



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월13일
(11) 등록번호 10-2498531
(24) 등록일자 2023년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/551 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0079470
(22) 출원일자 2020년06월29일
심사청구일자 2020년06월29일
(65) 공개번호 10-2022-0001285
(43) 공개일자 2022년01월05일
(56) 선행기술조사문헌
W02014145909 A2
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
한국과학기술연구원
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
(72) 발명자
이소하
서울특별시 성북구 화랑로14길 5
백소라
서울특별시 성북구 화랑로14길 5
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 서희민

(54) 발명의 명칭 **단백질 카이네이즈 TRKC에 선택적인 억제제로서의 신규 피리미도디아제핀 유도체**

(57) 요약

본 발명은 신규의 피리미도디아제핀계 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이 화합물의 제조방법, 그리고 이 화합물을 항암제 또는 통증 치료제로 사용하는 의약품에 관한 것이며, 구체적으로 본 발명에 따른 신규 화합물들은 TRKS 카이네이즈 중 TRKC에 대하여 우수한 활성을 가지고 있으므로 난소암, 비소세포암, 직장암, 신경교종, 유방암, 식도암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암 및 혈액암 중 어느 하나 이상인, 암 치료 질환을 치료 및 예방하는 의약품 그리고 통증 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

김재호

서울특별시 성북구 화랑로14길 5

무하마드 파이잘

서울특별시 성북구 화랑로14길 5

(56) 선행기술조사문헌

W02006089298 A2

W02010080712 A2

KR1020180114057 A

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
2020, Vol.30, 126948.

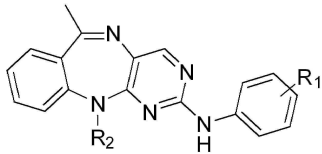
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 히드록시기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 술폰아미드기이고;

R₂는 수소이고,

상기 C₁-C₆ 알콕시기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

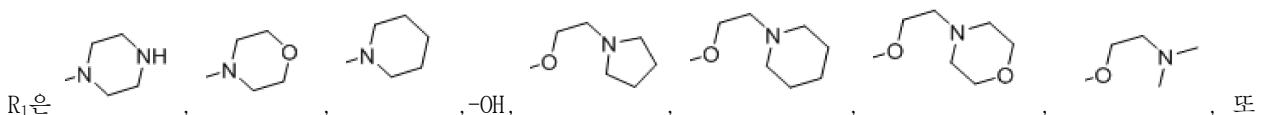
상기 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₃R₄); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

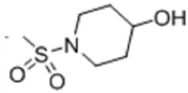
상기 R₃ 및 R₄은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₃는 R₄과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

청구항 2

제 1항에 있어서,





는 인

화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 신규 피리미딘 유도체 화합물은 하기 중에서 선택된 어느 하나인, 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

화합물 번호 1 : 6-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;

화합물 번호 2 : 6-메틸-N-(4-모포리노페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;

화합물 번호 3 : 6-메틸-N-(4-(피페리딘-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;

화합물 번호 4 : 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀;

화합물 번호 5 : 6-메틸-N-(4-(2-피로리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;

화합물 번호 6 : 6-메틸-N-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;

화합물 번호 7 : 6-메틸-N-(4-(2-모포리노에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;

화합물 번호 8 : 6-메틸-N-(4-(2-디메틸아미노)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민; 및

화합물 번호 9 : 1-((3-((6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페닐)술포닐)피페리딘-4-올;

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물이 유효성분으로 함유되어 있는 암 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물에 있어서,

상기 암은 난소암, 비소세포암, 직장암, 신경교종, 유방암, 식도암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암 및 혈액암 중 어느 하나 이상인,

암 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물이 유효성분으로 함유되어 있는 TRKC 관련 퇴행성 뇌 질환의 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이 화합물의 제조방법, 그리고 이 화합물의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 단백질 키나아제는 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에 위치하는 하이드록시 그룹의 인산화를 촉매하는 효소로서, 세포의 성장, 분화 및 증식을 유발하는 성장 인자 신호 전달에 중요한 역할을 담당하고 있는데 생체의 항상성 유지를 위해서 생체 내 신호 전달 체계는 커짐과 꺼짐이 원활하게 균형을 이루어야 한다. 그러나 특정 단백질 키나아제의 돌연변이나 과발현은 정상적인 세포 내 신호 전달체계를 붕괴시켜서 (주로 생체 내 신호 전달이 계속 되는 상태) 암, 염증, 대사성 질환, 뇌질환 등 다양한 질병을 유발한다.

[0004] 카이네이즈 중 TRKs 카이네이즈는 TRKA, TRKB, TRKC의 3 종의 동종형이 있으며 뉴로트로핀 (neurotrophins) 성장인자에 의해 활성화되는데, TRKA는 신경성장인자 (nerve growth factor)에 의해, TRKB는 뇌 유래 뉴로트로픽 인자 (brain-derived neurotrophic factor)와 NT-4/5에 의해, TRKC는 NT-3에 의해 활성화 된다. TRKs에 이상이 있는 경우 전립선암, 췌장암을 비롯한 다양한 암과 통증 이상등의 질환을 유발하게 된다. 따라서 여러 단백질 키나아제 중에서도 Pan-TRKs, TRKA, TRKB 및 TRKC의 저해제를 개발하려는 노력뿐 만 아니라 각각의 선택적인 저해제를 개발하려는 연구가 진행되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) P. F. Juby등에 의한 독일특허 DE2418285 A1
 (특허문헌 0002) Wyeth 제약회사의 국제출원특허 W02009/046416 A1
 É (특허문헌 0003) Universidade De vora 대학의 국제출원번호 PCT-WO 2016/207790 A1

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) E. Z. Peter et al. Cancer, 2011, 1321-1329
 (비특허문헌 0002) W. Tao et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2009, 19(3), 305-319

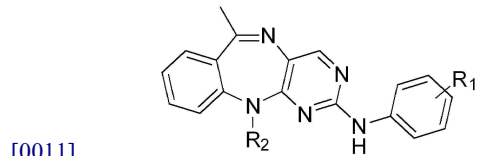
(비특허문헌 0003) 진옥등, Carcinogenesis, 2010, 31(11), 1939-1947

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 이에 본 발명의 일측면은 상기와 같은 문제를 해결하고자 하기와 같은 화합물을 제공하고자 한다.
- [0009] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다 :

[0010] [화학식 1]

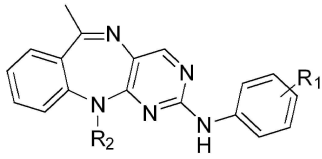


- [0013] 상기 화학식 1에서,
- [0014] R₁은 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기; 니트로기; 아마이드기; 카르복실산기; 니트릴기; 유레아기; 술폰아미드기; 설퍼드기; 술폰기; 또는 포스피릴기이고;
- [0015] R₂는 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기;이고,
- [0016] 상기 C₁-C₁₃ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설퍼드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [0017] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-C(O)R₃R₄); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설퍼드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [0018] 상기 R₃ 및 R₄은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₃는 R₄과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,
- [0019] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0021] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다 :

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0025] 상기 화학식 1에서,

[0026] R₁은 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기; 니트로기; 아마이드기; 카르복실산기; 니트릴기; 유레아기; 술폰아미드기; 설피드기; 술폰기; 또는 포스포릴기이고;

[0027] R₂ 는 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기;이고,

[0028] 상기 C₁-C₁₃ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스포릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

[0029] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₃R₄); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스포릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

[0030] 상기 R₃ 및 R₄은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₃는 R₄과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

[0031] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

발명의 효과

[0033] 본 발명의 일측면에 따른 신규한 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다양한 카이네이즈 저해 활성이 우수하다.

