예 7: 5-(6-모르폴리노-1-에스이씨-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리미딘-2-아민의 합성



[0604]



[0605]

[0606] 단계 1: DMF (24mL)을 POCl₃ (150mL, 1.61mol, 6.9eq)에 0℃ 이하에서 적가하고 바르비투르산 (30.0g, 234mmol, 1eq)을 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. POCl₃의 초과량은 진공속에서 제거시키고 생성된 잔여물은 얼음물에 조금씩 부었다. 혼합물을 DCM (100mL)으로 세 번 추출하였고, 유기층은 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조하고 농축해서 녹색 고체인 **1f**를 수득하였다 (38.0g, 수율: 77.2%). ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz, ppm): δ 10.41 (s, 1H).

[0607] 단계 2: 메탄올 (700mL) 내의 **1f** (38.0g, 0.18mol, 1eq) 용액에 메탄올 (180mL) 내의 히드라진 모노하이드레이트 (9.2mL)를 -10℃에서 적가하였고 거기에 메탄올 (180mL) 내의 트리에틸아민 (25.5mL) 용액을 -10℃에서 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 30분간 교반시켰고, 용매를 제거했으며, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 노란색 고체인 **7b**를 수득하였다(22.7g, 수율: 66.8%). ¹H NMR(CDCB, 300MHz, ppm): δ 11.25(s, 1H), 8.23(s, 1H).

[0608] 단계 3: **7b** (5.6g, 26.7mmol, 1eq) 및 TsOH(162mg, 0.85mmol)에 에틸 아세테이트 내의 2H-3,4-다이히드로피란 (6.6mL, 72mmol, 2.7eq)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 세척하였다. 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 흰색 고체인 **7c** (7.2g, 수율: 95%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 273(M+H)⁺

[0609] 단계 4: CH₃CN (90mL) 및 H₂O(90mL) 내의 **7c** (7.2g, 26.3mmol, 1eq), 2-아미노피리미딘-5-붕소산 피나콜 에스테르 (5.1g, 22.9mmol, 0.9eq), NaCO₃(5.6g, 52.8mmol, 2eq), PdCl₂dppf(1.08g, 1.3mmol, .0.5eq) 혼합물을 60℃로 N₂하에서 2 시간 동안 교반시키고, 냉각 후, 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 **7d** (4.5g, 수율: 51.4%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 332(M+H)⁺

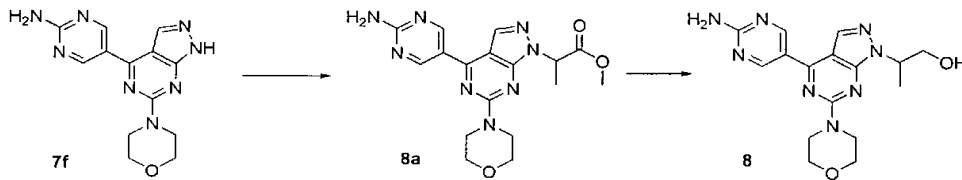
[0610] 단계 5: DMF(20mL) 내의 **7d** (824mg, 2.49mmol, 1eq), 모르폴린 (477mg, 5.48mmol, 2.2eq) 혼합물을 80℃로 3.5 시간 동안 가열시키고, 냉각 후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 물로 세척하고 건조해서 흰색 고체인 **7e** (826mg,

수율: 87%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 383(M+H⁺)

[0611] **단계 6:** HCl/DCM(200mL) 내의 **7e** (836mg, 2.19mmol) 용액을 상온에서 밤새도록 교반시켰다. 용매를 제거하고 잔여물을 PE/DCM=3/1로 분말화하고, 여과하여 고체를 수집하여 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조하여 흰색 고체인 **7f** (730mg, 수율: 정량적)를 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz, ppm): δ 9.08(s, 2H), 8.35(s, 1 H), 7.3 1(s, 2H), 3.76(m, 4H), 3.69(m, 4H).

[0612] **단계 7:** DMF(7mL) 내의 **7f** (630mg, 2.11mmol, 1eq), 2-브로모부탄(275mg, 2mmol, 0.95eq) 및 Cs₂CO₃(2.05g, 6.3mmol, 3eq) 혼합물을 상온에서 밤새도록 교반시켰고, 이를 얼음물에 부었으며, 고체를 여과시키고 FCC로 정제하여 흰색 고체인 화합물 **7** (272mg, 수율: 36%)을 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz, ppm): δ 9.08(s, 2H), 8.39(s, 1 H), 7.35(s, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.82(m, 4H), 3.70(m, 4H), 1.76(m, 2H), 1.41(d, 3H), 0.65(t, 3H). ES-MS m/z: 355(M+H⁺)

[0613] **실시예 8:** 2-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴리노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판-1-올의 합성

