



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월11일
(11) 등록번호 10-2190087
(24) 등록일자 2020년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7012600
(22) 출원일자(국제) 2013년11월15일
심사청구일자 2018년11월12일
(85) 번역문제출일자 2015년05월13일
(65) 공개번호 10-2015-0082314
(43) 공개일자 2015년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/073946
(87) 국제공개번호 WO 2014/076237
국제공개일자 2014년05월22일
(30) 우선권주장
12192987.1 2012년11월16일
유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
앵겔하르트 하랄트
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코포레이트 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
스메투르스트 크리스티안
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코포레이트 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
기아니 다비데
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코포레이트 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
(74) 대리인
특허법인한성

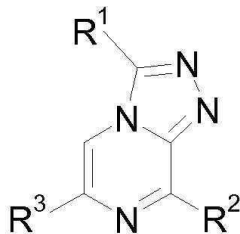
전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **트라이아졸로피라진**

(57) 요약

본 발명은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료에 적합한 하기 화학식 I의 화합물, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 제제 및 이의 약제로서의 용도를 포함한다:



상기 식에서, R¹ 내지 R³은 명세서 및 특허청구범위에 제시된 의미를 갖는다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)

A61K 31/52 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

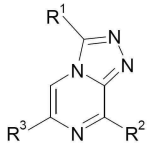
C07D 473/32 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염:



(I)

상기 식에서,

R¹은 -C₁₋₃알킬 또는 -C₁₋₃할로알킬이고;

R²는 -NHR⁴, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₅할로알킬, 할로젠 및 -S-C₁₋₃알킬로부터 선택되고;

R³은, -X-R¹⁰으로 치환되고 임의적으로 R⁹로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 추가로 치환된, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리딘 및 이미다조피리미디노로부터 선택되고;

R⁴는 -C₁₋₅알킬 및 5원 내지 12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 R⁵로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환될 수 있고;

R⁵는 -C₁₋₅알킬, -C₁₋₅할로알킬 및 -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬로부터 선택되고;

R⁹는 -C₁₋₅알킬, -O-C₁₋₅알킬, -N(C₁₋₅알킬)₂, 할로젠, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₅알킬렌-N(-C₁₋₅알킬, -C₁₋₅알킬), 5원 내지 12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬 기는 임의적으로 =O 및 -C₁₋₃알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는

R⁹는 -C₆₋₁₀아릴 및 5원 내지 12원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의적으로 및 독립적으로 할로젠, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃할로알킬, -O-C₁₋₃할로알킬, -N(C₁₋₅알킬, C₁₋₅알킬) 및 -NH-C₁₋₅알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있고;

X는 -C₁₋₃알킬렌- 또는 -O-이고;

R¹⁰은 -C₆₋₁₀아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴이고, 이들 기는 각각 임의적으로 할로젠, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃할로알킬 및 -O-C₁₋₃할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 -CH₃인, 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R²가 -NHR⁴이고, R⁴가 제 1 항에서 정의된 바와 같이 임의적으로 치환된 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, R^4 가 테트라하이드로푸란 또는 피페리딘이고, 상기 피페리딘은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ 및 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 로부터 선택된 하나의 기로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2 가 $-NHR^4$ 이고, R^4 가 $-C_{1-3}$ 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2 가 $-NHR^4$ 이고, R^4 가 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 인, 화합물 또는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^2 가 $-C_{1-3}$ 알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^9 가 독립적으로 $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-N(C_{1-3}알킬)_2$, 페닐 및 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 임의적으로 =O 및 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있는, 화합물 또는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^3 이, $-CH_2$ -페닐, $-CH_2$ -피리딜 또는 $-CH(CH_3)$ -피리딜로 치환되고 임의적으로 $-C_{1-3}$ 알킬 또는 5원 내지 12원 헤테로사이클로알킬로 추가로 치환된 이미다조피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이며, 여기서 헤테로사이클로알킬 기는 임의적으로 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있는, 화합물 또는 염.

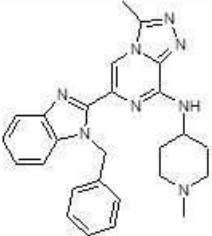
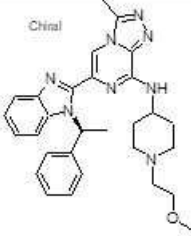
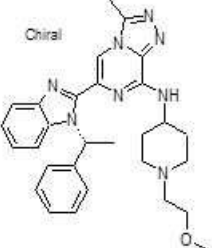
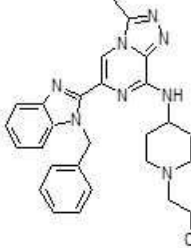
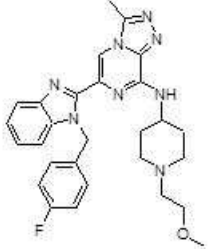
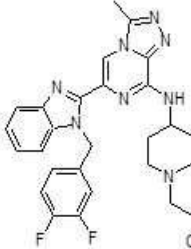
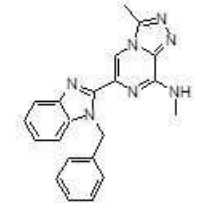
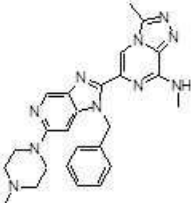
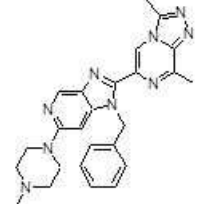
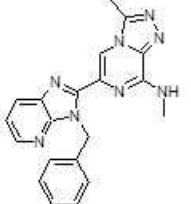
청구항 10

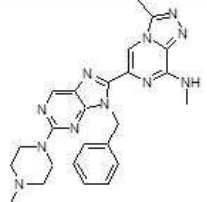
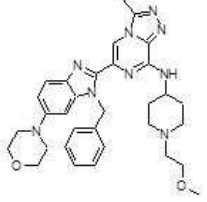
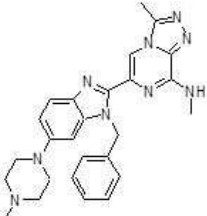
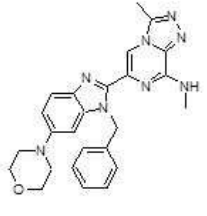
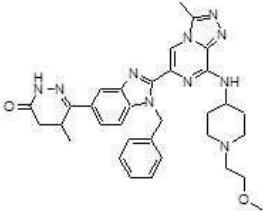
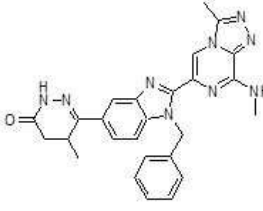
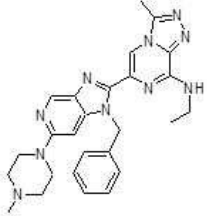
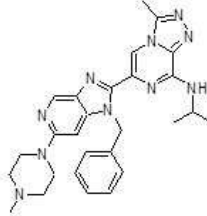
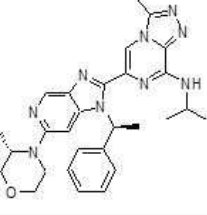
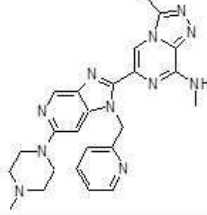
제9항에 있어서, R^3 이, $-CH_2$ -페닐, $-CH(CH_3)$ -피리딜 또는 $-CH_2$ -피리딜로 치환되고 $-CH(CH_3)_2$, 모폴린일 또는 피페라진일로 치환된 이미다조피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이며, 여기서 모폴린일 또는 피페라진일 기는 임의적으로 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된, 화합물 또는 염.

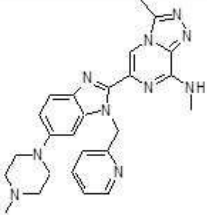
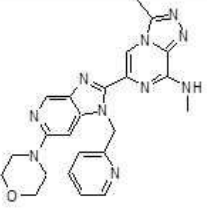
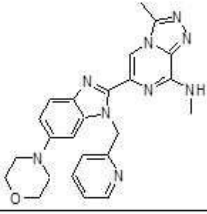
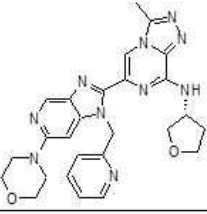
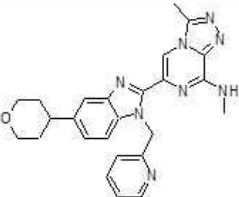
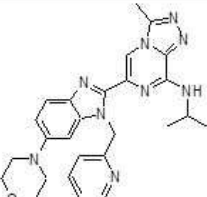
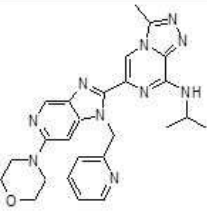
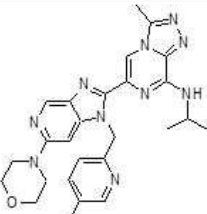
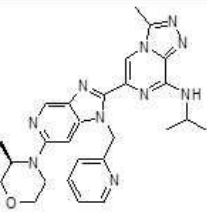
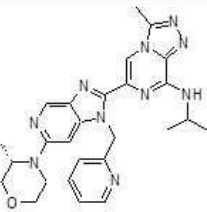
청구항 11

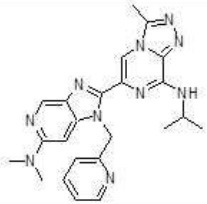
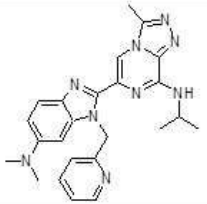
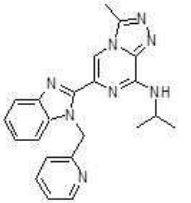
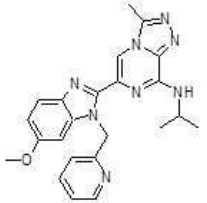
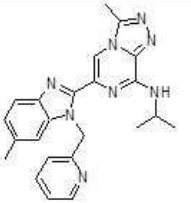
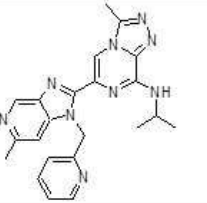
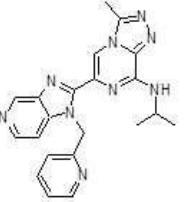
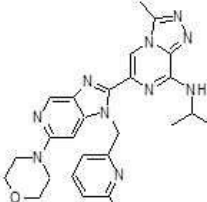
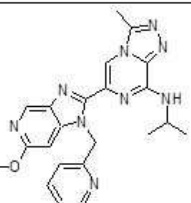
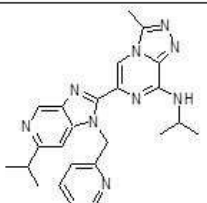
제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 이의 염:

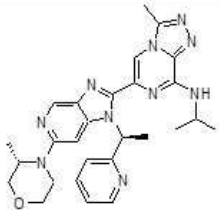
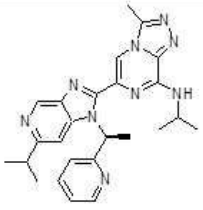
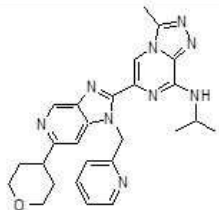
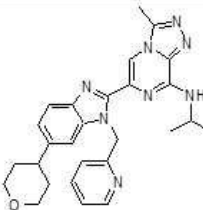
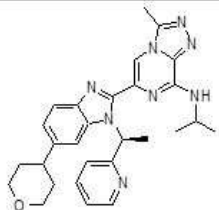
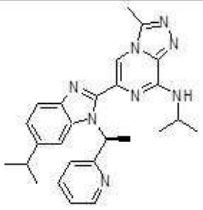
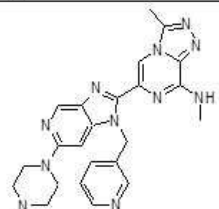
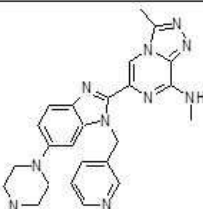
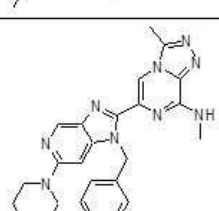
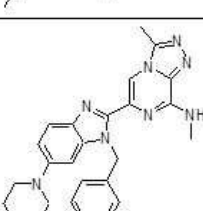
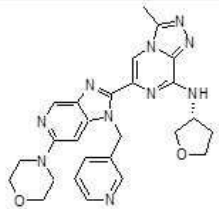
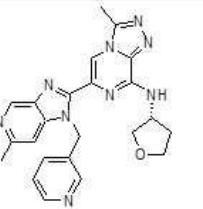
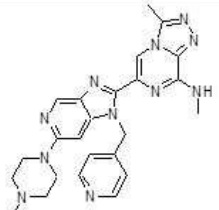
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		II-1	
II-2		II-3	