[0034] 본 발명의 일측면에 따른 신규한 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 TRKs 특히 TRKC에 매우 선택적인 카이네이즈 엔자임 저해 활성을 보여주었다.

[0035] 본 발명의 일측면에 따른 신규한 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 각종 암 질환을 치료할 수 있는 새로운 표적 치료

제로 유용하다.

[0036] 본 발명의 일측면에 따른 신규한 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 난소암, 비소세포암, 직장암등에 대하여 질환의 치료, 예방 또는 개선에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 성분, 반응 조건, 성분의 함량을 표현하는 모든 숫자, 값 및/또는 표현은, 이러한 숫자들이 본질적으로 다른 것들 중에서 이러한 값을 얻는 데 발생하는 측정의 다양한 불확실성이 반영된 근사치들이므로, 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 기재에서 수치범위가 개시되는 경우, 이러한 범위는 연속적이며, 달리 지적되지 않는 한 이러한 범위의 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지의 모든 값을 포함한다. 더 나아가, 이러한 범위가 정수를 지칭하는 경우, 달리 지적되지 않는 한 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지를 포함하는 모든 정수가 포함된다.

[0039] 본 명세서에 있어서, 범위가 변수에 대해 기재되는 경우, 상기 변수는 상기 범위의 기재된 종료점들을 포함하는 기재된 범위 내의 모든 값들을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "5 내지 10"의 범위는 5, 6, 7, 8, 9, 및 10의 값들뿐만 아니라 6 내지 10, 7 내지 10, 6 내지 9, 7 내지 9 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 5.5, 6.5, 7.5, 5.5 내지 8.5 및 6.5 내지 9 등과 같은 기재된 범위의 범주에 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 또한 예를 들면, "10% 내지 30%"의 범위는 10%, 11%, 12%, 13% 등의 값들과 30%까지를 포함하는 모든 정수들뿐만 아니라 10% 내지 15%, 12% 내지 18%, 20% 내지 30% 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 10.5%, 15.5%, 25.5% 등과 같이 기재된 범위의 범주 내의 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0041] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[0042] 본 발명에서 합성된 화합물은 카이네이즈 저해활성을 보이며 특히, TRKC에서 탁월한 효과를 나타낸다.

[0043] 본 발명은 표적 치료용 항암제 및 통증에 의학적 효과가 있는 화합물에 관한 내용으로 카이네이즈 저해 활성을 통하여 이러한 효과를 나타내는 것이다.

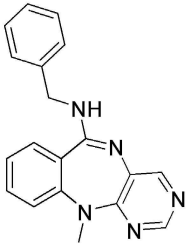
[0044] 본 발명 화합물이 효과를 보이는 TRKC 카이네이즈 (tropomyosin receptor kinase C)는 TRK receptor (TRKA, TRKB, TRKC) 중의 하나로 일반적으로 시냅스 강도와 가소성을 조절하는 티로신 키나제이다. TRKs 수용체는 인간 종양에서 악성 형질 전환, 화학 주성, 전이 및 생존에 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (E. Z. Peter et al., Cancer, 2011, 1321-1329). 나타냈다.

[0045] TRKA는 결합 신경 성장 인자 NGF에 가장 높은 친화력 갖고 있어서 신경 전달 물질에 대한 효소의 생합성을 암호화하는 유전자의 발현, 성장, 운동성 및 발현을 조절하는 국소 및 핵 작용에 중요한 역할을 하고 특히 통각 수용성 감각 뉴런에 많은 영향을 미치고 있다 (W. Tao et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2009, 19(3), 305-319). TRKB 발현은 신경 모세포종 종양에서 공격적인 종양 성장 및 불량한 예후를 나타내고, TRKC 발현은 여러 신호 전달 단계를 통하여 뉴런생존과 분화에 영향을 미치고 이들이 필요 보다 과발현되거나 문제가 발생하면 유방암, 뇌암, 선천성 섬유 육종, 신장암, 급성 골수성 백혈병등 다양한 암이 발생하게 된다 (진욱등, Carcinogenesis, 2010, 31(11), 1939-1947).

[0046] GNF-5837, CH7057288 및 PF-06273340은 TRKA, TRKB, TRKC에 모두 효과를 보이는 pan-TRK 저해제로 알려져 있고, GW441756은 TRKA에 선택적인 저해제로 알려져 있으며 더 많은 화합물들은 TRKs를 포함한 다양한 카이네이즈에 대하여 활성을 보여주고 있다. TRKC에만 선택적인 카이네이즈는 잘 알려져 있지 않고 TRKC선택적인 카이네이즈는 현재 개발되어 있지 않다.

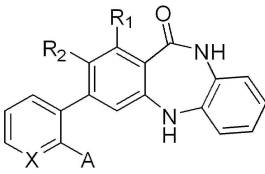
[0047] 한편, 본 발명과 유사한 구조의 화합물은 독일의 P. F. Juby등에 의한 독일특허 DE2418285 A1에는 하기 화학식 A로 표시되는 화합물의 합성에 대하여 제조방법이 개시되어 있고, Abbott Laboratories는 국제출원특허 WO2012/045194 A1에 화학식 B의 구조를 갖는 화합물이 FAK 저해제로서의 활성을 갖는다고 보고하고 있으며 Universidade De Évora 대학은 국제출원번호 PCT-WO 2016/207790 A1에서 하기 화학식 C로 표기되는 화합물의 합성에 대하여 설명하고 있는데, 본 발명과 유사한 구조의 화합물은 구조적으로 본 발명과는 큰 차이를 보이고 있다.

[0049] [화학식 A]



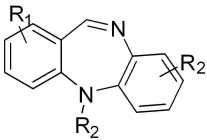
[0050]

[0051] [화학식 B]



[0052]

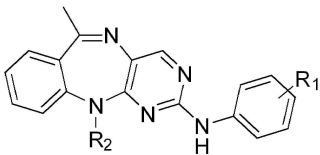
[0053] [화학식 C]



[0054]

[0055] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0057] [화학식 1]



[0058]

[0060] 상기 화학식 1에서,

[0061] R₁은 수소원자, 알킬, 할로젠, 피페라진, 모포린, 피페리딘, 하이드록시, 2-피로리디닐에톡시, 2-피페리디닐에톡시, 2-모포리노에톡시, 2-디알킬아미노에톡시, 4-하이드록시피페리니닐술포닐을 형성할 수 있고;

[0062] R₂는 수소원자, 메틸, 에틸, 싸이클로알킬, 페닐, 메톡시페닐, 아세틸, 프로피오닐, 벤조일, 메톡시벤조일 할로벤조일을 형성할 수 있고;

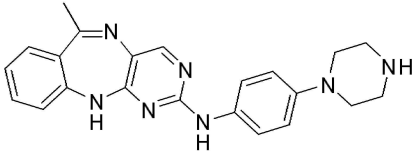
[0064] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0066] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 사용 가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가염, 그리고 알칼리 금속염 (나트륨염 등)과 알칼리 토금속염 (칼슘염 등), 그리고 유기염과 화학식 1의 카르복실산의 유기염기부가염, 그리고 아미노산부가염으로 구성된다. 본 발명에서의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소투신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 툴루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염을 비롯한 산부가염일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의

염 일 수 있다. 상기한 약제학적으로 허용 가능한 염에 있어 특히 바람직하기로는 산부가염으로서 염산염, 황산염이다.