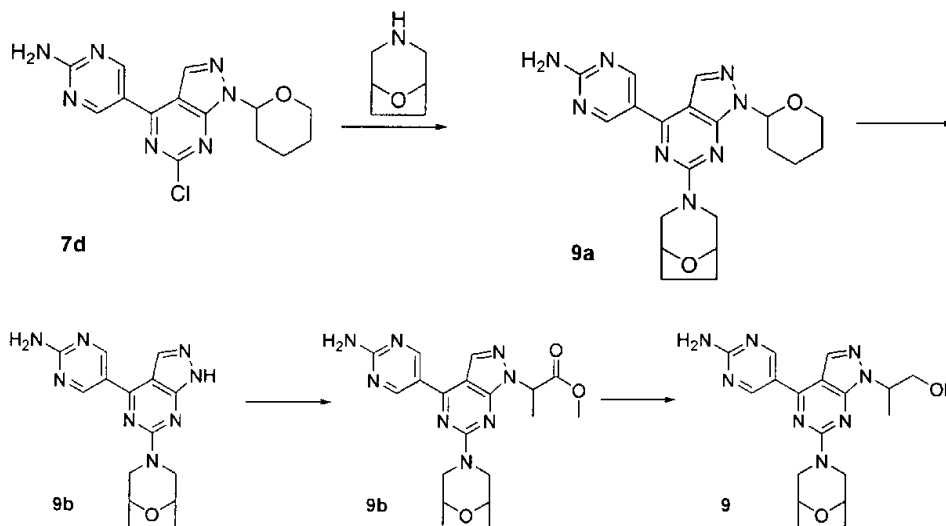


[0614]

[0615] **단계 1:** DMF(15mL) 내의 **7f** (380mg, 1.27mmol, 1eq), 메틸 2-브로모프로파노에이트 (320mg, 1.90mmol, 1.5eq) 및 K₂CO₃(530mg, 3.8 1mmol, 3eq)의 혼합물을 60℃로 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (20mL) 및 에틸 아세테이트 (30mL)를 첨가하고; 유기층을 분리하고 수성층을 EA로 두 번 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 농축하고, 여과해서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 노란색 고체인 **8a** (170mg, 수율: 35%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 385(M+H⁺)

[0616] **단계 2:** LiAlH₄(36mg, 0.95mmol, 3eq)를 1 시간 동안 0℃의 THF(30mL) 내의 **8a** (120mg, 0.3 1mmol, 1eq) 현탁액에 조금씩 첨가하고 혼합물을 0~5℃로 5 시간 동안 교반시켰다. 포화 수성 NaCl을 천천히 첨가시키고, 유기층을 분리하고 수성층을 THF로 2 번 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하고, 여과하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 노란색 고체인 화합물 **8** (51mg, 수율: 46%)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCB, 300MHz, ppm): δ 9.05(s, 2H), 8.01(s, 1H), 5.49(s, 2H), 4.93(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.91(m, 4H), 3.77(m, 4H), 1.54(d, 3H). ES-MS m/z: 357(M+H⁺)

[0617] **실시예 9:** 2-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판-1-올의 합성



[0618]

[0619]

단계 1: DMF(40mL) 내의 **7d** (3.63g, 10.9mmol, 1eq), 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄.HCl (1.96g, 13.08mmol, 1.2eq) 및 Cs₂CO₃(10.69g, 32.8mmol, 3eq) 혼합물을 80℃로 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음 물에 붓고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 흰색 고체인 화합물 **9a** (2.4g, 수율: 54%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 409(M+H⁺)

[0620]

단계 2: HCl/EA(30mL) 내의 **9a** (2.4g, 5.9 mmol, 1.0eq) 혼합물을 0℃로 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 수성 NaHCO₃로 pH 8-9로 조절하고 에틸 아세테이트로 3 번 추출하였다. 결합된 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축하여 **9b** (1.8g, 수율: 95%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 325(M+H⁺)

[0621]

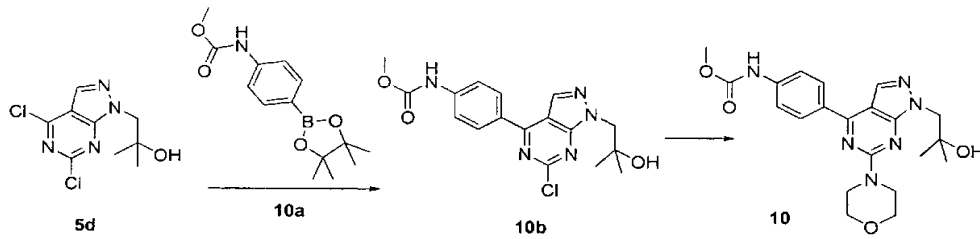
단계 3: DMF(20mL) 내의 **9b** (1.8g, 5.5mmol, 1eq), 메틸 2-브로모프로파노에이트 (1.1 g, 6.6mmol, 1.2eq) 및 K₂CO₃(2.3g, 16.7mmol, 3eq) 혼합물을 80℃로 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 물(20mL) 및 에틸 아세테이트(30mL)를 첨가시켰다; 유기층을 분리시키고 수용층을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축시키고, 여과하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체인 화합물 **9c** (1.12g, 수율: 49%)를 수득하였다. ES-MS m/z: 411(M+H⁺)