<p>III-1</p>		<p>III-2</p>	<p>Chiral</p> 
<p>III-3</p>	<p>Chiral</p> 	<p>III-4</p>	
<p>III-5</p>		<p>III-6</p>	
<p>III-7</p>		<p>III-8</p>	
<p>III-9</p>		<p>III-10</p>	

<p>III-11</p>		<p>III-12</p>	
<p>III-13</p>		<p>III-14</p>	
<p>III-15</p>		<p>III-16</p>	
<p>III-17</p>		<p>III-18</p>	
<p>III-19</p>		<p>III-20</p>	

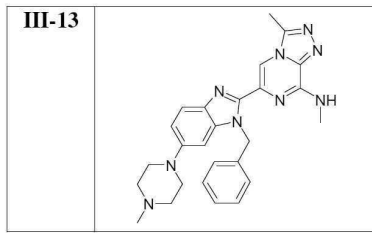
<p>III-21</p>		<p>III-22</p>	
<p>III-23</p>		<p>III-24</p>	
<p>III-25</p>		<p>III-26</p>	
<p>III-27</p>		<p>III-28</p>	
<p>III-29</p>		<p>III-30</p>	

<p>III-31</p>		<p>III-32</p>	
<p>III-33</p>		<p>III-34</p>	
<p>III-35</p>		<p>III-36</p>	
<p>III-37</p>		<p>III-38</p>	
<p>III-39</p>		<p>III-40</p>	

<p>III-41</p>		<p>III-42</p>	
<p>III-43</p>		<p>III-44</p>	
<p>III-45</p>		<p>III-46</p>	
<p>III-47</p>		<p>III-48</p>	
<p>III-49</p>		<p>III-50</p>	
<p>III-51</p>		<p>III-52</p>	
<p>III-53</p>			

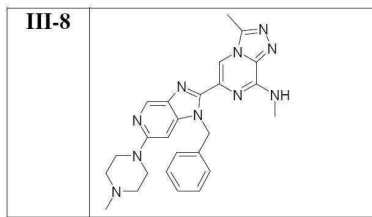
청구항 12

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



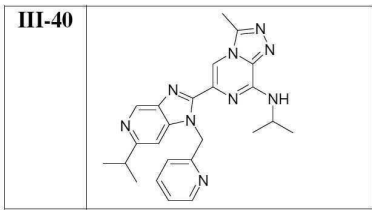
청구항 13

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



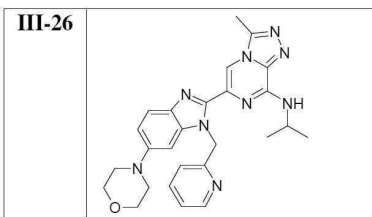
청구항 14

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



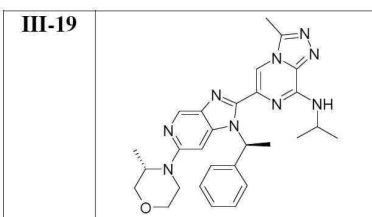
청구항 15

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



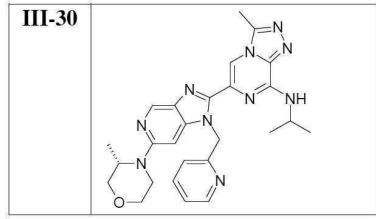
청구항 16

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



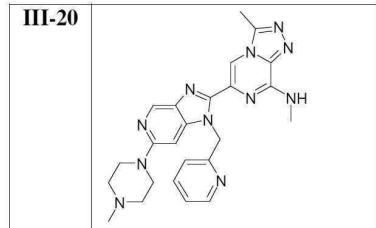
청구항 17

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



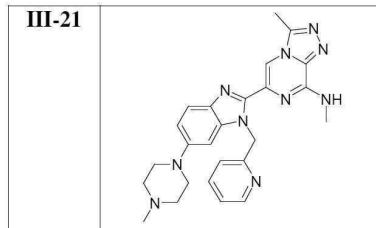
청구항 18

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



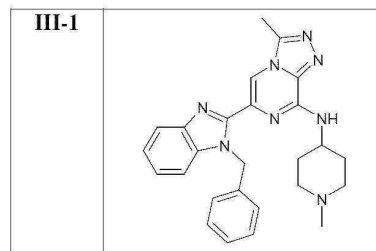
청구항 19

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



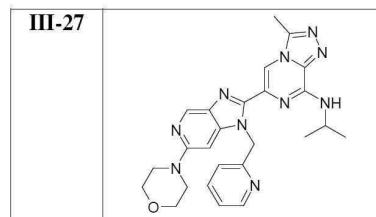
청구항 20

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



청구항 21

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염:



청구항 22

활성 물질로서의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 임의적으로 통상의 부형제 및/또는 담체와 함께 포함하는, 암의 치료 또는 예방용 약제학적 제제.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중 하나, 및 화학식 I의 화합물과 상이한 하나 이상의 다른 세포증식 억제성 또는 세포독성 활성 물질을 포함하는, 암의 치료 또는 예방용 약제학적 제제.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 암의 치료 또는 예방용 약제.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조혈 악성 종양의 치료용 약제.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 다발성 골수종 (MM)의 치료용 약제.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 폐, 간, 결장, 뇌, 갑상선, 췌장, 유방, 난소 및 전립선 암의 치료용 약제.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

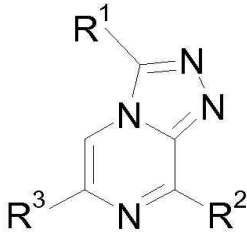
발명의 설명

기술 분야

본 발명은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료에 적합한 하기 화학식 I의 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 제제 및 이의 약제로서의 용도에 관한 것이다:

[0001]

[0002] [화학식 I]



[0003]

[0004] 상기 식에서, R¹ 내지 R³은 명세서 및 특허청구범위에 제시된 의미를 갖는다. 본 발명의 화합물은 BRD4 억제제이다.

배경 기술

[0005] 히스톤 아세틸화는 이러한 개질에 의해 정전기가 변함으로써 DNA와 히스톤 8량체의 상호작용을 느슨하게 하므로 대부분 일반적으로 유전자 전사의 활성화와 연관되어 있다. 이러한 물리적 변화에 더하여, 특정 단백질이 후생 유전학적 코드를 관독하기 위해 히스톤 내의 아세틸화 리신 잔기에 결합한다. 브로모도메인(bromodomain)은 히스톤의 문맥(context)에 있어서 일반적으로 그리고 비-배타적으로 아세틸화 리신 잔기에 결합하는 단백질 내의 작은(약 110개 아미노산의) 독립된 도메인이다. 브로모도메인을 함유한 것으로 알려져 있는 약 50개 단백질의 패밀리가 존재하며, 이들은 세포 내에서 다양한 기능을 갖는다.

[0006] 브로모도메인 함유 단백질의 BET 패밀리는, 근접한 2개의 아세틸화 리신 잔기에 결합하여 상호작용의 특이성을 증가시킬 수 있는 탠덤 브로모도메인을 함유하는 4개의 단백질(BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-T)을 포함한다. 최근의 연구는 암에서 BRD4를 표적으로 하는 것에 대해 설득력 있는 이론적 근거를 확립했다. BRD4는 세포 주기의 G1 단계로 진입하는 중에 발견되는 유전자의 전사 개시 부위에 결합한 채로 있으며, 포지티브 전사 연장 인자 복합체(P-TEFb)를 동원하도록 작용하여 성장 촉진 유전자의 발현을 증대시킨다(문헌[Yang and Zhou, Mol. Cell. Biol. 28, 967, 2008]). 중요하게도, BRD4가 악성 형태의 인간 편평상피암에 있어서 재발성 t(15;19) 염색체 전좌의 구성요소로서 동정되었다(문헌[French et al., Cancer Res. 63, 304, 2003]). 이러한 전좌는, 이른바 NUT 정중 암종(NMC)을 유전적으로 정의하는 NUT(고환의 핵단백질) 단백질과의 인-프레임(in-frame) 키메라로서 BRD4의 탠덤 N-말단 브로모도메인을 발현한다. 환자-유래 NMC 세포주의 기능적 연구는, 이러한 악성 세포의 증식과 분화 블록을 유지하는 데 있어서 BRD4-NUT 중앙성 단백질의 본질적 역할을 확인하였다. 또한, BRD4는 유전적으로 정의된 AML 마우스 모델에서 중요한 감도 결정인자로서 동정되었다(문헌[Zuber et al., Nature 2011 478(7370):524-8]). BRD4의 억제는 말단 골수성 분화를 동반한 생체 내 및 시험관 내에서 강력한 항-백혈병 효과로 이어졌다. 흥미롭게도, BRD4 억제는 넓은 어레이의 시험 마우스 및 인간 백혈병 세포주의 MYC 하향-조절을 유발하였는데, 이는 소분자 BRD4 억제제가 다양한 AML 아형에서 MYC 경로를 억제하는 수단을 제공할 수 있음을 나타낸다.

[0007] 마지막으로, BET 패밀리의 다른 패밀리 구성원은 세포 주기의 양상을 제어하거나 실행하는 데 몇 가지 작용을 하는 것으로 보고되었고, 세포 분할 중에 염색체와 함께 복합체로 유지되는 것으로 나타났으며, 이는 후생 유전학적 기억을 유지하는 데 소정의 역할을 함을 암시한다(문헌[Leroy et al., Mol. Cell. 2008 30(1):51-60]).

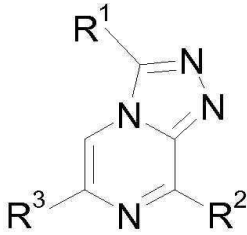
[0008] 브로모도메인 억제제의 예는 WO 2011/054553에 개시된 벤조다이아제핀 유도체 및 WO 2011/054846에 개시된 이미다조 [4,5] 퀴놀린 유도체이다.

[0009] 따라서, 암과 같은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 BRD4 억제제를 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] R^1 은 $-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-C_{1-3}$ 할로알킬이고;

[0015] R^2 는 $-NHR^4$, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-5}$ 할로알킬, 할로젠 및 $-S-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;

[0016] R^3 은, $-X-R^{10}$ 으로 치환되고 임의적으로 R^9 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 추가로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이고;

[0017] R^4 는 $-C_{1-5}$ 알킬 및 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 임의적으로 R^5 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있고;

[0018] R^5 는 $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-5}$ 할로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬렌- $O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;

[0019] R^9 는 $-C_{1-5}$ 알킬, $-O-C_{1-5}$ 알킬, $-N(C_{1-5}알킬)_2$, 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬렌- $O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-5}$ 알킬렌- $N(C_{1-5}알킬, -C_{1-5}알킬)$, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬 기는 임의적으로 =O 및 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있거나, 또는

[0020] R^9 는 $-C_{6-10}$ 아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의적으로 및 독립적으로 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-O-C_{1-3}$ 할로알킬, $-N(C_{1-5}알킬, C_{1-5}알킬)$ 및 $-NH-C_{1-5}알킬$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고;

[0021] X는 $-C_{1-3}$ 알킬렌- 또는 $-O-$ 이고;

[0022] R^{10} 은 $-C_{6-10}$ 아릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 이들 기는 각각 임의적으로 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬 및 $-O-C_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있으며;

[0023] 상기 화학식 I의 화합물은 임의적으로 염의 형태로 존재할 수 있다.

[0024] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R^1 은 $-CH_3$ 이다.

[0025] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R^2 는 $-NHR^4$ 이고, R^4 는 본원 명세서 및 특허청구범위에서 정의된 바와 같이 임의적으로 치환되는 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다.

[0026] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이며, 이때 R^2 는 $-NHR^4$ 이고, R^4 는 테트라하이드로푸란 또는 피페리딘이며, 상기 피페리딘은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ 및 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 로부터 선택되는 하나의 기로 치환된다.

[0027] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R^2 는 $-NHR^4$ 이고, R^4 는 $-C_{1-3}$ 알킬이다.

[0028] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R^2 는 $-NHR^4$ 이고, R^4 는 $-CH_3$ 또는

-CH(CH₃)₂이다.