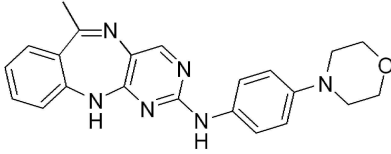
- [0067] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물 또는 용매화물도 포함한다. 상기한 수화물 또는 용매화물은 통상적인 방법으로 제조될 수 있는데, 예를 들면 상기한 화학식 1의 염기 화합물을 물, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-다이옥산과 같은 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화 또는 재결정화하여 제조될 수 있다.
- [0068] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 이러한 화합물의 경우 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체가 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에는 각 이성질체 또는 이들 이성질체 혼합물을 포함한다. 또한, 상이한 이성질체는 통상의 방법에 의해 분리되거나 또는 분해될 수 있거나, 또는 입체의 소정 이성질체는 통상의 합성법에 의해 또는 입체특이적 또는 비대칭적 합성에 의해 수득할 수 있다.
- [0069] 또한, 본 발명의 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 방사성 유도체를 포함하며, 이들 방사성 화합물은 생체연구 분야에 유용하다.
- [0071] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0072] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0073] 본 발명에서의 '할로' 또는 '할로젠원자'는 서로 교환되어 사용이 가능한 용어로서, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오드를 의미한다.
- [0074] 본 발명에서의 '알킬'은 탄소수 1 내지 10개, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 4개를 갖는 것으로, 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상의 지방족 포화탄화수소기를 의미한다. 이러한 알킬기를 구체적으로 예시하면, 메틸기, 에틸기, 노말프로필기, 이소프로필기, 사이클로프로필기, 사이클로프로필메틸기, 노말부틸기, 이소부틸기, *tert*-부틸기, 사이클로부틸기, 노말펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, *tert*-펜틸기, 사이클로펜틸기, 노말헥실기, 이소헥실기, 사이클로헥실기, 노말헵틸기, 노말옥틸기 등이 포함될 수 있다.
- [0075] 본 발명에서의 '할로알킬기'는 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도와 같은 할로젠 원자가 1 내지 13개 포함되고, 1 내지 10개의 탄소원자를 가진 직쇄상, 분쇄상의 탄소사슬을 모두 포함한다. 이러한 할로알킬기를 구체적으로 예시하면, 플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 1,2-다이클로로에틸기, 1,1-다이클로로에틸기, 펜타플루오로에틸기 등이 포함될 수 있다.
- [0076] 본 발명에서의 '알콕시기'는 $-O-(C_1-C_{10} \text{ 알킬})$ 로서, 구체적으로 예시하면, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, *tert*-부톡시기, 사이클로헥실옥시기 등이 포함될 수 있다.
- [0077] 본 발명에서의 '헤테로사이클기'는 질소(N) 및 산소(O) 원자로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자가 포함된 5원 또는 6원의 지방족고리기를 의미한다. 이러한 헤테로사이클기를 구체적으로 예시하면, 테트라하이드로푸란닐기, 2,3-다이하이드로푸란닐기, 2,5-다이하이드로푸란닐기, 피롤리딘닐기, 2,3-다이하이드로피롤리딘닐기, 2,5-다이하이드로피롤리딘닐기, 테트라하이드로-2*H*-피라닐기, 3,4-다이하이드로-2*H*-피라닐기, 4*H*-피라닐기, 피페리딘닐기, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐기, 1,4-다이하이드로피리디닐기, 피페라지닐기, *N*-보호된 피페라지닐, 몰포리노기 등이 포함될 수 있다. 또한, 상기한 헤테로사이클기는 $-OH$, C_1-C_{10} 알킬기, $-(C_1-C_{10} \text{ 하이드록시알킬})$, $-O-(C_1-C_{10} \text{ 알킬})$, $-C(O)-(C_1-C_{10} \text{ 알킬})$, 또는 $-C(O)NH_2$ 에 의해 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0078] 본 발명에서의 '아릴'은 6개에서 15개까지의 탄소원자를 가지는 단일고리, 두고리, 또는 세고리의 방향족 탄화수소기를 의미한다. 이러한 아릴기를 구체적으로 예시하면, 페닐기, 나프틸기 등이 포함될 수 있다.
- [0079] 본 발명에서의 '헤테로아릴'은 질소(N), 산소(O) 및 황(S) 원자로부터 선택된 헤테로원자가 1 내지 4개 포함된 5원 내지 14원의 단일고리, 두고리, 또는 세고리의 방향족고리기를 의미한다. 이러한 헤테로아릴은 싸이오펜닐기, 피롤릴기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 피리디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인다졸릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤즈이소티아졸릴기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 프탈라지닐기, 퀴나졸리닐기 등이 포함될 수 있다.
- [0080] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물을 구체적으로 예시하면 다음과 같다 :

[0081] (화합물번호 1) 6-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



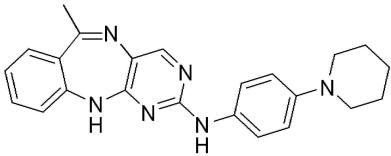
[0082]

[0083] (화합물번호 2) 6-메틸-N-(4-모포리노페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



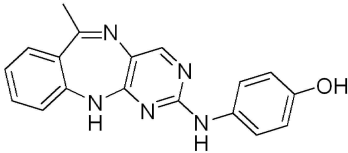
[0084]

[0085] (화합물번호 3) 6-메틸-N-(4-(피페리딘-1일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



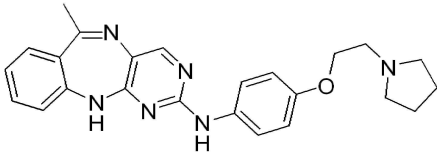
[0086]

[0087] (화합물번호 4) 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀;



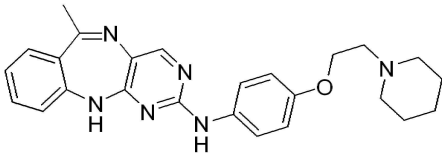
[0088]

[0089] (화합물번호 5) 6-메틸-N-(4-(2-피로리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



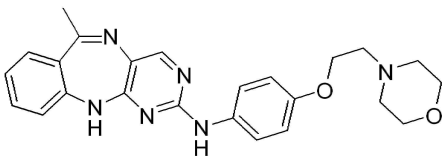
[0090]