[0622]

단계 4: LiAlH₄(103mg, 2.7mmol, 1eq)를 0℃의 건조 THF(110mL) 내의 9c (1.12g, 2.7mmol, 1eq) 현탁액에 첨가시킨 후, 한 번 더 LiAlH₄(103mg, 2.7mmol, 1eq)를 첨가시키고 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 포화 수성 NaCl을 천천히 첨가시키고, 유기층을 분리하고 수용층은 THF로 두 번 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 농축하고, 여과하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 노란색 고체인 화합물 **9** (330mg, 수율: 32%)를 수득하였다. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz, ppm): δ 9.06(s, 2H), 8.35(s, 1H), 7.33(s, 2H), 4.82- 4.74(m, 2H), 4.22- 4.37(m, 4H), 3.79- 3.63(m, 2H), 3.16- 3.11(m, 2H), 1.82- 1.67(m, 4H), 1.38- 1.36(d, 3H). ES-MS m/z: 383(M+H⁺)

[0623]

실시예 10: N-{4-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6- 모르폴린-4-일]피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일}페닐}메톡시카르복사미드



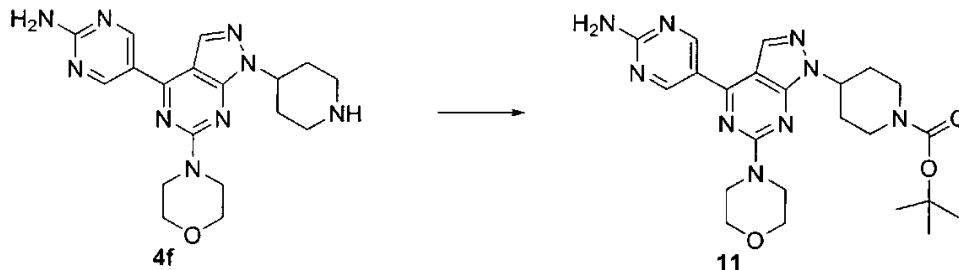
[0624]

[0625]

5d부터 **10**까지의 절차는 **1g**의 그것과 유사하며, **10**을 수득하였다. (**5d**로부터 734mg, 57.6%). ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=1.22 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 4H), 3.93-3.96 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.10-8.14 (m, 3H). LC-MS [M+H]⁺:427.2.

[0626]

실시예 11: Tert-부틸 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딘카복실레이트



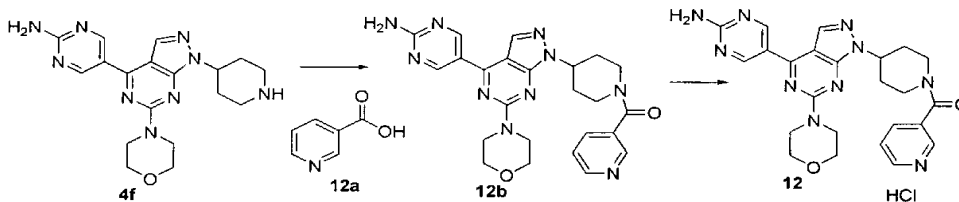
[0627]

[0628]

DMF (5mL) 내의 **4f** (80mg, 0.21mmol) 및 DIEA (54mg, 0.42mmol) 용액에 (Boc)₂O (46mg, 0.21mmol)를 아이스 베스 하에서 첨가시켰다. 혼합물을 아이스 베스 하에서 5 시간 동안 교반시킨 후, 증발시켰다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **11** (70mg, 70%)을 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=1.43 (s, 9H), 1.85-1.97 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.70-3.85 (m, 8H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 7.38 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:481.9.