- [0029] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R²는 -C₁₋₃알킬이다.
- [0030] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R³은, -X-R¹⁰로 치환되고 임의적으로 또한 R⁹로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 5 내지 9원 헤테로아릴이며, 여기서 R⁹, R¹⁰ 및 X는 본원 명세서 및 특허청구범위에서 정의된 바와 같다.
- [0031] 바람직하게는, R³은 임의적으로 또한 1개 또는 2개의 R⁹로 추가 치환된다.
- [0032] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 -X-R¹⁰은 -CH₂-페닐, -CH(CH₃)-페닐, -CH₂-피리딜, -CH(CH₃)-피리딜 또는 -O-페닐로부터 선택되며, 여기서 각각의 페닐 또는 피리딜 기는 임의적으로 -F 또는 -CH₃로 치환된다.
- [0033] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 -X-R¹⁰은 -CH₂-페닐, -CH₂-피리딜, -CH(CH₃)-페닐 또는 -CH(CH₃)-피리딜로부터 선택되며, 여기서 각각의 피리딜 또는 페닐 기는 임의적으로 -F 또는 -CH₃로 치환된다.
- [0034] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R³은 피라졸릴, 이미다졸, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리딘 및 이미다조피리미딘으로부터 선택되고, R³은 -X-R¹⁰으로 치환되고, R³은 임의적으로 또한 R⁹로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환되며, 여기서 R⁹, R¹⁰ 및 X는 본원 명세서 및 특허청구범위에서 정의된 바와 같다.
- [0035] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R⁹는 독립적으로 -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -N(C₁₋₃알킬)₂, 페닐 및 6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 임의적으로 =O 및 -C₁₋₃알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.
- [0036] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R³은, -CH₂-페닐, -CH₂-피리딜 또는 -CH(CH₃)-피리딜로 치환되고 임의적으로 또한 -C₁₋₃알킬 또는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬로 치환된 이미다조피리딘 또는 벤즈이미다졸이며, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 기는 임의적으로 -C₁₋₃알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.
- [0037] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R³은, -CH₂-페닐, -CH(CH₃)-피리딜 또는 -CH₂-피리딜로 치환되고 -CH(CH₃)₂ 또는 모폴린일 또는 피페라진일로 치환된 이미다조피리딘 또는 벤즈이미다졸이며, 여기서 상기 모폴린일 또는 피페라진일 기는 임의적으로 -C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다.
- [0038] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R³ 위치의 5 내지 9원 헤테로아릴은 탄소 원자를 통해 상기 구조의 코어에 부착된다.
- [0039] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 이때 R¹⁰ 위치의 피리딜 잔기는 2번 위치의 -X에 결합된다.
- [0040] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0041] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본원 명세서 및 특허청구범위에 기재된 실시양태들 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

- [0042] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 통상의 부형제 및/또는 담체와 함께 본원 명세서 및 특허청구범위에 기재된 실시양태들 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 활성 물질로서 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.
- [0043] 또 하나의 실시양태에서, 본 발명은 본원 명세서 및 특허청구범위에 기재된 실시양태들 중 어느 하나에 다른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염들 중 하나, 및 화학식 I의 화합물과 상이한 하나 이상의 다른 세포증식 억제성 또는 세포독성 활성 물질을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.
- [0044] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 수화물, 용매화물, 다형체, 대사산물, 유도체 및 전구 약물에 관한 것이다.
- [0045] 본 발명은 또한 무기 또는 유기 산 또는 염기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0048] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암, 감염, 염증 및 자가면역 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0049] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 신체의 암, 감염, 염증 및 자가면역 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0050] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0051] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료 및/또는 예방에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 신체에서의 암 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 양태에서, 본 발명은 조혈 악성 종양, 바람직하게는 AML, MM의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0054] 또 다른 양태에서, 본 발명은 고형 종양 바람직하게는 폐, 간, 결장, 뇌, 갑상선, 췌장, 유방, 난소 및 전립선 암에 대한 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0055] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염들 중 하나의 치료 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0056] 또 다른 양태에서, 본 발명은 활성 물질로서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 임의적으로는 통상의 부형제 및/또는 담체와 함께 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이다.
- [0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 화학식 I의 화합물과 상이한 하나 이상의 다른 세포증식 억제성 또는 세포독성 활성 물질을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0058] 정의
- [0059] 본원에 구체적으로 정의되어 있지 않은 용어는 전체 개시내용 및 전반적인 문맥에 비추어 당업자에게 자명한 의미를 갖는다.
- [0060] 달리 명시되지 않은 한, 본원에 사용된 하기 정의가 적용된다.
- [0061] 하기 정의된 기, 라디칼 또는 잔기에서, 탄소 원자의 수는 종종 기에 선행해서 특정되고, 예를 들면 -C₁₋₅알킬은

1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 2개 이상의 소그룹(subgroup)을 포함하는 기의 경우, 먼저 언급된 소그룹은 라디칼 부착 지점이며, 예를 들면 치환기 $-C_{1-5}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬은 C_{1-5} 알킬에 결합된 C_{3-10} 사이클로알킬 기를 의미하고, 후자의 소그룹은 코어 구조 또는 치환기가 부착된 기에 결합된다.

[0062] 하나 이상의 헤테로원자(들)(헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬)를 함유하는 기에서 구성원 개수의 표시는 모든 고리 구성원 또는쇄 구성원의 총 원자 수 또는 모든 고리 및쇄 구성원의 총 원자 수에 관한 것이다.

[0063] 당업자는 질소 원자를 함유하는 치환기를 또한 "아민" 또는 "아미노"로서 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 유사하게, 산소 원자를 함유하는 기를 또한 예를 들어 "알콕시"와 같이 "-옥시"로서 나타낼 수 있다. 또한, $-C(O)-$ 를 함유하는 기를 "카복시"로서 나타낼 수 있고, $-NC(O)-$ 를 함유하는 기를 또한 "아마이드"로서 나타낼 수 있고, $-NC(O)N-$ 을 함유하는 기를 또한 "우레아"로서 나타낼 수 있으며, $-NS(O)_2-$ 를 함유하는 기를 또한 "설펜아마이드"로서 나타낼 수 있다.

[0064] 알킬은 선형 및 분지된 형태 모두로 존재할 수 있는 1가 포화 탄화수소쇄를 나타낸다. 알킬이 치환되는 경우, 치환은 모든 수소-운반 탄소 원자 상에서 각각의 경우 일치환 또는 다중치환에 의해 서로 독립적으로 일어날 수 있다.

[0065] 용어 " C_{1-5} -알킬"은 예를 들면 메틸(Me; $-CH_3$), 에틸(Et; $-CH_2CH_3$), 1-프로필(*n*-프로필; *n*-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필(*i*-Pr; 이소-프로필; $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(*n*-부틸; *n*-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(이소-부틸; *i*-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(2급-부틸; 2급-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(3급-부틸; *t*-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(*n*-펜틸; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸(이소-펜틸; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-다이메틸-1-프로필(네오-펜틸; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)을 포함한다. 용어 프로필, 부틸, 펜틸 등은 추가로 정의하는 일 없이 모든 이성질체 형태를 포함하는 상응하는 탄소 원자 수를 갖는 포화 탄화수소 기를 의미한다.

[0066] 알킬에 대한 상기 정의는 또한 알킬이 예를 들면 C_{x-y} -알킬아미노 또는 C_{x-y} -알킬옥시 또는 C_{x-y} -알콕시(여기서 C_{x-y} -알킬옥시 및 C_{x-y} -알콕시는 동일한 기를 가리킴)에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0067] 용어 알킬렌은 또한 알킬로부터 유도될 수 있다. 알킬렌은 알킬과 달리 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제 2 원자가는 알킬 중의 수소 원자를 제거함으로써 생긴다. 상응하는 기는 예를 들면 $-CH_3$ 와 $-CH_2-$, $-CH_2CH_3$ 와 $-CH_2CH_2-$ 또는 $>CHCH_3$ 등이다.

[0068] 용어 " C_{1-4} -알킬렌"은 예를 들면 $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CHCH(CH_3)_2)-$ 및 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 를 포함한다.

[0069] 알킬렌의 다른 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸에틸렌, 부틸렌, 1-메틸프로필렌, 1,1-다이메틸에틸렌, 1,2-다이메틸에틸렌, 펜틸렌, 1,1-다이메틸프로필렌, 2,2-다이메틸프로필렌, 1,2-다이메틸프로필렌, 1,3-다이메틸프로필렌 등이다.

[0070] 총칭명(generic term) 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌 등은 추가로 정의하는 일 없이 상응하는 탄소 원자 수를 갖는 모든 인식가능한 이성질체 형태를 의미한다. 즉, 프로필렌은 1-메틸에틸렌을 포함하고, 부틸렌은 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 1,1-다이메틸에틸렌 및 1,2-다이메틸에틸렌을 포함한다.

[0071] 알킬렌에 대한 상기 정의는 또한 알킬렌이 예를 들면 $HO-C_{x-y}$ -알킬렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y} -알킬렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0072] 알킬과 달리, 알켄일은 2개 이상의 탄소 원자로 구성되며, 이때 적어도 2개의 인접하는 탄소 원자는 C-C 이중 결합에 의해 함께 결합된다. 2개 이상의 탄소 원자를 갖는 본원에서 앞서 정의된 알킬에 있어서, 인접하는 탄소 원자 상의 2개의 수소 원자가 제거되고 유리 원자가(free valency)가 포화되어 제 2 결합을 형성하는 경우,

상응하는 알켄일이 형성된다.

- [0073] 알켄일의 예는 비닐(에텐일), 프로프-1-엔일, 알릴(프로프-2-엔일), 이소프로펜일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 2-메틸-프로프-2-엔일, 2-메틸-프로프-1-엔일, 1-메틸-프로프-2-엔일, 1-메틸-프로프-1-엔일, 1-메틸리텐프로필, 펜트-1-엔일, 펜트-2-엔일, 펜트-3-엔일, 펜트-4-엔일, 3-메틸-부트-3-엔일, 3-메틸-부트-2-엔일, 3-메틸-부트-1-엔일, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일, 헥스-5-엔일, 2,3-다이메틸-부트-3-엔일, 2,3-다이메틸-부트-2-엔일, 2-메틸리텐-3-메틸부틸, 2,3-다이메틸-부트-1-엔일, 헥사-1,3-다이엔일, 헥사-1,4-다이엔일, 펜타-1,4-다이엔일, 펜타-1,3-다이엔일, 부타-1,3-다이엔일, 2,3-다이메틸부타-1,3-다이엔 등이다.
- [0074] 총칭명 프로펜일, 부텐일, 펜텐일, 헥센일, 부타다이엔일, 펜타다이엔일, 헥사다이엔일, 헵타다이엔일, 옥타다이엔일, 노나다이엔일, 데카다이엔일 등은 추가로 정의하는 일 없이 상응하는 탄소 원자 수를 갖는 모든 인식가능한 이성질체 형태를 의미한다. 즉, 프로펜일은 프로프-1-엔일 및 프로프-2-엔일을 포함하고, 부텐일은 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 1-메틸-프로프-1-엔일, 1-메틸-프로프-2-엔일 등을 포함한다.
- [0075] 알켄일은 임의적으로 이중 결합에 대해 시스 또는 트랜스, 또는 E 또는 Z 배치로 존재할 수 있다.
- [0076] 알켄일에 대한 상기 정의는 또한 알켄일이 예를 들면 C_{x-y} -알켄일아미노 또는 C_{x-y} -알켄일옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0077] 알킬렌과 달리, 알켄일렌은 2개 이상의 탄소 원자로 구성되며, 이때 적어도 2개의 인접하는 탄소 원자는 C-C 이중 결합에 의해 함께 결합된다. 2개 이상의 탄소 원자를 갖는 본원에 앞서 정의된 알킬렌에서, 인접하는 탄소 원자에서의 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 유리 원자가가 포화되어 제 2 결합을 형성하는 경우, 상응하는 알켄일렌이 형성된다.
- [0078] 알켄일렌의 예는 에텐일렌, 프로펜일렌, 1-메틸에텐일렌, 부텐일렌, 1-메틸-프로펜일렌, 1,1-다이메틸에텐일렌, 1,2-다이메틸에텐일렌, 펜텐일렌, 1,1-다이메틸프로펜일렌, 2,2-다이메틸프로펜일렌, 1,2-다이메틸프로펜일렌, 1,3-다이메틸프로펜일렌, 헥센일렌 등이다.
- [0079] 총칭명 프로펜일렌, 부텐일렌, 펜텐일렌, 헥센일렌 등은 추가로 정의하는 일 없이 상응하는 탄소 원자 수를 갖는 모든 인식가능한 이성질체 형태를 의미한다. 즉, 프로펜일렌은 1-메틸에텐일렌을 포함하고, 부텐일렌은 1-메틸프로펜일렌, 2-메틸프로펜일렌, 1,1-다이메틸에텐일렌 및 1,2-다이메틸-에텐일렌을 포함한다.
- [0080] 알켄일렌은 임의적으로 이중 결합에 대해 시스 또는 트랜스, 또는 E 또는 Z 배치로 존재할 수 있다.
- [0081] 알켄일렌에 대한 상기 정의는 또한 알켄일렌이 예를 들면 $HO-C_{x-y}$ -알켄일렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y} -알켄일렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0082] 알킬과 달리, 알킨일은 2개 이상의 탄소 원자로 구성되며, 이때 적어도 2개의 인접하는 탄소 원자는 C-C 삼중 결합에 의해 함께 결합된다. 2개 이상의 탄소 원자를 갖는 본원에 앞서 정의된 알킬에서, 인접하는 탄소 원자에서 각각의 경우 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 유리 원자가가 포화되어 2개의 추가적인 결합을 형성하는 경우, 상응하는 알킨일이 형성된다.
- [0083] 알킨일의 예는 에틴일, 프로프-1-인일, 프로프-2-인일, 부트-1-인일, 부트-2-인일, 부트-3-인일, 1-메틸-프로프-2-인일, 펜트-1-인일, 펜트-2-인일, 펜트-3-인일, 펜트-4-인일, 3-메틸-부트-1-인일 등이다.
- [0084] 총칭명 프로핀일, 부틴일, 펜틴일 등은 추가로 정의하는 일 없이 상응하는 탄소 원자 수를 갖는 모든 인식가능한 이성질체 형태를 의미한다. 즉, 프로핀일은 프로프-1-인일 및 프로프-2-인일을 포함하고, 부틴일은 부트-1-인일, 부트-2-인일, 부트-3-인일, 1-메틸-프로프-1-인일 및 1-메틸-프로프-2-인일을 포함한다.
- [0085] 탄화수소 쇄가 하나 이상의 이중 결합과 또한 하나 이상의 삼중 결합 모두를 갖는 경우, 정의 상 이는 알킨일 소그룹에 속한다.
- [0086] 알킨일에 대한 상기 정의는 또한 알킨일이 예를 들면 C_{x-y} -알킨일아미노 또는 C_{x-y} -알킨일옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.
- [0087] 알킬렌과 달리, 알킨일렌은 2개 이상의 탄소 원자로 구성되며, 이때 적어도 2개의 인접하는 탄소 원자는 C-C 삼중 결합에 의해 함께 결합된다. 2개 이상의 탄소 원자를 갖는 본원에 앞서 정의된 알킬렌에서, 인접하는 탄소 원자에서 각각의 경우 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 유리 원자가가 포화되어 2개의 추가적인 결합을

형성하는 경우, 상응하는 알킨일렌이 형성된다.