[0091] (화합물번호 6) 6-메틸-N-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



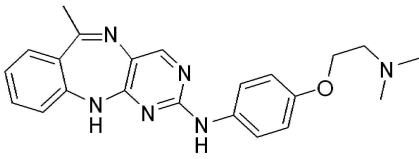
[0092]

[0093] (화합물번호 7) 6-메틸-N-(4-(2-모포리노에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



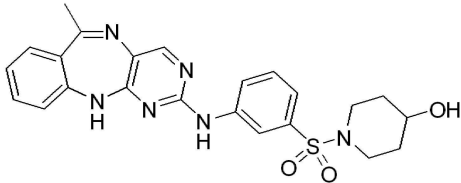
[0094]

[0095] (화합물번호 8) 6-메틸-N-(4-(2-디메틸아미노)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;



[0096]

[0097] (화합물번호 9) 1-((3-((6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페닐)술포닐)피페리딘-4-올;



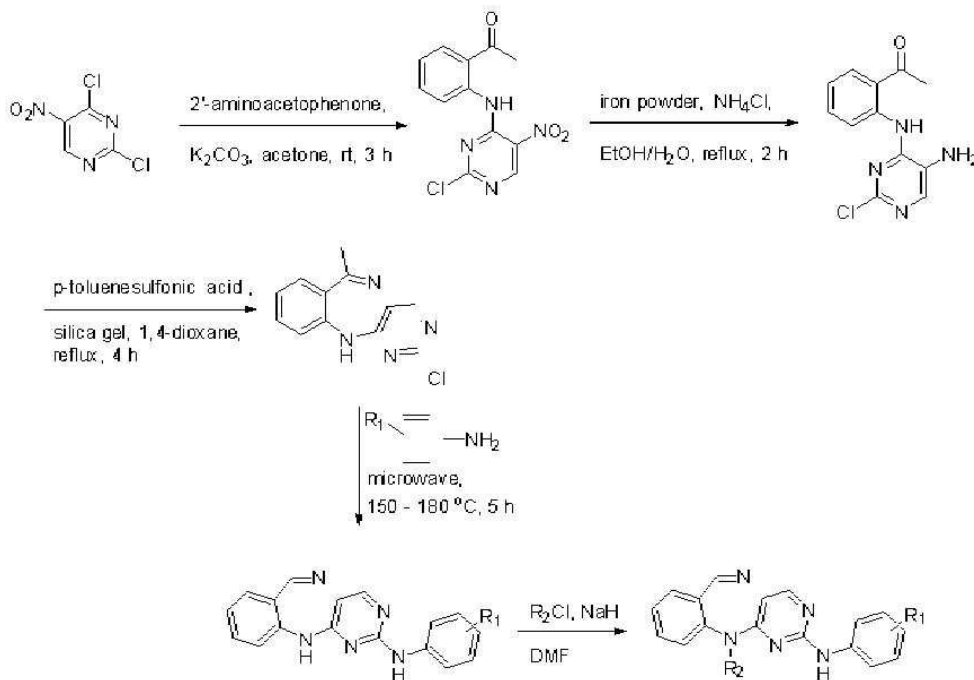
[0098]

[0099] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0101] 본 발명에 따른 화합물로서 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은,

[0102] 염기 존재 하에서 디클로로피리미딘과 2'-아미노아세트페논을 반응시켜 클로로피리미딘을 합성하고 니트로 그룹을 환원시켜 아미노 그룹으로 바꾸어 준다. 얻어진 화합물을 실리카겔1 속에서 반응시켜 아제핀 유도체를 합성하고 마이크로웨이브 반응기를 이용하여 반응시켜 각각의 원하는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0103] [반응식 1]

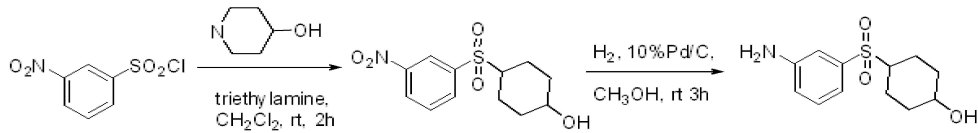


[0104]

[0105] (상기 반응식 1에서, R₁과 R₂은 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다)

[0107] 반응식 1에 들어가는 중간체 술포닐 화합물은 반응식 2에서처럼 벤젠 술포닐 클로라이드와 4-하이드록시피페리딘 과 반응시켜 술포나마이드를 제조하고 니트로 그룹을 수소 환원하여 아민 화합물을 제조한다.

[0108] [반응식 2]



[0109]

[0110] 상기 제조방법을 수행함에 있어, 아민 염기는 모노-, 디- 또는 트리-알킬 아민염기가 바람직하게 사용될 수 있으며, 구체적으로는 모노메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 디아이소프로필에틸아민 등이 포함될 수 있다.

[0111] 또한, 반응용매로는 통상의 유기용매가 사용될 수 있다. 바람직하게는 반응용매로서 알콜류가 사용될 수 있으며, 구체적으로는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올 등을 포함하는 지방족알콜, 및 메톡시에탄올, 에톡시에탄올, 에톡시에탄올 등을 포함하는 알콕시알콜 중에서 선택된 1종 이상이 사용될 수 있다.

[0112] 또한, 상기 제조방법을 통하여 제조된 화합물들은 일반적인 분리 정제과정 예를 들면 유기 용매로 희석 및 세척한 후 유기층을 감압 농축할 수 있으며, 필요 시 관 크로마토그래피로 정제할 수 있다.

[0114] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 단백질 카이네이스는 TRKC에만 선택적으로 저해 활성이 탁월하므로 각종 인간 암 질환을 치료할 수 있는 새로운 표적 치료제로 유용하다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 의해 치료 및 예방될 수 있는 암 질환은 구체적으로 뇌암, 난소암, 전립선암, 유방암이 포함될 수 있다.

[0115] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 유효성분으로 함유되어 있는 항암제로 사용될 수 있다.

[0116] 또한, 본 발명의 약제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 치환기를 갖는 피리미도디아제핀 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하고, 여기에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캡셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 여러 종류의 종양 예방과 치료에 사용될 수 있다.

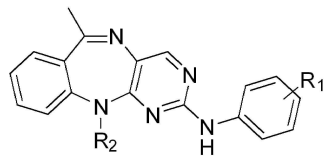
[0117] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.

[0118] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여 형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때 일반적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0120] 이하 본 발명의 다양한 측면에 대하여 설명한다.