[0629]

실시예 12: 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 3-피리딜 케톤 HCl 염의 제조



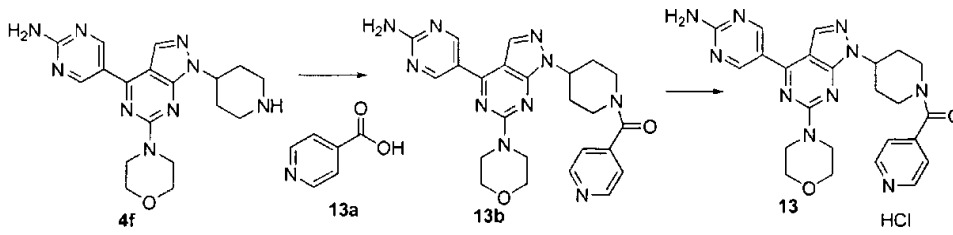
[0630]

[0631]

4f부터 **12**까지의 절차는 **4f**부터 **4**까지와 유사하며, **12** (95mg)를 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=1.88-2.17 (m, 4H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.69-3.86 (m, 9H), 4.53-4.59 (m, 1H), 4.87-4.95(m, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.43- 8.45 (m, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:487.2.

[0632]

실시예 13: 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 4-피리딜 케톤 HCl 염의 제조



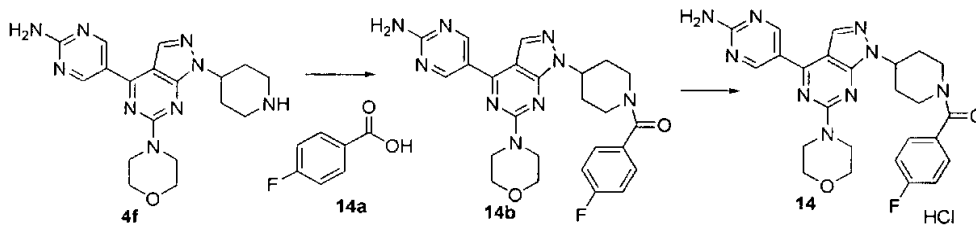
[0633]

[0634]

13의 합성은 12와 유사하며, 13(93.4mg, 82.3%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ =1.85-2.15 (m, 4H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.71-3.87 (m, 8H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.96 (d, 2H), 9.18 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:486.9.

[0635]

실시예 14: 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜 4-플루오로페닐 케톤 HCl 염의 제조



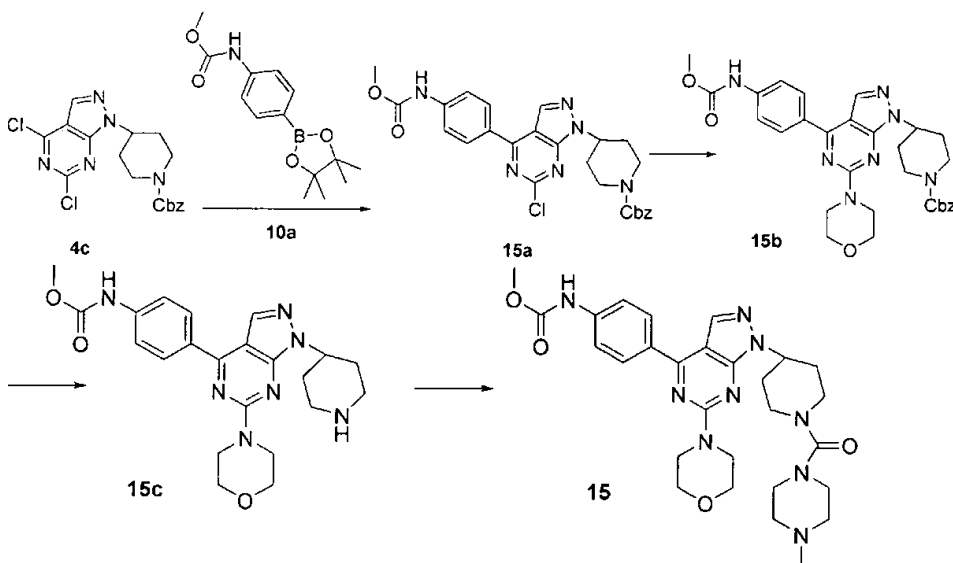
[0636]

[0637]

14의 합성은 12와 유사하며, 14(77.4mg, 70.6%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ =1.91-2.13 (m, 4H), 3.03-3.40 (m, 2H), 3.71-3.87 (m, 8H), 4.48-4.67 (m, 2H), 4.86-4.95 (m, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.51 (q, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:503.9.

[0638]

실시예 15: 메톡시-N-[4-(1-{1-[(4-메틸피페라지닐)카르보닐](4-피페리딜)}-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)페닐]카르복사미드의 제조



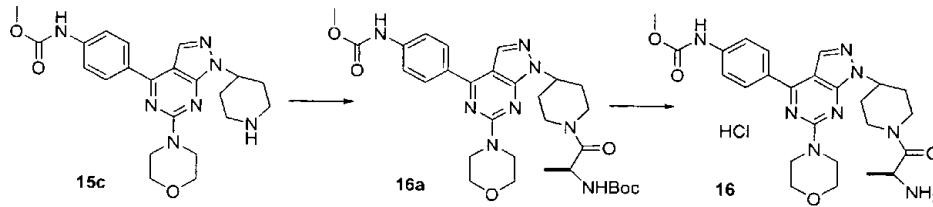
[0639]

[0640]

4c부터 15까지의 절차는 4c부터 4h까지와 유사하며, 15 (318mg)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ =1.86-1.92 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.99-3.07 (m, 6H), 3.32-3.48 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 10H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

LC-MS $[M+H]^+$:564.3.