[0088] 알킨일렌의 예는 에틴일렌, 프로핀일렌, 1-메틸-에틴일렌, 부틴일렌, 1-메틸-프로핀일렌, 1,1-다이메틸-에틴일렌, 1,2-다이메틸-에틴일렌, 펜틴일렌, 1,1-다이메틸프로핀일렌, 2,2-다이메틸프로핀일렌, 1,2-다이메틸프로핀일렌, 1,3-다이메틸프로핀일렌, 헥신일렌 등이다.

[0089] 총칭명 프로핀일렌, 부틴일렌, 펜틴일렌 등은 추가로 정의하는 일 없이 상응하는 탄소 원자 수를 갖는 모든 인식가능한 이성질체 형태를 의미한다. 즉, 프로핀일렌은 1-메틸-에틴일렌을 포함하고, 부틴일렌은 1-메틸프로핀일렌, 2-메틸프로핀일렌, 1,1-다이메틸-에틴일렌 및 1,2-다이메틸-에틴일렌을 포함한다.

[0090] 알킨일렌에 대한 상기 정의는 또한 알킨일렌이 예를 들면 HO-C_{x-y}-알킨일렌아미노 또는 H₂N-C_{x-y}-알킨일렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0091] 헤테로원자는 산소, 질소 및 황 원자를 의미한다.

[0092] 할로알킬(할로알켄일, 할로알킨일)은 탄화수소 쇄의 하나 이상의 수소 원자를 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 할로젠 원자로 대체함으로써 위에서 정의한 알킬(알켄일, 알킨일)로부터 유도된다. 할로알킬(할로알켄일, 할로알킨일)이 추가로 치환되는 경우, 모든 수소-운반 탄소 원자에 대해서 각각의 경우에 일치환 또는 다중치환의 형태로 서로 독립적으로 치환이 이루어질 수 있다.

[0093] 할로알킬(할로알켄일, 할로알킨일)의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -CI=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃, -CHFCH₂CF₃ 등이다.

[0094] 용어 할로알킬렌(할로알켄일렌, 할로알킨일렌)도 또한 위에서 정의한 할로알킬(할로알켄일, 할로알킨일)로부터 유도된다. 할로알킬과 달리, 할로알킬렌(할로알켄일, 할로알킨일)은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제 2 원자가는 할로알킬로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된다.

[0095] 상응하는 기는 예를 들면, -CH₂F와 -CHF-, -CHFCH₂F와 -CHFCHF- 또는 >CFCH₂F 등이다.

[0096] 상기 정의는 상응하는 할로젠 기가 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0097] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드 원자에 관한 것이다.

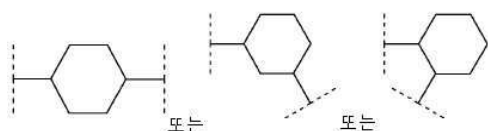
[0098] 사이클로알킬은 소그룹인 단환형 탄화수소 고리, 2환형 탄화수소 고리 및 스피로-탄화수소 고리로 구성되어 있다. 계(system)는 포화되어 있다. 2환형 탄화수소 고리에 있어서는 적어도 2개의 탄소 원자를 함께 가지도록 2개의 고리가 함께 결합된다. 스피로-탄화수소 고리에 있어서는 탄소 원자(스피로원자)는 모두 2개의 고리에 속한다. 사이클로알킬이 치환되는 경우, 모든 수소-운반 탄소 원자에 대해서 각각의 경우에 일치환 또는 다중치환의 형태로 서로 독립적으로 치환이 이루어질 수 있다. 사이클로알킬 자체는 치환기로서 고리 계의 모든 적절한 위치를 통해 분자에 결합될 수 있다.

[0099] 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[2.2.0]-헥실, 바이사이클로[3.2.0]-헵틸, 바이사이클로[3.2.1]-옥틸, 바이사이클로[2.2.2]-옥틸, 바이사이클로[4.3.0]-논일(옥타하이드로인덴일), 바이사이클로[4.4.0]-데실(데카하이드로나프탈렌), 바이사이클로[2.2.1]-헵틸(노본일), 바이사이클로[4.1.0]-헵틸(노르카란일), 바이사이클로-[3.1.1]-헵틸(피난일), 스피로[2.5]-옥틸, 스피로[3.3]-헵틸 등이다.

[0100] 사이클로알킬에 대한 상기 정의는 사이클로알킬이 예를 들면 C_{x-y}-사이클로알킬아미노 또는 C_{x-y}-사이클로알킬옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0101] 사이클로알킬의 유리 원자가가 포화된 경우에는, 치환족 기가 얻어진다.

[0102] 따라서, 용어 사이클로알킬렌은 위에서 정의한 사이클로알킬로부터 유도될 수 있다. 사이클로알킬과 달리, 사이클로알킬렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제 2 원자가는 사이클로알킬로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어진다. 상응하는 기는 예를 들면 사이클로헥실 및



(사이클로헥실렌)이다.

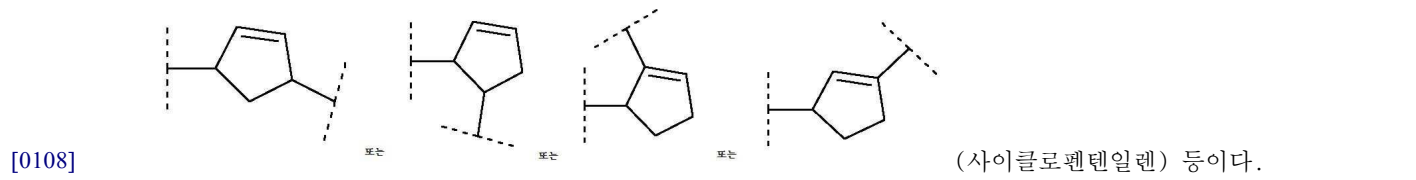
[0103] 사이클로알킬렌에 대한 상기 정의는 사이클로알킬렌이 예를 들면 HO-C_{x-y}-사이클로알킬렌아미노 또는 H₂N-C_{x-y}-사이클로알킬렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0104] 사이클로알켄일도 또한 소그룹인 단환형 탄화수소 고리, 2환형 탄화수소 고리 및 스피로-탄화수소 고리로 구성된다. 그러나, 계는 불포화되어 있다. 즉, 적어도 하나의 C-C 이중 결합이 있지만, 방향족 계는 아니다. 위에서 정의한 사이클로알킬에서 인접한 환형 탄소 원자의 2개의 수소 원자가 형식적으로 제거되고 또한 유리 원자가가 포화되어 제 2 결합을 형성하는 경우, 상응하는 사이클로알켄일이 얻어진다. 사이클로알켄일이 치환되는 경우, 모든 수소-운반 탄소 원자에 대해서 각각의 경우에 일치환 또는 다중치환의 형태로 서로 독립적으로 치환이 이루어질 수 있다. 사이클로알켄일 자체는 치환기로서 고리 계의 모든 적절한 위치를 통해 분자에 결합될 수 있다.

[0105] 사이클로알켄일의 예는 사이클로프로프-1-엔일, 사이클로프로프-2-엔일, 사이클로부트-1-엔일, 사이클로부트-2-엔일, 사이클로펜트-1-엔일, 사이클로펜트-2-엔일, 사이클로펜트-3-엔일, 사이클로헥스-1-엔일, 사이클로헥스-2-엔일, 사이클로헥스-3-엔일, 사이클로헵트-1-엔일, 사이클로헵트-2-엔일, 사이클로헵트-3-엔일, 사이클로헵트-4-엔일, 사이클로부타-1,3-다이엔일, 사이클로펜타-1,4-다이엔일, 사이클로펜타-1,3-다이엔일, 사이클로펜타-2,4-다이엔일, 사이클로헥사-1,3-다이엔일, 사이클로헥사-1,5-다이엔일, 사이클로헥사-2,4-다이엔일, 사이클로헥사-1,4-다이엔일, 사이클로헥사-2,5-다이엔일, 바이사이클로[2.2.1]-헵트a-2,5-다이엔일(노보나-2,5-다이엔일), 바이사이클로[2.2.1]-헵트-2-엔일(노보넨일), 스피로[4.5]-데크-2-엔 등이다.

[0106] 사이클로알켄일에 대한 상기 정의는 사이클로알켄일이 예를 들면, C_{x-y}-사이클로알켄일아미노 또는 C_{x-y}-사이클로알켄일옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다. 사이클로알켄일의 유리 원자가가 포화된 경우에는, 불포화 치환족 기가 얻어진다.

[0107] 따라서, 용어 사이클로알켄일렌은 위에서 정의한 사이클로알켄일로부터 유도될 수 있다. 사이클로알켄일과 달리, 사이클로알켄일렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제 2 원자가는 사이클로알켄일로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어진다. 상응하는 기는 예를 들면 사이클로펜텐일 및



[0108] 사이클로알켄일렌에 대한 상기 정의는 사이클로알켄일렌이 예를 들면 HO-C_{x-y}-사이클로알켄일렌아미노 또는 H₂N-C_{x-y}-사이클로알켄일렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

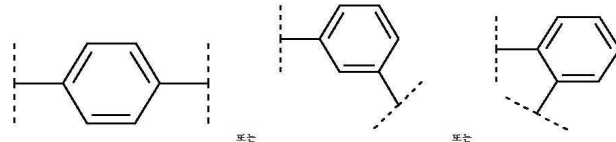
[0110] 아틸은 하나 이상의 방향족 탄소환을 갖는 단환, 2환 또는 3환 기를 나타낸다. 바람직하게는, 이는 6개의 탄소 원자를 갖는 단환 기(페닐), 또는 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 2환 기(2개의 6-원 고리, 또는 5-원 고리를 갖는 1개의 6-원 고리)를 나타내며, 이때 제 2 고리는 방향족이거나, 또는 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있다. 아틸이 치환되는 경우에는, 모든 수소-운반 탄소 원자에 대해서 각각의 경우에 1치환 또는 다중치환의 형태로 서로 독립적으로 치환이 이루어질 수 있다. 아틸 자체는 치환기로서 고리 계의 모든 적절한 위치에서 분자에 결합될 수 있다.

[0111] 아틸의 예는 페닐, 나프틸, 인단일(2,3-다이하이드로인덴일), 인덴일, 안트라센일, 펜안트렌일, 테트라하이드로나프틸(1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 테트라랄린일), 다이하이드로나프틸(1,2-다이하이드로나프틸), 플루오렌일 등이다.

[0112] 아틸에 대한 상기 정의는 아틸이 예를 들면 아틸아미노 또는 아틸옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

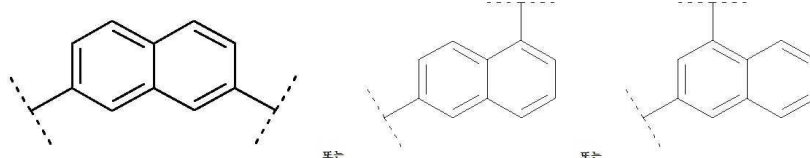
[0113] 아틸의 유리 원자가가 포화된 경우에는, 방향족 기가 얻어진다.