[0121] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0122] [화학식 1]



[0123]

[0125] 상기 화학식 1에서,

[0126] R₁은 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기; 니트로기; 아마이드기; 카르복실산기; 니트릴기; 유레아기; 술폰아미드기; 설피드기; 술폰기; 또는 포스포릴기이고;

[0127] R₂ 는 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기;이고,

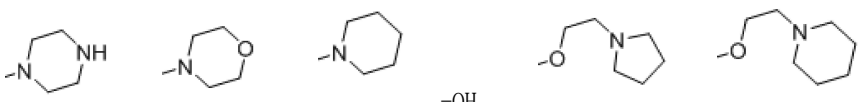
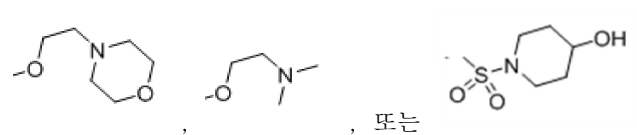
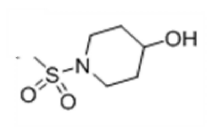
[0128] 상기 C₁-C₁₃ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스포릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

[0129] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₃R₄); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₃R₄); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₃R₄); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₃(C=O)NR₄-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스포릴기(-P(O)R₃R₄); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

[0130] 상기 R₃ 및 R₄은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₃는 R₄과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

[0131] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[0132] 본 발명의 일측면에서, R₁은 수소원자, 알킬기, 할로젠, 피페라진, 모포린, 피페리딘, 하이드록시, 2-피로리디닐에톡시, 2-피페리디닐에톡시, 2-모포리노에톡시, 2-디알킬아미노에톡시 또는 4-하이드록시피페리니닐술폰닐이며; R₂는 수소원자, 메틸, 에틸, 싸이클로알킬, 페닐, 메톡시페닐, 아세틸, 프로피오닐, 벤조일 또는 메톡시벤조일 할로벤조일인, 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

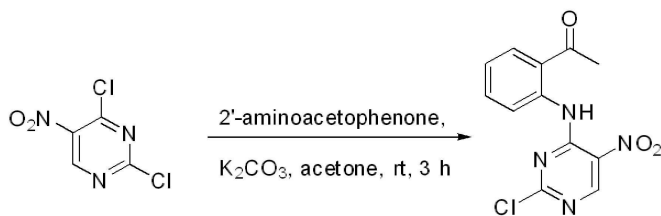
[0134] 본 발명의 일측면에서, R₁은 , , 또는 이며, R₂는 각각 독립적으로 수소원자 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬기인, 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0135] 본 발명의 일측면에서, 상기 신규 피리미딘 유도체 화합물은 하기 중에서 선택된 어느 하나인, 화학식 1로 표시되는 신규 피리미딘 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

- [0136] 화합물 번호 1 : 6-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;
- [0137] 화합물 번호 2 : 6-메틸-N-(4-모포리노페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;
- [0138] 화합물 번호 3 : 6-메틸-N-(4-(피페리딘-1일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;
- [0139] 화합물 번호 4 : 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀;
- [0140] 화합물 번호 5 : 6-메틸-N-(4-(2-피로리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;
- [0141] 화합물 번호 6 : 6-메틸-N-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;
- [0142] 화합물 번호 7 : 6-메틸-N-(4-(2-모포리노에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민;
- [0143] 화합물 번호 8 : 6-메틸-N-(4-(2-디메틸아미노)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민; 및
- [0144] 화합물 번호 9 : 1-((3-((6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페닐)술포닐)피페리딘-4-올.
- [0145] 본 발명의 다른 측면은 상기 본 발명의 일측면 중 어느 하나의 화합물이 유효성분으로 함유되어 있는 암 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0146] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 유효성분은 TRKC 카이네이즈 활성을 저해하는, 암 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0147] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 약학 조성물은 TRKC 발현 유전자를 가진 환자군에 적용되는, 암 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0148] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 암은 난소암, 비소세포암, 직장암, 신경교종, 유방암, 식도암, 폐암, 자궁암, 췌장암, 전립선암 및 혈액암 중 어느 하나 이상인, 암 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0149] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 본 발명의 일측면 중 어느 하나의 화합물이 유효성분으로 함유되어 있는 TRKC 관련 퇴행성 뇌질환의 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0150] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 본 발명의 일측면 중 어느 하나의 화합물이 유효성분으로 함유되어 있는 TRKC 관련 염증질환의 치료, 예방 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0151] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 본 발명의 일측면 중 어느 하나의 화합물이 유효성분으로 함유되어 있는 통증 치료 또는 경감용 약학조성물을 제공한다.
- [0153] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 하기의 실시예, 제제예 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이들에 의해 한정되는 것은 결코 아니다.

[0155] **실시예 1. 6-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조**

[0156] 실시예 1-1. 1-(2-((2-클로로-5-니트로피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄-1-올의 제조

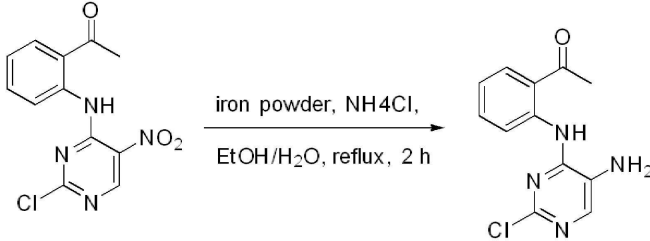


[0157]

[0158] 2구 둥근 바닥 플라스크에 아세톤 (20 ml), 2,4-디클로로-5-니트로피리미딘 (5.0 mmol, 0.97 g), 무수 탄산칼륨 (5.0 mmol, 0.69g)을 넣고 2'-아미노아세트페논 (5.0 mmol, 0.6 ml)을 넣은 후 실온에서 3시간 동안 저어 준다. 반응 완결 후 아세톤을 증류하고 에틸 아세테이트 (100 ml)과 물 (100 ml)을 넣고 유기층을 분리한다. 분리된 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 증류하고 얻어진 물질을 디클로로메탄과 n-헥산의 혼합용매를 사용하여 고체화시켜 원하는 화합물을 제조한다.

[0159] 노란고체, 수율 : 73%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.49 (s, 1H, NH), 9.23 (s, 1H, ArH), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.09–8.11 (m, 1H, ArH), 7.68–7.72 (m, 1H, ArH), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 2.67 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 202.18, 162.26, 158.42, 153.65, 136.41, 133.87, 131.91, 128.90, 127.65, 125.67, 124.25, 29.22.

[0161] 실시예 1-2. 1-2-((5-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄-1-온 (3)의 제조

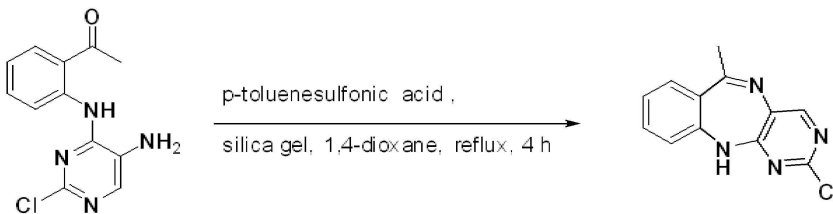


[0162]

[0163] 3구 둥근바닥 플라스크에 에탄올 (50 ml)과 물 (20 ml)을 넣고 1-2-((2-클로로-5-니트로피리미도디아제핀-4-일)아미노)페닐)에탄-1-온 (3.57 mmol, 1.04 g)을 넣고, 철가루 (17.85 mmol, 1.0 g)와 아모니움 클로라이드 (1.79 mmol, 95.4 mg)를 각각 넣고 2시간 동안 저어주면서 환류한다. 반응 완료 후 실온으로 냉각하고 셀라이트 (celite)를 깔고 여과하여 철가루를 제거한다. 에탄올을 증류하고 에틸아세테이트와 포화 탄산수소나트륨 수용액을 넣고 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : n-헥산)을 수행하여 원하는 화합물을 제조하였다.