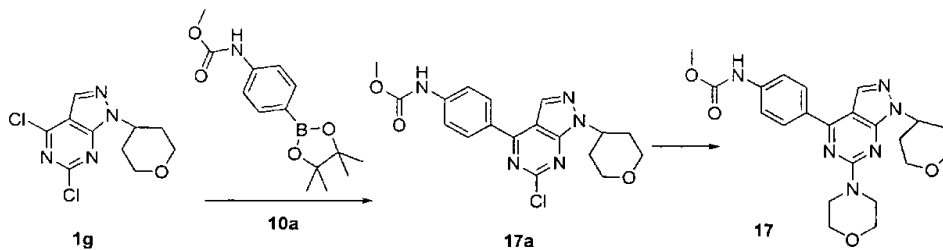
[0641] **실시예 16:** N-(4-{1-[1-((2S)-2-아미노프로판노일)(4-피페리딜)]-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일}페닐) 메톡시카르복사미드 HCl 염



[0642]

[0643] 절차는 실시예 4와 유사하며, **16 (86c)** 로부터 271mg, 76%)을 수득하였다. 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ =1.33-1.39 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 8H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.44-4.47 (m, 2H), 4.90-4.96 (m, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.05 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$:508.9.

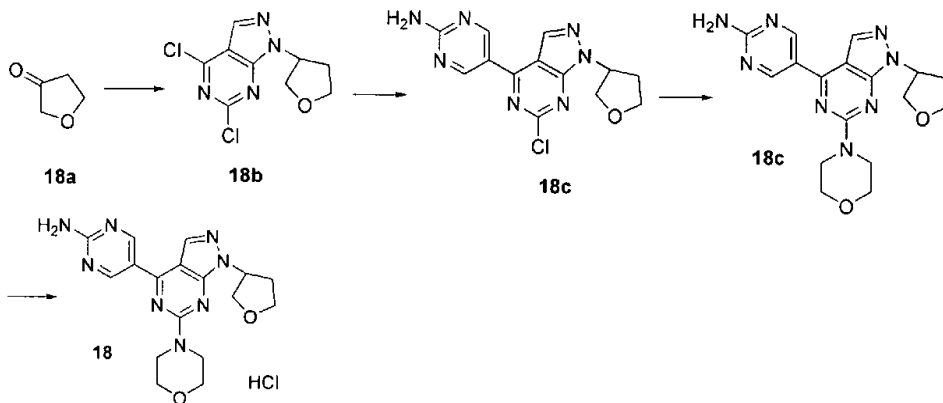
[0644] **실시예 17:** N-[4-(1-(2H-3,4,5,6-테트라히드로피란-4-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)페닐]메톡시카르복사미드의 제조



[0645]

[0646] 절차는 실시예 4와 유사하며, **17 (67g)** 로부터 340mg, 70.5%)를 수득하였다. 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ =1.83-1.88 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 8H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.78-4.86 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.02 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$:438.2.

[0647] **실시예 18:** 5-(6-모르폴린-4-일-1-옥솔란-3-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일)피리미딘-2-일아민 HCl 염의 제조

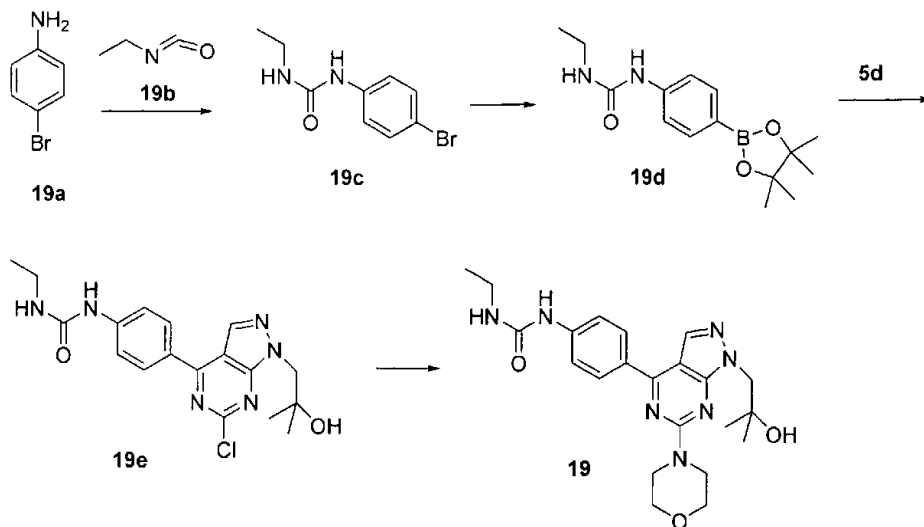


[0648]

[0649] 절차는 실시예 1과 유사하며, **18 (390mg)**을 수득하였다. 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ =2.27-2.42 (m, 2H),

3.70-3.92 (m, 10H), 4.03-4.1 1 (m, 2H), 5.34-5.42 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:368.9.