[0114] 용어 아틸렌도 또한 위에서 정의한 아틸로부터 유도될 수 있다. 아틸과 달리, 아틸렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 아틸로부터 수소 원자를 제거함으로써 제 2 원자가가 형성된다. 상응하는



기는 예를 들면 페닐 및

(*o*, *m*, *p*-페닐렌),



나프틸 및

등이다.

[0115]

[0116]

아릴렌에 대한 상기 정의는 아릴렌이 예를 들면 HO-아릴렌아미노 또는 H₂N-아릴렌옥시에서와 같이 다른 기의 일 부인 경우에도 적용된다.

[0117]

헤테로사이클릴은, 위에서 정의한 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 아릴로부터, 탄화수소 고리 내의 -CH₂- 기들 중 하나 이상을 서로 독립적으로 -O-, -S- 또는 -NH- 기로 대체하거나 또는 =CH- 기들 중 하나 이상을 =N- 기로 대체함으로써 유도되는 고리 계를 나타내며, 이때 총 5개 이하의 헤테로 원자가 존재할 수 있고, 적어도 하나의 탄소 원자가 2개의 산소 원자 사이 및 2개의 유황 원자 사이에 또는 하나의 산소와 하나의 황 원자 사이에 존재 할 수 있으며, 고리는 전체적으로 화학적 안정성을 가져야 한다. 헤테로원자는 임의적으로 모든 가능성이 있는 산화 단계(황→설폭사이드 -SO-, 설펜-SO₂-; 질소→N-옥사이드)로 존재할 수 있다.

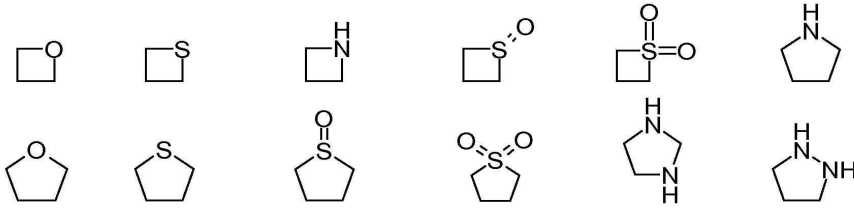
[0118]

사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 아릴로부터 유도되는 직접적인 결과는 헤테로사이클릴이 포화 또는 불포화 형태로 존재할 수도 있는 소그룹인 단환 헤테로 고리, 2환 헤테로 고리, 3환 헤테로 고리 및 스피로-헤테로 고리 로 구성된다. 포화 및 불포화 비-비방향족 헤테로사이클릴이 또한 헤테로사이클로알킬로서 정의된다. 불포화는 해당 고리 계 내에 하나 이상의 이중 결합은 있지만, 헤테로방향족 계는 형성되지 않은 것을 의미한다. 2환 헤테로 고리에서는, 적어도 2개의 (헤테로)원자를 공통으로 갖도록 2개의 고리가 함께 결합된다. 스피로-헤테로 고리에서는, 탄소 원자(스피로원자)가 2개의 고리에 모두 속한다. 헤테로사이클릴이 치환된 경우에는, 모든 수소-운반 탄소 및/또는 질소 원자에 대해서 각각의 경우에 1치환 또는 다중치환의 형태로 서로 독립적으로 치환이 이루어질 수 있다. 헤테로사이클릴 자체는 치환기로서 고리 계의 모든 적절한 위치 를 통해 분자에 결합될 수 있다. 헤테로사이클릴이 질소 원자를 갖는 경우, 분자에 헤테로사이클릴 치환기를 결합하기에 바람직한 위치는 질소 원자이다.

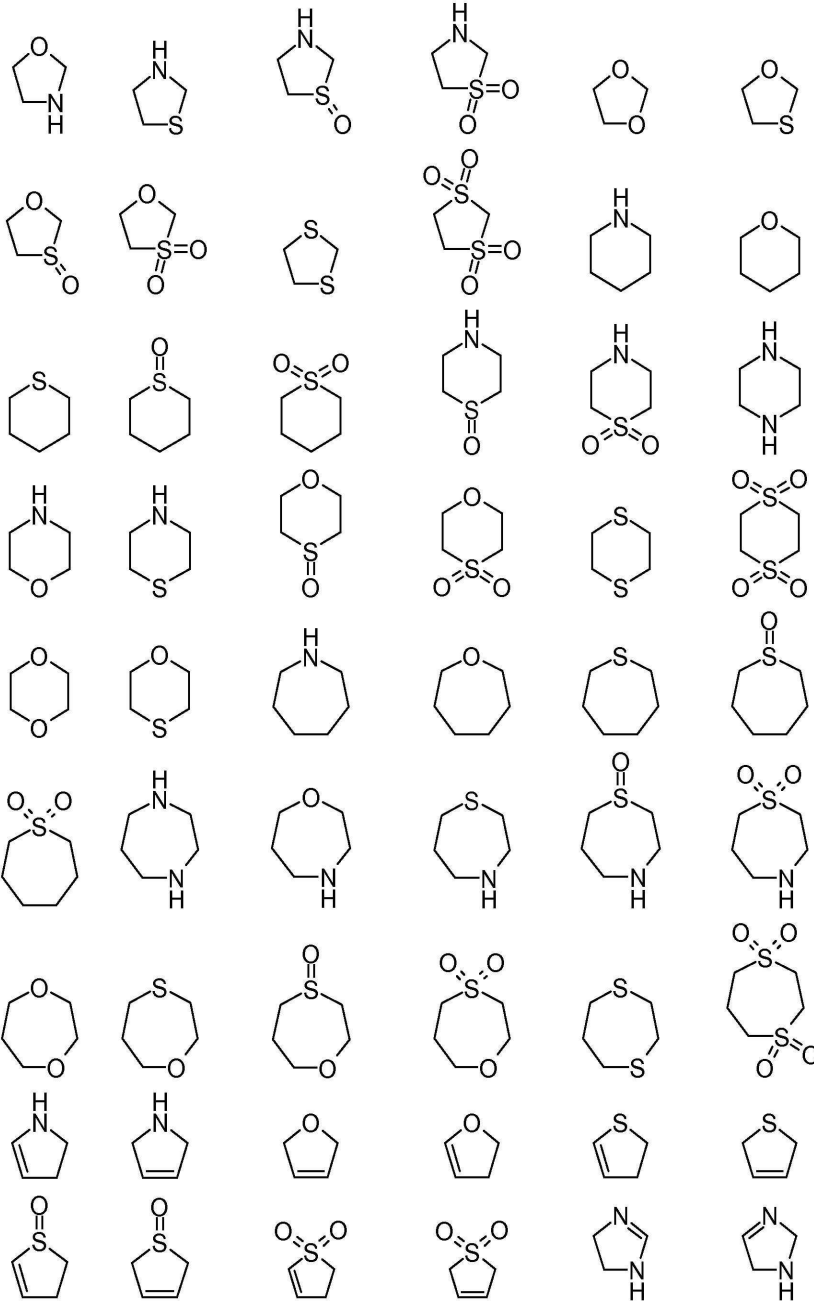
[0119]

헤테로사이클릴의 예는 테트라하이드로푸릴, 피롤리딘일, 피롤린일, 이미다졸리딘일, 티아졸리딘일, 이미다졸린 일, 피라졸리딘일, 피라졸린일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥시란일, 아지리딘일, 아제티딘일, 1,4-다이옥산일, 아제판일, 다이아제판일, 모폴린일, 티오모폴린일, 호모모폴린일, 호모피페리딘일, 호모피페라진일, 호모티오모 폴린일, 티오모폴린일-S-옥사이드, 티오모폴린일-S,S-다이옥사이드, 1,3-다이옥솔란일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, [1.4]-옥사제판일, 테트라하이드로티엔일, 호모티오모폴린일-S,S-다이옥사이드, 옥 사졸리딘온일, 다이하이드로피라졸릴, 다이하이드로피롤릴, 다이하이드로피라진일, 다이하이드로피리딜, 다이하 이드로-피리미딘일, 다이하이드로푸릴, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로티엔일-S-옥사이드, 테트라하이드로 티엔일-S,S-다이옥사이드, 호모티오모폴린일-S-옥사이드, 2,3-다이하이드로아제트, 2H-피롤릴, 4H-피란일, 1,4- 다이하이드로피리딘일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]-옥틸, 8-아자바이사이클로[5.1.0]-옥틸, 2-옥사-5-아자바이 사이클로[2.2.1]-헵틸, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]-옥틸, 3,8-다이아자-바이사이클로[3.2.1]-옥틸, 2,5-다이아자-바이사이클로-[2.2.1]-헵틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]-옥틸, 3,8-다이아자-바이사이클로 [3.2.1]-옥틸, 3,9-다이아자-바이사이클로[4.2.1]-논일, 2,6-다이아자-바이사이클로[3.2.2]-논일, 1,4-다이옥사 -스피로[4.5]-데실, 1-옥사-3,8-다이아자-스피로[4.5]-데실, 2,6-다이아자-스피로[3.3]-헵틸, 2,7-다이아자-스 피로[4.4]-논일, 2,6-다이아자-스피로[3.4]-옥틸, 3,9-다이아자-스피로[5.5]-운데실, 2,8-다이아자-스피로 [4.5]-데실 등이다.

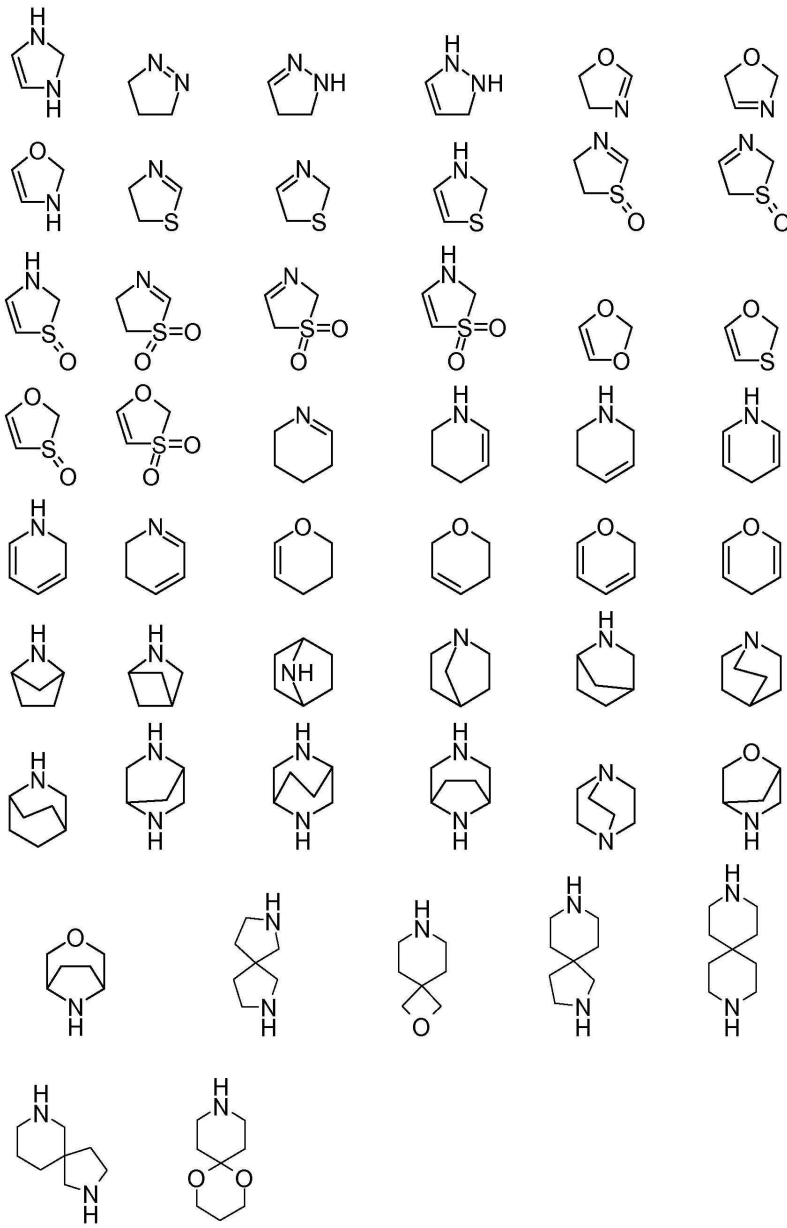
[0120] 또 하나의 예는 각각 수소-운반 원자를 통해 부착될 수 있는 아래 예시되는 (수소 교환된) 구조이다:



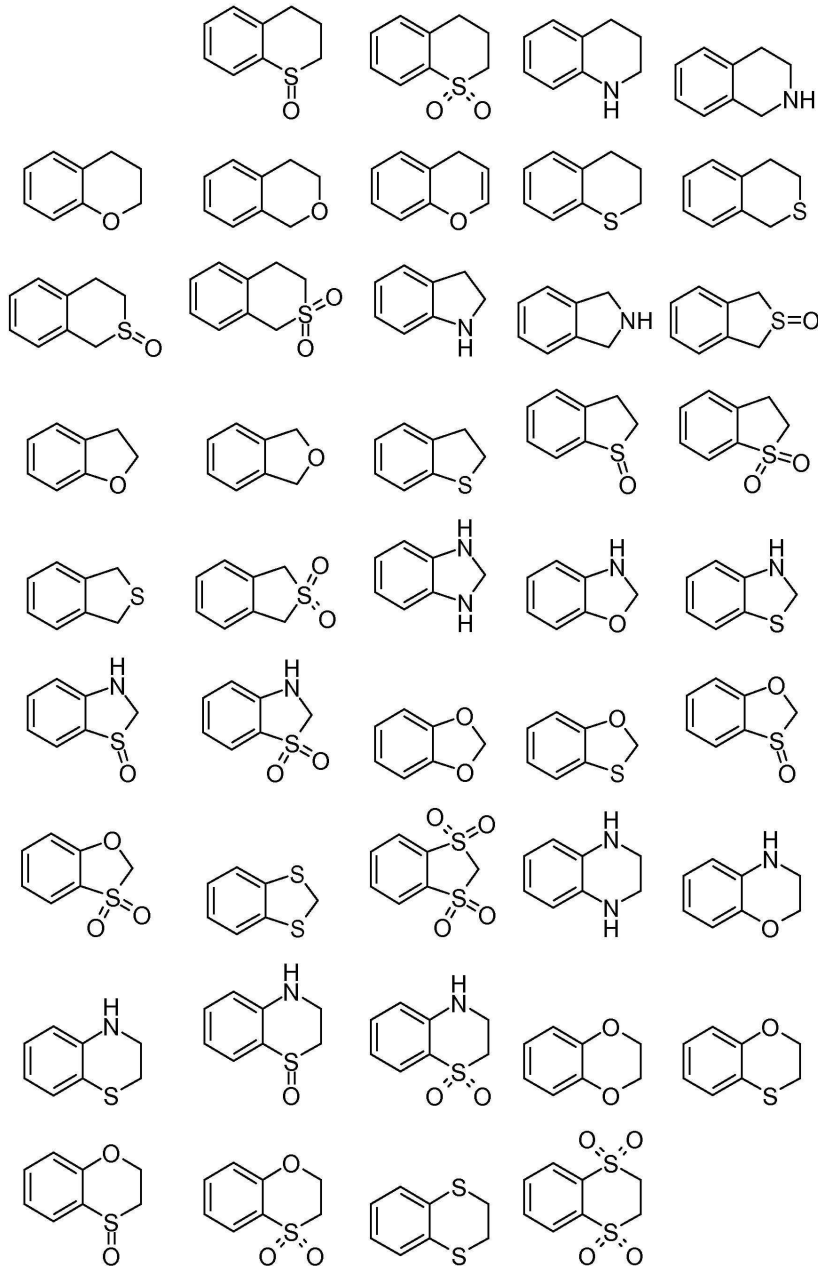
[0121]



[0122]



[0123]



[0124]

[0125]

헤테로사이클릴에 대한 상기 정의는 헤테로사이클릴이 예를 들면 헤테로사이클릴아미노 또는 헤테로사이클릴옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

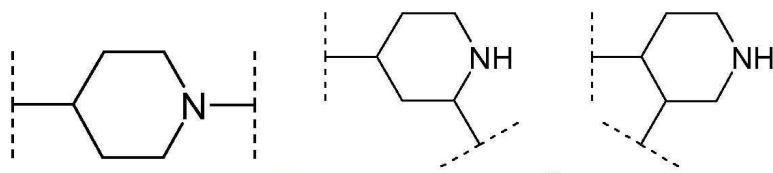
[0126]

헤테로사이클릴의 유리 원자가가 포화된 경우에는, 헤테로사이클릭 기가 얻어진다.

[0127]

용어 헤테로사이클릴렌도 또한 위에서 정의한 헤테로사이클릴로부터 유도된다. 헤테로사이클릴과 달리, 헤테로사이클릴렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제 2 원자가는 헤테로사이클릴로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어진다. 상응하는 기는 예를 들면 피페리딘일 및

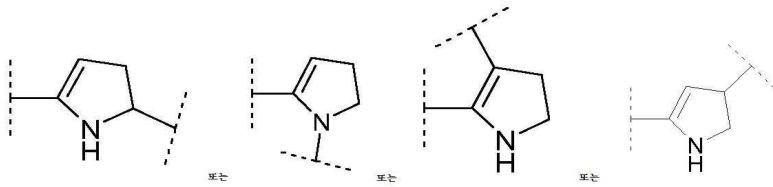
[0128]



또는

또는

, 2,3-다이하이드로-1H-피롤릴 및



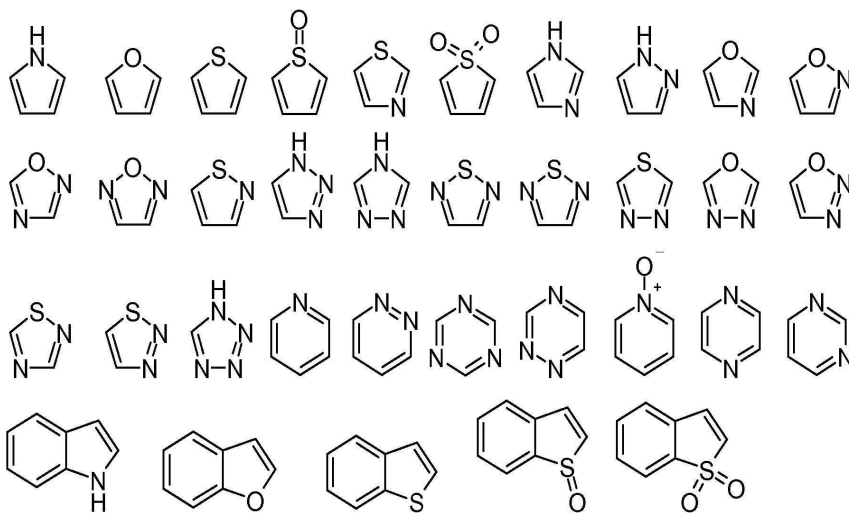
[0129] 등이다.

[0130] 헤테로사이클릴렌에 대한 상기 정의는 헤테로사이클릴렌이 예를 들면 HO-헤테로사이클릴렌아미노 또는 H₂N-헤테로사이클릴렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

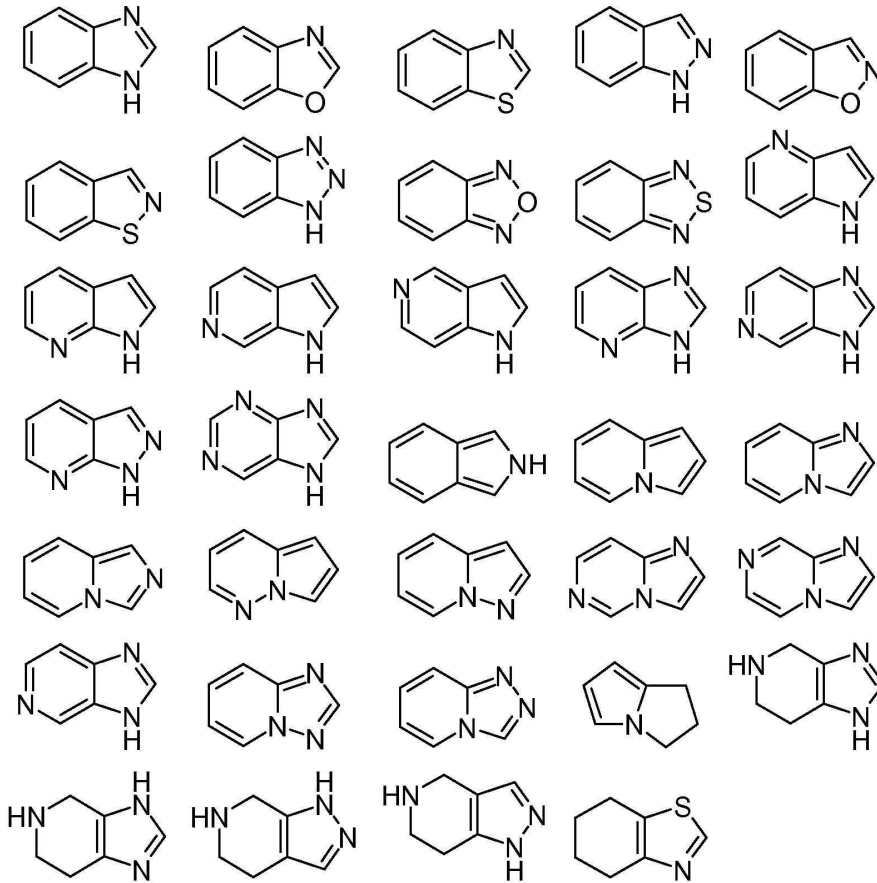
[0131] 헤테로아릴은, 상응하는 아릴 또는 사이클로알킬(사이클로알켄일)에 비해, 하나 이상의 탄소 원자 대신에, 서로 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하는 하나 이상의 헤테로방향족 고리를 갖는 단환 헤테로방향족 고리 또는 다환 헤테로방향족 고리를 나타내며, 이때 얻어진 기는 화학적으로 안정해야 한다. 헤테로아릴의 존재의 필수조건은 헤테로원자 및 헤테로방향족 계이다. 헤테로아릴이 치환된 경우에는, 모든 수소-운반 탄소 및/또는 질소 원자에 대해서 각각의 경우에 1치환 또는 다중치환의 형태로 서로 독립적으로 치환이 행해질 수 있다. 헤테로아릴 자체는 치환기로서 고리 계의 모든 적절한 위치인 탄소와 질소 모두를 통해 분자에 연결될 수 있다.

[0132] 헤테로아릴의 예는 푸릴, 티엔일, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 피라진일, 트리아진일, 피리달-N-옥사이드, 피롤릴-N-옥사이드, 피리미딘일-N-옥사이드, 피리다진일-N-옥사이드, 피라진일-N-옥사이드, 이미다졸릴-N-옥사이드, 이속사졸릴-N-옥사이드, 옥사졸릴-N-옥사이드, 티아졸릴-N-옥사이드, 옥사다리아졸릴-N-옥사이드, 티아다리아졸릴-N-옥사이드, 트리아졸릴-N-옥사이드, 테트라졸릴-N-옥사이드, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티엔일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀린일, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 시놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 벤조트리아진일, 인돌리진일, 옥사졸로피리딜, 이미다조피리딜, 나프티리딘일, 벤즈옥사졸릴, 피리도피리딜, 퓨린일, 프테리딘일, 벤조티아졸릴, 이미다조피리딜, 이미다조티아졸릴, 퀴놀린일-N-옥사이드, 인돌릴-N-옥사이드, 이소퀴놀릴-N-옥사이드, 퀴나졸린일-N-옥사이드, 퀴녹살린일-N-옥사이드, 프탈라진일-N-옥사이드, 인돌리진일-N-옥사이드, 인다졸릴-N-옥사이드, 벤조티아졸릴-N-옥사이드, 벤즈이미다졸릴-N-옥사이드 등이다.

[0133] 또 하나의 예는 각각 수소-운반 원자를 통해 부착될 수 있는 아래 예시되는 (수소 교환된) 구조이다:



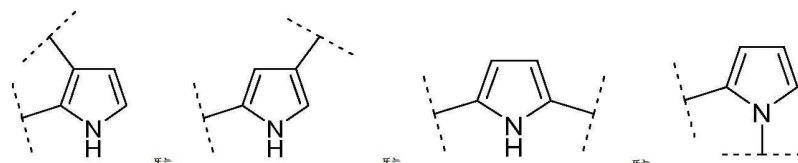
[0134]



[0135]

[0136] 헤테로아릴에 대한 상기 정의는 헤테로아릴이 예를 들면 헤테로아릴아미노 또는 헤테로아릴옥시와 같은 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다. 헤테로아릴의 유리 원자가가 포화된 경우에는, 헤테로방향족 기가 얻어진다.

[0137] 용어 헤테로아릴렌도 또한 위에서 정의한 헤테로아릴로부터 유도된다. 헤테로아릴과 달리, 헤테로아릴렌은 2가이며 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 형식적으로, 제 2 원자가는 헤테로아릴로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻어진다. 상응하는 기는 예를 들면 피롤릴 및



[0138] 등이다.

[0139] 헤테로아릴렌에 대한 상기 정의는 헤테로아릴렌이 예를 들면 HO-헤테로아릴렌아미노 또는 H₂N-헤테로아릴렌옥시에서와 같이 다른 기의 일부인 경우에도 적용된다.