[0164] 노란고체, 수율 43%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H, NH), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.06 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.64–7.69 (m, 1H, ArH), 7.18–7.21 (m, 1H, ArH), 5.10 (s, 2H, NH₂), 2.67 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 202.56, 151.81, 147.27, 141.58, 140.40, 134.52, 132.33, 129.61, 124.47, 122.40, 121.15, 29.07.

[0166] 실시예 1-3. 2-클로로-6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀 (4)

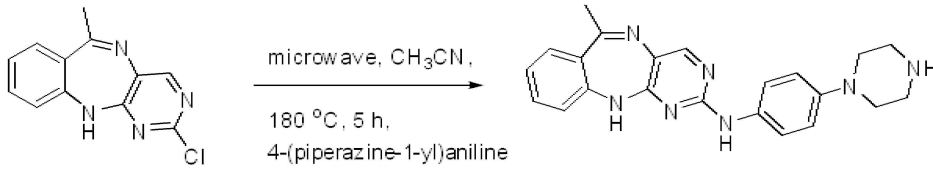


[0167]

[0168] 3구 둥근 바닥 플라스크에 1-2-((5-아미노-2-클로로피리미도디아제핀-4-일)아미노)페닐)에탄-1-온 (1.12 mmol, 294.2 mg), *p*-톨루엔 술포닉산 · 1수화물 (0.06 mmol, 11.4 mg) 및 실리카겔 (30 mg)을 넣고 여기에 1,4-디옥산 (20 mL)을 넣는다. 반응 혼합물을 저어주면서 4시간 동안 환류한다. 반응 완료 후 유기용매를 증류하고 얻어진 잔여물을 실리카겔을 이용하여 관 크로마토그래피를 수행하여 (에틸 아세테이트 : n-헥산) 원하는 화합물을 제조하였다.

[0169] 수율 20%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H, ArH), 7.25–7.32 (m, 2H, ArH), 6.98–7.02 (m, 1H, ArH), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.26 (s, 1H, NH), 2.51 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.86, 161.33, 157.50, 156.64, 146.86, 133.14, 130.87, 130.52, 128.17, 124.01, 120.47, 28.37.

[0171] 실시예 1-4. 6-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조



[0173]

에 2-클로로-6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀 (0.1 mmol, 23.9 mg), 4-(피페라진-1-일)아닐린 (0.2 mmol, 35.4 mg), 아세트니트릴 (3 ml)을 넣고 5시간 동안 180 °C에서 마이크로웨이브 반응기에서 반응시킨다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (에틸 아세테이트 : n-헥산)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

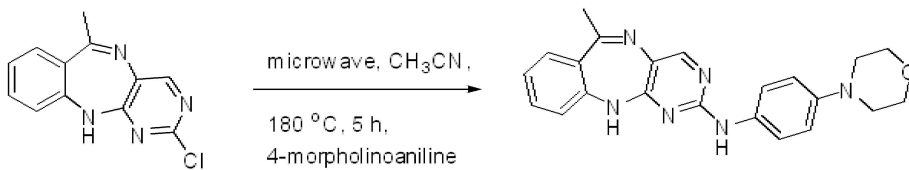
마이크로웨이브용 바이엘

[0174]

갈색 고체, yield: 21%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H, ArH), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.22-7.26 (m, 1H, ArH), 6.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.87-6.89 (m, 2H, ArH+NH), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 5.70 (s, 1H, NH), 3.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2CH₂), 3.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 1.72 (brs, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.97, 159.49, 157.56, 146.98, 144.58, 140.41, 132.10, 130.06, 127.90, 123.09, 122.80, 119.69, 119.16, 116.22, 51.17, 44.19, 27.95. HRMS (ES⁺): *m/z* calculated for C₂₂H₂₃N₇: 386.2093 [M+H]⁺. Found 386.2091.

[0176]

실시예 2. 6-메틸-N-(4-모포리노페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조



[0178]

[0179]

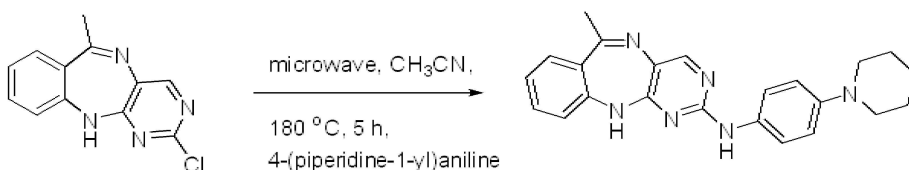
마이크로웨이브용 바이엘에 2-클로로-6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀 (0.1 mmol, 23.9 mg), 4-모포리노아닐린 (0.2 mmol, 35.6 mg), 아세트니트릴 (3 ml)을 넣고 5시간 동안 180 °C에서 마이크로웨이브 반응기에서 반응시킨다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (에틸 아세테이트 : n-헥산)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

[0180]

노란고체, yield: 26%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H, ArH), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.19-7.23 (m, 1H, ArH), 7.14 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.97 (s, 1H, NH), 6.86-6.90 (m, 1H, ArH), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.48 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, ArH), 5.72 (s, 1H, NH), 3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2CH₂), 3.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.81, 159.74, 157.91, 157.57, 147.45, 146.86, 132.27, 132.02, 130.16, 127.98, 123.29, 121.61, 119.88, 116.57, 66.96, 50.03, 28.01. HRMS (ES⁺): *m/z* calculated for C₂₂H₂₂N₆O: 387.1933 [M+H]⁺. Found 387.1935.

[0182]

실시예 3. 6-메틸-N-(4-(피페리딘-1-일)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조



[0184]

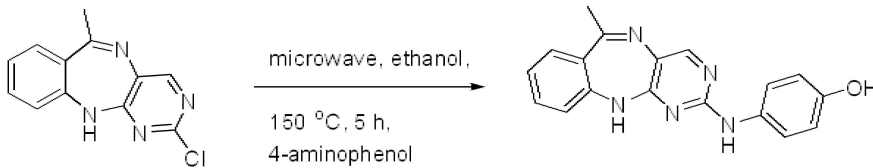
[0185]

마이크로웨이브용 바이엘에 2-클로로-6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀 (0.1 mmol, 23.9 mg), 4-(피페리딘-1-일)아닐린 (0.2 mmol, 35.3 mg), 아세트니트릴 (3 ml)을 넣고 5시간 동안 180 °C에서 마이크로웨이브

이브 반응기에서 반응시킨다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (에틸 아세테이트 : n-헥산)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

[0186] 노란고체, yield: 16%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 6.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.67 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.52, 159.77, 158.19, 157.76, 148.65, 146.96, 132.24, 131.27, 130.12, 127.99, 124.25, 123.17, 121.80, 119.90, 117.37, 51.36, 28.01, 25.95, 24.27. HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₄N₆: 385.2140 [M+H]⁺. Found 385.2142.