[0650] **실시예 19:** (에틸아미노)-N-{4-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-6-모르폴린 -4-일피라졸로[4,5-e]피리미딘-4-일]페닐}카르복사미드의 제조



[0651]

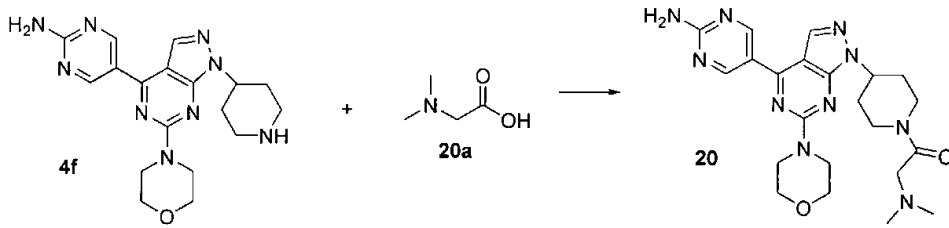
[0652] 단계 1: DMF (100mL) 내의 **19a** (10.0g, 58mmol) 용액에 DMAP (7.1g, 58mmol) 및 DIEA (15g, 116mmol)을 첨가시킨 후, **19b** (8.25g, 116mmol)를 첨가시켰다. 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반시킨 후 증발시켰다. 잔여물을 EtOAc/메탄올 (100: 1)로 분말화시키고 여과하여 **19c** (4g, 28.4%)를 수득하였다.

[0653] 단계 2: EtOH (40mL)/디옥산 (8mL) 혼합 용매 내의 **19c** (2.0g, 8.3mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸(1,3,2-디옥사보롤란-2-일))-1,3,2-디옥사보롤란 (3.1g, 12.2mmol) 및 KOAc (3.26g, 33.2mmol) 혼합물을 질소로 10분 동안 환기(purge)시킨 후, Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (407mg, 0.5mmol)를 첨가시켰다. 생성된 혼합물을 밤새도록 환류시키고 증발시켰다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **19d** (1.2g, 50%)를 수득하였다.

[0654] 단계 3: 아세트나이트릴 (15mL)/물 (15mL)의 혼합 용매 내의 **19d** (0.58g, 2mmol) 및 **5d** (0.52g, 2mmol) 용액에 Na₂CO₃ (0.46g, 4mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (115mg, 0.1mmol)를 첨가시켰다. 혼합물을 N₂로 세 번 진공으로 만든 후, 50℃로 밤새도록 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(DCM: CH₃OH=20: 1)로 정제하여 **19e** (0.25g, 32% yield)를 수득하였다.

[0655] 단계 4: **19e** (74mg, 0.19mmol)를 모르폴린 (2mL)에 용해시키고 80℃로 가열하고 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 증발시키고 잔여물을 에탄올로 분말화시키고 여과하여 **19** (64mg, 77% 수율)를 수득하였다. 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=1.06 (t, 3H), 1.1 1 (s, 6H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.69 (t, 4H), 3.86 (t, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.20 (t, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 440.2.

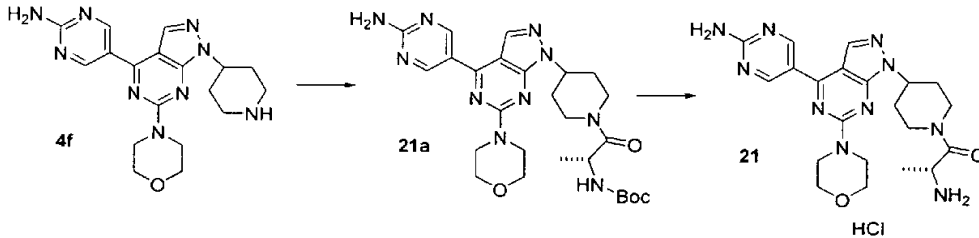
[0656] **실시예 20:** 1-(4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d] 피리미디닐]피페리딜)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온의 제조



[0657]

[0658] DMF (5mL) 내의 **4f** (53.7mg, 1.14mmol), HATU (79mg, 0.21mmol) 및 DIEA (36mg, 0.28mmol) 혼합물을 상온에서 0.5 시간 동안 교반시킨 후, **20a** (17.5mg, 0.17mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반시키고 증발시켰다. 잔여물을 메탄올로 분말화시키고 여과하여 **20** (53mg, 81% 수율)을 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=1.95-1.97 (m, 3H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 10H), 4.24 (q, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.87-4.95 (m, 1 H), 7.36 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:467.2.