[0140] 상기 언급한 2가 기(알킬렌, 알켄일렌, 알킨일렌 등)는 또한 복합 기(예컨대, H₂N-C₁₋₄알킬렌- 또는 HO-C₁₋₄알킬렌-)의 일부일 수 있다. 이 경우 원자들이 중 하나는 상기 방식으로 기재되는 종류의 복합 기가 단지 1가 치환체가 되도록 부착 기(여기서는 -NH₂, -OH)에 의해 포화된다.

[0141] 치환은 고려 중인 원자에 직접 결합된 수소 원자가 다른 원자 또는 원자의 다른 기(치환기)로 대체되는 것을 의미한다. 출발 조건(수소 원자의 수)에 따라, 하나의 원자에 대해 1치환 또는 다중치환이 이루어질 수 있다. 특정 치환기에 의한 치환은 치환기 및 치환되는 원자의 허용된 원자가가 서로 대응하는 경우에만 가능하고, 치환에 의해 안정적인 화합물(즉, 예를 들면 전위, 고리화 또는 제거에 의해 자발적으로 전환되지 않는 화합물)이 된다.

[0142] 2가 치환기 예를 들면 =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ 등은 단지 탄소 원자에서 치환될 수 있으며,

이때 2가 치환기 =0는 단지 황의 치환기일 수 있다. 일반적으로, 치환은 고리 계에서만 2가 치환기에 의해 이루어질 수 있고, 2개의 같은 자리 수소 원자, 즉 치환 전에 포화되어 있는 동일한 탄소 원자에 결합되어 있는 수소 원자에 의해 대체되어야 한다. 따라서, 2가 치환기에 의한 치환은 고리 계의 -CH₂- 기 또는 황 원자에서만 가능하다.

[0143] **입체화학/용매화물/수화물:** 달리 언급하지 않는 한, 본원 명세서 및 특허청구범위에 제시된 구조식 또는 화학명은 상응하는 화합물 자체를 나타낼 뿐만 아니라, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 광학 이성질체 및 기하 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, E/Z 이성질체 등), 라세미체, 다른 거울상 이성질체들의 원하는 조합의 혼합물, 부분입체 이성질체들의 혼합물, 위에서 언급한 형태들의 혼합물(그러한 형태가 존재하는 경우) 및 염, 특히 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물 및 염은 용매화된 형태(예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등에 의해) 또는 비-용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 목적을 위해, 용매화된 형태(예를 들면, 수화물)는 비-용매화된 형태와 동일한 한 값으로 간주된다.

[0144] **염:** 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 일반적으로 인식되는 의학적 소견에 따라 인간 및/또는 동물 조직에 사용하기에 적합하고 또한 과도한 독성, 자극 또는 면역 반응을 갖거나 일으키지 않거나 또는 다른 문제 또는 합병증을 유발하지 않는(즉, 전체적으로 허용가능한 위험/이익 비에 상응하는) 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 나타낸다.

[0145] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 모(parent) 화합물이 산 또는 염기의 첨가에 의해 개질되는 것을 특징으로 하는 개시된 화학적 화합물의 유도체에 관한 것이다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 염기성 작용기 예컨대 아민과 관련한 무기산 또는 유기산의 염, 산성 작용기 예컨대 카복실산 등의 알칼리 금속 또는 유기 염을 들 수 있다(그러나 이들에 국한되지 않는다). 이들 염으로는 특히 아세테이트, 아스코베이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, Ca-에테데이트/에테데이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 시트레이트, 에디실레이트, 에탄 다이설포네이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루콘에이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레조르신에이트, 하이드라바민, 하이드록시말레에이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티온에이트, 락테이트, 락토비온에이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팜오에이트, 판토텐에이트, 페닐 아세테이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투론에이트, 프로피온에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석신에이트, 설프아마이드, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 툴루엔설포네이트, 트리에티오다이드, 암모늄, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민 및 프로카인을 포함한다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 금속 예를 들면 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 양이온에 의해 형성될 수 있다(문헌[also Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19] 참조).

[0146] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 작용기를 갖는 모 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 예를 들면 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴(또는 이들의 혼합물) 중에서 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 충분한 양의 상응하는 염기 또는 산과 반응시킴으로써 합성될 수 있다.

[0147] 예를 들면 반응 혼합물로부터 화합물을 정제 또는 분리하는 데 유용한 위에서 언급한 것들 외의 산의 염(예컨대, 트리플루오로아세테이트)도 또한 본 발명의 일부로 간주해야 한다.

[0148] 표현상에 있어서, 예를 들면,

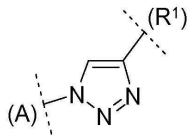


[0149] 상기 식에서, 또는 또는 이며,

[0150] 상기 식에서,

[0151] 문자 A는 예를 들면 해당 고리의 다른 고리와 결합을 보다 용이하게 나타내기 위해 고리 지정의 기능을 갖는다.

[0152] 어느 쪽의 인접한 기에 결합하는지 그리고 어느 쪽의 원자가를 가지는지를 결정하는 것이 중요한 2가 기의 경우, 명확화를 위해 필요한 경우, 하기 식과 같이, 상응하는 결합 파트너를 괄호로 나타낸다:



[0153] $(R^2)-C(O)NH-$ 또는 $(R^2)-NHC(O)-$

[0154] 기 또는 치환기는 종종 상응하는 기 기호(예컨대, R^a, R^b 등)를 갖는 다수의 다른 기/치환기로부터 선택된다. 이러한 기가 다른 분자 부분에서 본 발명에 따른 화합물을 정의하기 위해 반복적으로 사용되는 경우, 수회 사용을 서로 완전히 독립적으로 간주해야 한다는 것을 항상 유념해야 한다.

[0155] 본 발명의 목적상 "치료적 유효량"은 병의 증상을 없애거나 상기 증상을 예방 또는 경감하거나, 또는 치료 환자의 생존을 연장하는 물질의 양을 의미한다.

[0156] **약어 목록**

ACN, CH ₃ CN	아세토니트릴
Boc	3급 부톡시 카본일
DCM	다이클로로메탄
DIPEA	다이이소프로필에틸아민
DMAP	다이메틸-피리딘-4-일-아민
DMF	<i>N,N</i> -다이메틸포름아마이드
DMSO	다이메틸설폭사이드
EDTA	에틸렌다이아민테트라아세트산
EtOAc 또는 EA	에틸아세테이트
FCS	태아 혈청
h	시간
HATU	<i>N</i> -[(다이메틸아미노)-(1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i>] 피리딘-1-일)-메틸렌]- <i>N</i> -메틸메탄-아미늄헥사플루오로포스페이트 <i>N</i> -옥사이드
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
KOAc	칼륨 아세테이트
LiHMDS	리튬 헥사메틸 다이실라자이드
M	몰
Min	분
mL	밀리리터
MS	질량 분석법
N	노르말
NMR	핵 공명 분광법
PE	석유 에테르
PPh ₃	트리페닐포스페이트
DIBAL	다이이소부틸알루미늄 하이드라이드
RP	역상
Rpm	분당 회전수
RT 또는 rt	실온
STAB	나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드
TBME	3급 부틸메틸 에테르
TEA	트리에틸아민
<i>tert</i>	3급
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
tR	체류 시간[min]
트리스	트리스(하이드록시메틸)아미노메탄
wt%	중량%
sat.	포화
Ar	방향족

[0157]

[0158] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 본 발명의 범주를 제한하는 일 없이 본 발명의 원리를 예시적으로 설명하는 하기 더욱 상세한 실시예로부터 명백해질 것이다.

[0159] **일반**

- [0160] 달리 명시하지 않는 한, 모든 반응은 화학 실험실에서 통상적으로 사용되는 방법으로 상업적으로 입수가능한 장치에서 행해진다. 공기 및/또는 습기에 민감한 출발 물질은 보호 기체 하에 저장되고 상응하는 반응 및 이에 따른 조작은 보호 기체(질소 또는 아르곤) 하에서 행해진다.
- [0161] 화합물은 오토놈(Autonom) 소프트웨어(바일슈타인(Beilstein))를 이용해 바일슈타인 규칙에 따라 명명된다. 화합물이 구조식과 그 명명법 모두로 표시되는 경우, 상충 시에는 구조식에 의해 결정된다.
- [0162] **크로마토그래피**
- [0163] 박층 크로마토그래피는 메르크(Merck)에서 제조한 유리 상의 실리카 겔 60의 기성품 TLC 플레이트(형광 지시약 F-254을 가짐) 상에서 수행한다.
- [0164] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 분취용 고압 크로마토그래피(HPLC)는 워터스(Waters)에서 제조한 칼럼(명칭: 선파이어 C18 OBD 10 μ m, 30 × 100 mm 부품 번호: 186003971; X-브리지 C18 OBD)을 사용하여 수행한다. 0.2% HCOOH가 물에 첨가되어 있는(산성 조건) H₂O/ACN의 상이한 기울기를 사용하여 화합물들을 용리시킨다. 염기성 조건 하에서의 크로마토그래피의 경우, 물을 다음 방법에 따라 염기성화한다: 5 mL의 암모늄 수소 카보네이트 용액(158 g 내지 1 L H₂O) 및 2 mL의 32% 암모니아(aq)를 H₂O를 사용하여 1 L로 한다.
- [0165] 중간체 화합물의 HPLC 분석(반응 모니터링)은 워터스 및 페노메넥스(Phenomenex)에서 제조한 칼럼으로 수행한다. 분석 장비는 또한 각각의 경우에 질량 검출기를 구비한다.
- [0166] **HPLC 질량 분석/UV 분광법**
- [0167] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 특성을 분석하기 위한 체류 시간/MS-ESI⁺는 애질런트(Agilent)에서 제조한 HPLC-MS 장치(질량 검출기를 갖는 고성능 액체 크로마토그래피)를 이용해 얻는다. 주입 피크에서 용리하는 화합물은 체류 시간 tRet. = 0을 나타낸다.
- [0168] **HPLC-방법 분취용**
- [0169] **분취용 HPLC1**
- [0170] HPLC: 333 및 334 펌프
- [0171] 칼럼: 워터스 X-브리지 C18 OBD, 10 μ m, 30 × 100 mm,
- [0172] 부품 번호: 186003930
- [0173] 용매: A: H₂O 중의 10 mM NH₄HCO₃; B: 아세트니트릴(HPLC 등급)
- [0174] 검출: UV/Vis-155
- [0175] 유량: 50 ml/분
- [0176] 기울기: 0.00-1.50분: 1.5% B
- [0177] 1.50-7.50분: 변화
- [0178] 7.50-9.00분: 100% B
- [0179] **분취용 HPLC2**
- [0180] HPLC: 333 및 334 펌프
- [0181] 칼럼: 워터스 선파이어 C18 OBD, 10 μ m, 30 × 100 mm,
- [0182] 부품 번호: 186003971
- [0183] 용매: A: H₂O + 0.2% HCOOH; B: 아세트니트릴(HPLC 등급) + 0.2% HCOOH
- [0184] 검출: UV/Vis-155
- [0185] 유량: 50 ml/분
- [0186] 기울기: 0.00-1.50분: 1.5% B

- [0187] 1.50-7.50분: 변화
- [0188] 7.50-9.00분: 100% B
- [0189] **HPLC-방법 분석용**
- [0190] **LCMSBASI**
- [0191] HPLC: 애질런트 1100 시리즈
- [0192] MS: 애질런트 LC/MSD SL
- [0193] 칼럼: 페노메넥스 머큐리 체미니 C18, 3 μ m 2 \times 20 mm, 부품 번호: 00M-4439-B0-CE
- [0194] 용매: A: 5 mM NH₄HCO₃/H₂O 중의 20 mM NH₃; B: 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0195] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드
- [0196] 질량 범위: 120-900 m/z
- [0197] 유량: 1.00 mL/분
- [0198] 칼럼 온도: 40°C
- [0199] 기울기: 0.00-2.50분: 5% \rightarrow 95% B
- [0200] 2.50-2.80분: 95% B
- [0201] 2.81-3.10분: 95% \rightarrow 5% B
- [0202] **FECB5**
- [0203] HPLC: 애질런트 1100/1200 시리즈
- [0204] MS: 애질런트 LC/MSD SL
- [0205] 칼럼: 워터스 X-브리지 C18 OBD, 5 μ m, 2.1 \times 50 mm
- [0206] 용매: A: 5 mM NH₄HCO₃/H₂O 중의 19 mM NH₃; B: 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0207] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드
- [0208] 질량 범위: 105-1200 m/z
- [0209] 유량: 1.20 mL/분
- [0210] 칼럼 온도: 35°C
- [0211] 기울기: 0.00-1.25분: 5% \rightarrow 95% B
- [0212] 1.25-2.00분: 95% B
- [0213] 2.00-2.01분: 95% \rightarrow 5% B
- [0214] **FECBM3ESI**
- [0215] HPLC: 애질런트 1100/1200 시리즈
- [0216] MS: 애질런트 LC/MSD SL
- [0217] 칼럼: 워터스 X-브리지 C18 OBD, 5 μ m, 2.1 \times 50 mm
- [0218] 용매: A: 5 mM NH₄HCO₃/H₂O 중의 19 mM NH₃; B: 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0219] 검출: MS: 다중 모드 ESI 포지티브 및 네거티브 모드
- [0220] 질량 범위: 105-1200 m/z
- [0221] 유량: 1.20 mL/분