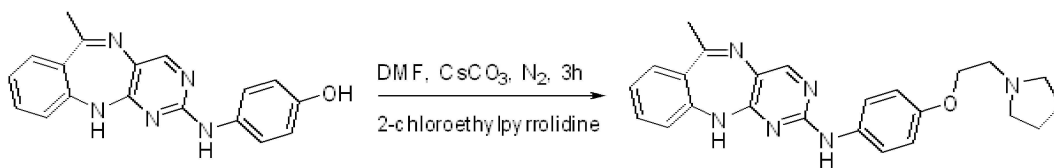
[0188] 실시예 4. 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀의 제조



[0190] 마이크로웨이브용 바이엘에 2-클로로-6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀 (0.33 mmol, 80.8 mg), 4-아미노페놀 (0.50 mmol, 54.0 mg) (0.2 mmol, 35.3 mg), 에탄올 (12 ml)을 넣고 5시간 동안 180 °C에서 마이크로웨이브 반응기에서 반응시킨다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (에틸 아세테이트 : n-헥산)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

[0192] 갈색고체, 수율 48%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.68-6.71 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.20, 160.35, 158.31, 157.42, 152.69, 148.32, 132.65, 132.52, 130.54, 128.18, 124.06, 123.15, 121.50, 120.79, 115.36, 28.06.

[0194] 실시예 5. 6-메틸-N-(4-(2-피로리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조



[0196] 포름아마이드 (11 ml)에 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀 (0.1 mmol, 32 mg), 2-클로로에틸 피로리딘 · 염산염 (0.1 mmol, 17 mg)을 넣고 질소 분위기 하에서 탄산 세슘 (0.22 mmol, 71.7 mg)을 넣는다. 반응 혼합물을 저어주면서 3시간 동안 환류한다.

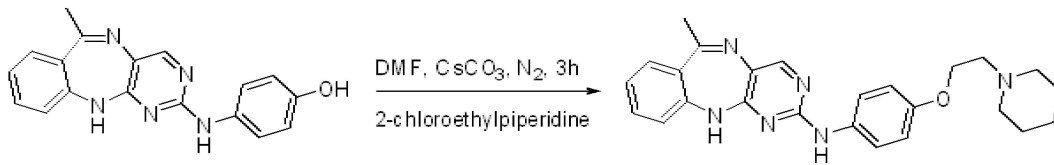
[0197] 반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (디클로로메탄 : 메탄올)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

[0198] 노란고체, 수율 50%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.90 (s, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.93, 159.88, 157.90, 157.60, 153.91, 147.01, 133.05, 132.33, 130.13, 127.96, 124.49, 123.21, 121.86, 120.01, 114.97, 65.57, 54.54, 31.58, 28.01, 23.36.. HRMS (ES⁺): m/z calculated for

C₂₄H₂₆N₆O: 415.2246 [M+H]⁺. Found 415.2246.

[0200] 실시예 6. 6-메틸-N-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조

[0202]



디메틸

포름아마이드 (11 ml)에 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀 (0.1 mmol, 32 mg), 2-클로로에틸 피페리딘·염산염 (0.1 mmol, 18.4 mg)을 넣고 질소 분위기 하에서 탄산 세슘 (0.22 mmol, 71.7 mg)을 넣는다. 반응 혼합물을 저어주면서 3시간 동안 환류한다.

[0203]

반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (디클로로메탄 : 메탄올)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

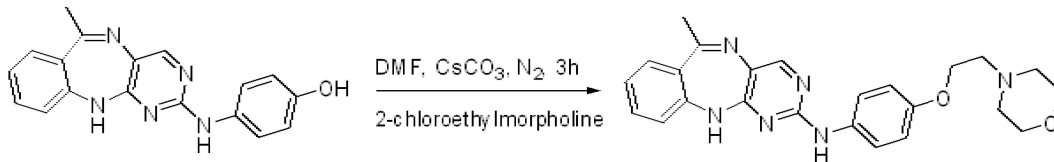
[0204]

노란고체, 수율 61%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.38-1.41 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.80, 159.77, 158.05, 157.71, 154.87, 146.94, 132.41, 132.28, 130.14, 127.99, 124.44, 123.24, 122.03, 119.91, 114.98, 66.19, 57.93, 55.01, 28.02, 25.86, 24.16. HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₅H₂₈N₆O: 429.2403 [M+H]⁺. Found 429.2411.

[0206]

실시예 7. 6-메틸-N-(4-(2-모포리노에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조

[0208]



[0209]

디메틸포름아마이드 (11 ml)에 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀 (0.1 mmol, 32 mg), 2-클로로에틸 모포린·염산염 (0.1 mmol, 18.6 mg)을 넣고 질소 분위기 하에서 탄산 세슘 (0.22 mmol, 71.7 mg)을 넣는다. 반응 혼합물을 저어주면서 3시간 동안 환류한다.

[0210]

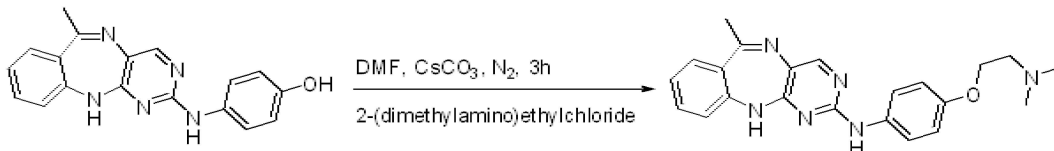
반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (디클로로메탄 : 메탄올)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

[0211]

노란고체, 수율 36%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.91, 159.76, 157.98, 157.69, 154.73, 146.90, 132.57, 132.29, 130.17, 127.99, 124.50, 123.29, 121.96, 119.89, 115.02, 66.87, 66.07, 57.69, 54.07, 28.03. HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₄H₂₆N₆O₂: 431.2195 [M+H]⁺. Found 431.2193.

[0213]

실시예 8. 6-메틸-N-(4-(2-디메틸아미노)에톡시)페닐)-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-아민의 제조



디메틸

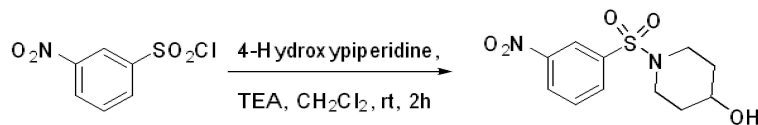
[0215] 포름아마이드 (11 ml)에 4-((6-메틸-11H-벤조[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페놀 (0.1 mmol, 32 mg), 2-(디메틸아미노)에틸 클로라이드 (0.1 mmol, 10.8 mg)을 넣고 질소 분위기 하에서 탄산 세슘 (0.22 mmol, 71.7 mg)을 넣는다. 반응 혼합물을 저어주면서 3시간 동안 환류한다.

[0216] 반응 완결 후 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소나트륨을 넣고 추출하여 유기층을 분리한다. 유기층을 무수 탄산 나트륨을 이용하여 건조, 여과, 증류하여 얻어진 화합물을 실리카겔을 사용하여 관크로마토그램 (디클로로메탄 : 메탄올)을 수행하여 원하는 화합물을 얻는다.