[0659] 실시예 21: (2R)-2-아미노-1-(4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일 피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜)프로판-1-온 HCl 염의 제조

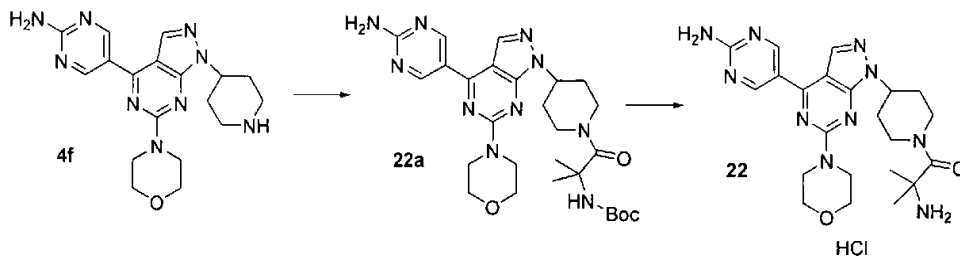


[0660]

[0661] 단계 1: **4f**부터 21a까지의 절차는 **4f**부터 **20**까지와 유사하며, **21a** (89mg, 76%)를 수득하였다.

[0662] 단계 2: DCM (5mL) 내의 **21a** (89mg, 0.16mmol) 용액에 HCl/Et₂O (2.5N, 10mL) 용액을 첨가시켰다. 혼합물을 상온에서 수 시간 동안 교반시킨 후, 증발시켜서 **21** (96mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=1.21-1.39 (m, 5H), 1.90-2.11 (m, 4H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.70(t, 4H), 3.86 (t, 4H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.42 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:453.2.

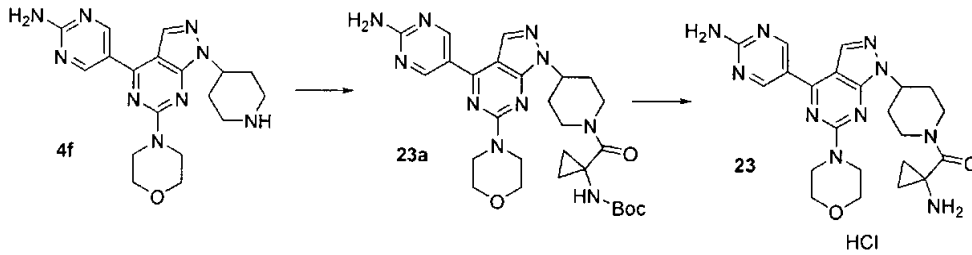
[0663] 실시예 22: 2-아미노-1-(4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딜)-2-메틸프로판-1-온 HCl 염의 제조



[0664]

[0665] 합성은 실시예 21과 유사하며, **22** (**71c** 로부터 71mg, 73%)를 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=1.21 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.96-2.03 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.70(t, 4H), 3.85 (t, 4H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.86-4.97 (m, 1H), 7.48 (brs, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.10 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:467.2.

[0666] **실시예 23:** 아미노시클로프로필 4-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-6-모르폴린-4-일피라졸로[5,4-d]피리미디닐]피페리딘 케톤 HCl 염의 제조



[0667]

[0668] 합성은 실시예 21과 유사하며, 23 (71c 로부터 53.7mg, 74%)을 수득하였다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ =1.03 (t, 1H), 1.17-1.21 (m, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.94-2.10 (m, 4H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.40(q, 1H), 3.69-3.85 (m, 8H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.85-4.92 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 9.16 (s, 2H). LC-MS [M+H]⁺:465.2.