[0217] 노란고체, 수율 40%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.86, 159.74, 158.00, 157.72, 154.83, 146.94, 132.48, 132.28, 130.15, 128.00, 124.49, 123.27, 121.89, 119.90, 114.97, 66.21, 58.28, 45.81, 28.02. HRMS (ES⁺): *m/z* calculated for C₂₂H₂₄N₆O: 389.2099 [M+H]⁺. Found 389.2089.

[0219] 실시예 9. 1-((3-((6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)페닐)술포닐)피페리딘-4-올의 제조

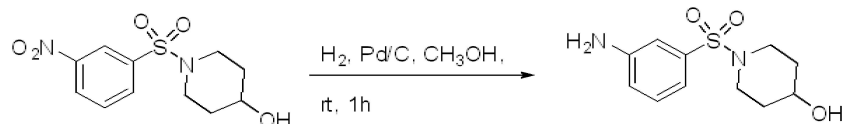
[0221] 실시예 9-1. 1-((3-니트로페닐)술포닐)피페리딘-4-올 (10)의 제조



[0223] 디클로로메탄 (15 ml)에 3-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (2.5 mmol, 546 mg), 4-하이드록시피페리딘 (2.7 mmol, 274.1 mg), 트리에틸아민 (6.2 mmol, 0.86 mL)을 넣고 실온에서 2시간 동안 저어준다. 반응 완결 후 물을 넣고 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘을 이용하여 건조하고, 여과, 증류하여 흰색의 고체를 얻는다.

[0224] 수율 93%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54-8.56 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.57, 137.89, 133.81, 132.00, 128.15, 122.39, 64.16, 43.67, 33.35.

[0226] 실시예 9-2. 1-((3-아미노페닐)술포닐)피페리딘-4-올 (11)의 제조



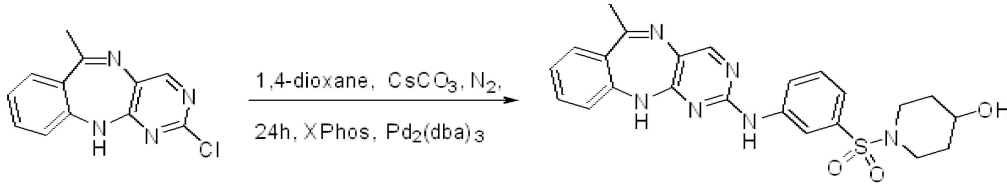
[0229] 질소 분위기 하에서 메탄올 (85 mL)에 1-((3-니트로페닐)술포닐)피페리딘-4-올 (6 mmol, 1.72 g)과 10% Pd/C catalyst (30 mg)을 넣는다. 여기에 풍선을 이용하여 수소 가스 분위기를 만들어주어 수소화 반응을 시킨다.

[0230] 반응 혼합물은 실온에서 3시간 동안 반응시키고, 반응 완결 후 셀라이트를 사용하여 촉매를 제거한다. 여과액은 증류하여 다음반응에 사용한다.

[0231] 수율 83%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23 (s, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.45 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ

149.98, 136.33, 130.04, 118.22, 114.47, 112.14, 64.30, 43.64, 33.38.

[0233] 실시예 9-3. 1-((3-((6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노페닐)술포닐)피페리딘-4-올의 제조



[0235] 질소 분위기 하에서 1,4-디옥산 (10 ml)에 2-클로로-6-메틸-11H-벤조[e]피리미도[5,4-b][1,4]디아제핀 (0.23 mmol, 57.4 mg), 탄산세슘 (0.97 mmol, 316 mg), XPhos (0.12 mmol, 57.2 mg) and Pd₂(dba)₃ (0.04 mmol, 36.6 mg)을 넣고 저어 주면서 1-((3-아미노페닐)술포닐)피페리딘-4-올 (0.35 mmol, 89.7 mg)을 넣어 준다. 반응 혼합물을 저어주면서 24시간 동안 환류한다. 반응 완결 후 셀라이트를 깔고 여과하여 고체물질을 제거하고 디클로로메탄 (100 ml)과 물 (100 ml)을 넣고 추출하여 유기층을 분리하고 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 증류하여 얻어진 잔여물을 실리카겔 관 크로마토그램 (에틸 아세테이트 : n-헥산)을 수행한다.

[0236] 노란고체, 수율 9%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.96 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.27, 159.99, 156.97, 156.83, 146.71, 140.20, 136.75, 132.63, 130.32, 129.52, 127.91, 125.43, 123.55, 123.09, 121.10, 120.15, 117.85, 65.68, 43.41, 33.18, 28.04. HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₄N₆O₃S: 465.1709 [M+H]⁺. Found 465.1708.

[0238] 실험예 1. 카이네이즈 저해 활성 측정

[0239] 카이네이즈 스크리닝은 Reaction Biology Corporation에 의해 "HotSpot" assay platform 방법을 사용하여 수행하였다. 반응 버퍼 (buffer)로는 20 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO를 사용하였다. 필요한 보조인자는 카이네이즈 반응에 따라 넣었다. 신중하게 만들어진 완충용액과 보조인자가 20 μM의 농도로 선택된 엔자임 반응에 첨가되었다. 이 용액에, 실험화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO)에 용해하여 적당한 농도로 첨가하였다. 반응을 개시시키기 위하여 339-ATP (specific activity 500 μCi/μL)를 넣고 2시간 동안 실온에서 배양하였다. 그리고, 실험화합물을 20 μM의 농도에서 시작하여 10-dose IC₅₀ mode로 스크리닝하였다. 대조약물로 사용된 스타우로스포린은 20 μM의 농도에서 시작하여 10-dose IC₅₀ mode로 하여 IC₅₀ 값을 구하였다. 반응은 10 μM ATP 농도에서 수행하였고, 그 결과는 하기 표 1에 정리하여 나타내었다.

[0240] 표 1은 대표적인 화합물의 TRKs에 대한 저해활성이다.

표 1

실시예	TRKC (IC ₅₀)	TRKA (IC ₅₀)	TRKB (IC ₅₀)	비고
실시예 1	1 μM <	1 μM <	1 μM <	
실시예 2	26.3 nM	1 μM <	1 μM <	
실시예 5	21.0 nM	1 μM <	1 μM <	
실시예 6	25.1 nM	1 μM <	1 μM <	
실시예 7	51.1 nM	1 μM <	1 μM <	
스타우로스포린	0.15 nM	3 nM	0.1 nM	

[0242] 피리미도디아제핀 화합물은 대조물질로 사용한 스타우로스포린과 비교해 볼 때 TRKA, TRKB, TRKC 중에서 TRKC에

매우 큰 선택성이 있음을 확인하였고, GNF-5837, CH7057288, Entrectinib, Repotrectinib 등의 개발 중인 화합물에 비해서도 큰 선택성이 있음을 입증하였다.

- [0244] **[제제예]**
- [0245] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0247] 제제예 1. 정제 (직접 가압)
- [0248] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.
- [0250] 제제예 2. 정제 (습식 조립)
- [0251] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.
- [0253] 제제예 3. 분말과 캡슐제
- [0254] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.
- [0256] 제제예 4. 주사제
- [0257] 활성성분 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄/H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.
- [0259] 이상, 본 발명의 실시예를 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징으로 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예는 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.