[0669] 생화학적 검증 (실시예)

[0670] 검증은 Fabian et al. (2005) Nature Biotechnology, vol. 23, p.329 and in Karaman et al. (2008) Nature Biotechnology, vol. 26, p.127에 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0671] 키나제 검증. 대부분의 검증법에 있어서, 키나아제-태그된 T7 파지 균주를 BL21 균주로부터 유래된 원핵세포(E. coli host) 내의 병렬로 24-웰 블록에서 성장시켰다. E. coli는 로그-과아지(log-phase)로 성장되고 냉동 제품(감염 다중도 ~ 0.1)으로부터 T7 파지로 감염되고 32°C에서 분해될 때까지 (~90분) 흔들면서 배양되었다. 용해물을 원심분리(6,000 x g)시키고 여과하여 세포 잔해를 제거하였다. 남아있는 키나아제는 HEK-293 세포에서 생성되고 이어서 qPCR 검출을 위하여 DNA와 태그되었다. 스트렙타이비딘-코팅된 자기 비드를 바이오틴화된 작은 분자 리간드와 30 분 동안 상온에서 처리하여 키나아제 검증을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드화된 비드를 과량의 바이오틴으로 블락시키고 블락킹 버퍼(씨블락(SeaBlock) (피어스(Pierce)), 1 % BSA, 0.05 % Tween 20, 1 mM DTT)로 세척하여 결합되지 않은 리간드를 제거하고 비특이적 과아지 결합을 감소시켰다. 결합반응은 1x 바인딩 버퍼 (20 % SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05 % Tween 20, 6 mM DTT)에서 키나아제, 리간드화된 친화성 비드, 및 테스트 화합물을 혼합함으로써 수행하였다. 테스트 화합물은 100% DMSO 내의 40x 스톡(stock)으로 준비되고 검증물로 직접 희석되었다. 모든 반응은 0.04 ml의 최종 부피로 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 수행되었다. 검증 플레이트는 상온에서 1시간 동안 흔들면서 배양되고 친화성 비드는 세정 버퍼(1x PBS, 0.05 % Tween 20)로 세정하였다. 상기 비드는 이후 용출 버퍼 (1x PBS, 0.05 % Tween 20, 0.5 mM 비바이오틴화된 친화성 리간드)에서 재현탁되고 상온에서 30분 동안 흔들면서 배양되었다. 용출액의 키나아제 농도를 qPCR로 측정하였다.

[0672] 화합물은 상술한 검증 방법을 이용하여 Ambit Biosciences (San Diego, CA, USA)에서 테스트되었다. 실시예 1, 4, 5의 화합물은 PI3K α, β, γ에 대해 1 μM보다 작은 IC₅₀을 보였다.

[0673] p110 α, p110 β, p110 γ 및 PI3K C2β 대한 섬광 근접 검증(Scintillation proximity assay)

[0674] GST-태그된 소 p110 α, GST-태그된 인간 p110 β, His-태그된 p110 γ 및 Glu-태그된 PI3K C2β Sf9/바큐로바이러스계에서 발현되었고 용합 단백질로 정제되었다. 테스트 화합물은 DMSO (0.5 μL)에서 용해되었고 각 효소는 25 μL의 버퍼 용액(p110 α, p110 β, p110 γ 검증: 20 mM Tris-HCl (pH 7.4), 160 mM NaCl, 2 mM dithiothreitol, 30 mM MgCl₂, 0.4 mM EDTA, 0.4 mM EGTA; PI3K C2β 검증: 20 mM Tris-HCl (pH 7.4), 160 mM NaCl, 2 mM dithiothreitol, 5 mM MgCl₂, 15 mM CaCl₂, 0.4 mM EDTA) 내에서 혼합된다. 이후, 25 μL의 1 μg PI (Sigma)가 보충된 5 mM Tris-HCl, 0.125 μCi [γ-³³P]ATP (Amersham Pharmacia), 및 2 μM non-radiolabeled ATP (Sigma)를 혼합물에 추가하여 반응을 시작시켰다. 반응을 상온에서 120분 동안 지속하도록 한

후, 150 μ L PBS 내의 맥아 응집소 코딩된 SPA 비드(Amersham) 0.2 mg을 첨가시켰다. 혼합물은 5 분 동안 나타나도록 둔 후 300g로 2분 동안 원심분리시켰다. 방사성을 TopCount (Packard)를 이용하여 측정하였다.

[0675] mTOR에 대한 Z'-LYTE[®]

생화학적 검증

[0676] mTOR키나제 활성을 Invitrogen Corp. (Madison, WI, USA)의 Z'-LYTE[®]

생화학적 검증을 이용하여 평가하였다. 화합물 1, 2, 5는 1 μ M 이하의 IC₅₀을 보였다.

[0677] 세포 검증

[0678] 증식 검증

[0679] 세포(U87-MG, A375, HeLa, A549, MCF7, 및 MCF7 ADR-res)를 10% 소 태아 혈청 및 스트렙토마이신/페니실린으로 DMEM에서 배양시켰다. 테스트 화합물의 용액 (1 μ L)을 96-웰 배양 플레이트에 찍은(spot) 후, 100 μ L 내의 세포(1×10^4)를 첨가하였다. 46 시간 배양 후, Alamar 청색 시약 10 μ L를 각 웰에 첨가시켰다. 2 시간 후, 544/590 nm에서의 여기/방출 파장을 Fluostar를 이용하여 측정하였다.