- [0222] 칼럼 온도: 35℃
- [0223] 기울기: 0.00-1.25분: 5% → 100% B
- [0224] 1.25-2.00분: 100% B
- [0225] 2.00-2.01분: 100% → 5% B
- [0226] **VAB**
- [0227] HPLC: 애질런트 1100/1200 시리즈
- [0228] MS: 애질런트 LC/MSD SL
- [0229] 칼럼: 워터스 X-브리지 BEH C18, 2.5 μm, 2.1 × 30 mm XP
- [0230] 용매: A: 5 mM NH₄HCO₃/H₂O 중의 19 mM NH₃; B: 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0231] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드
- [0232] 질량 범위: 100-1200 m/z
- [0233] 유량: 1.40 mL/분
- [0234] 칼럼 온도: 45℃
- [0235] 기울기: 0.00-1.00분: 5% → 100% B
- [0236] 1.00-1.37분: 100% B
- [0237] 1.37-1.40분: 100% → 5% B
- [0238] **FA-8**
- [0239] HPLC-MS: 워터스-얼라이언스(Waters-Alliance) 2996
- [0240] 칼럼: 시메트리실드(Symmetryshield) C18, 5 μm, 4.6 × 250 mm
- [0241] 용매: A: H₂O + 0.1% TFA; B: 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0242] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드
- [0243] 질량 범위: 100-1200 m/z
- [0244] 유량: 1.00 mL/분
- [0245] 칼럼 온도: 25℃
- [0246] 기울기: 2.00-8.00분: 20% → 80% B
- [0247] 8.00-19.00분: 80% B
- [0248] 19.00-20.00분: 80% → 20% B
- [0249] **FSUN2**
- [0250] HPLC: 애질런트 1100/1200 시리즈
- [0251] MS: 애질런트 LC/MSD SL
- [0252] 칼럼: 워터스 선파이어 C18, 5 μm, 2.1 × 50 mm
- [0253] 용매: A: H₂O + 0.2% 폼산; B: 아세토니트릴(HPLC 등급)
- [0254] 검출: MS: 포지티브 및 네거티브 모드
- [0255] 질량 범위: 105-1200 m/z
- [0256] 유량: 1.20 mL/분

- [0257] 칼럼 온도: 35℃
- [0258] 기울기: 0.0분: 5% B
- [0259] 0.0-1.50분: 5% → 95% B
- [0260] 1.50-2.00분: 95% B
- [0261] 2.00-2.01분: 95% → 5% B

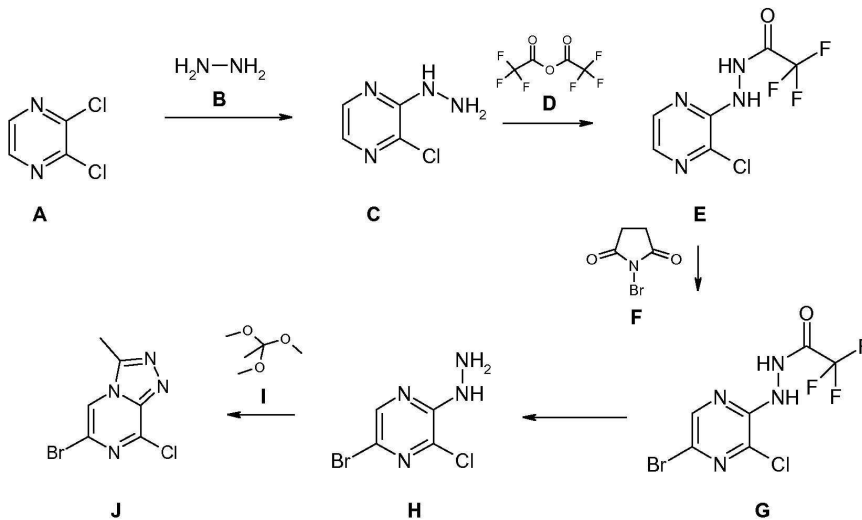
[0262] **본 발명에 따른 화합물의 제조**

[0263] 본 발명에 따른 화합물은 이하에 기재되는 합성 방법에 의해서 제조되며, 이때 화학식의 치환기는 본원에서 진술된 의미를 갖는다. 이들의 방법은 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 내용 및 특허청구한 화합물의 범위를 이들의 실시예로 제한하려는 것은 아니다. 출발 화합물의 제조가 기재되지 않은 경우, 이들은 상업적으로 입수할 수 있거나 또는 본원에 기재되어 있는 공지의 화합물 또는 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 문헌에 기재되어 있는 물질은 발간된 합성 방법에 따라 제조된다.

[0264] 달리 명시하지 않은 한, 하기 반응식의 치환기 R1 내지 R3은 명세서 및 특허청구범위에서 정의된 바와 같다.

[0265] 출발 물질 **A**로부터의 주요 중간체 **J**의 합성은 하기 반응식 1에 예시되어 있다.

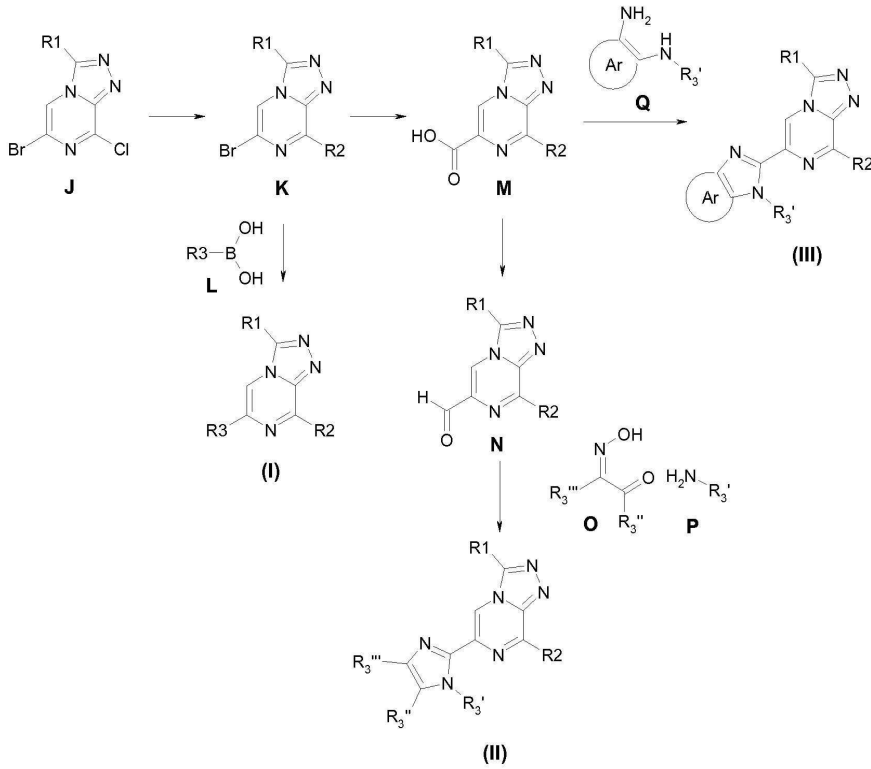
[0266] **반응식 1**



[0267] **A**로부터 출발하여, 친핵성 방향족 치환 반응에 의해 하이드라진 **B**를 도입함으로써 **C**를 생성한다. **D**와 아마이드화 반응시키고, 이어서 **F**에 의해 브롬화시켜 화합물 **G**를 합성할 수 있다. 아마이드를 절단하고 오르토에스터 유도체 **I**와 폐환 반응시켜 중심 중간체 **J**를 얻을 수 있다.

[0269] 주요 중간체 **J**로부터의 화학식 **I** 내지 **III**의 화합물의 합성은 반응식 2에 예시되어 있다.

[0270] 반응식 2



[0271]

[0272] 상응하는 아민, 알코올, 티올 또는 카보 친핵체(예컨대, 다이에틸말론에이트)를 사용하여 친핵성 방향족 치환 반응을 통해 잔사 R2를 도입하여 중간체 K를 제조할 수 있다.

[0273] 중간체 K로부터 출발하고 보론산 L과 스즈키(Suzuki) 반응시켜 최종 화합물 I를 합성하였다.

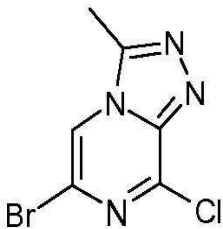
[0274] 팔라듐 촉매에 의한 카본일화 반응에 의해 K로부터 합성한 중간체 M은 최종 화합물 II 및 III에 대한 중심 중간체이다.

[0275] 중간체 M을 방향족/헤테로방향족 다이아민 Q와 축합시켜 최종 화합물 III을 생성하였다.

[0276] M의 산의 환원 및 상응하는 알코올의 재산화로 중간체 N을 생성하고, 이를 옥심 O 및 아민 P와 축합시켜 최종 화합물 II를 생성하였다.

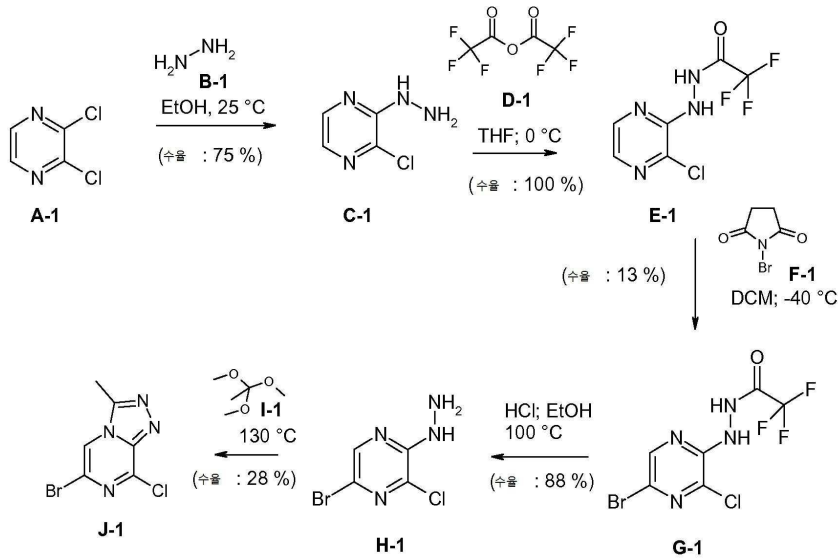
[0277] 중간체 J-1의 제조

[0278] 6-브로모-8-클로로-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 J-1



[0279]

[0280] 반응식:



[0281]

[0282] 2-클로로-3-하이드라진일피라진 C-1



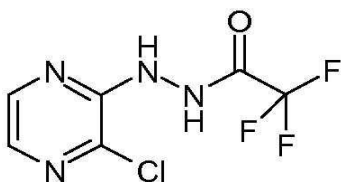
[0283]

[0284] 2,3-다이클로로피라진 A-1(15 g; 100.68 mmol) 및 하이드라진 수화물 65%(15.509 ml; 201.37 mmol)을 45 ml 에탄올에 용해시키고, 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 냉각하는 동안 침전물이 형성되었다. 이를 소량의 물로 슬러리화하고 여과하였다. 물로 세척한 다음 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0285] 수율: 93% (13.6 g; 94.07mmol)

[0286] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 145/147; t_{Ret} = 0.34 min; 방법 FECB5

[0287] N'-(3-클로로피라진-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트하이드라자이드 E-1



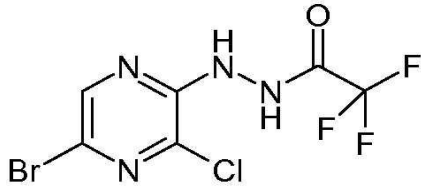
[0288]

[0289] 2-클로로-3-하이드라진일피라진 C-1(15.6 g; 108 mmol)을 THF(300 ml)에서 슬러리화하고, 빙욕에서 -5°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물(17 ml; 118 mmol)을 또한 300 ml THF에 용해시키고, 첫 번째 용액에 서서히 적하했다. 1시간 후 THF 대부분을 증발시키고, 이어서 소량의 물을 가하고, 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다.

[0290] 수율: 100%

[0291] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 241/243; t_{Ret} = 1.31 min; 방법 FSUN2

[0292] N'-(5-브로모-3-클로로피라진-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트하이드라자이드 G-1



[0293]

[0294] N'-(3-클로로피라진-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트하이드라자이드 E-1(19.5 g; 81.1 mmol)을 300 ml 무수 DCM에 용해하고, -40℃로 냉각시켰다. 그 후, NBS(18.8 g; 105 mmol)를 가하고, 1시간 동안 교반했다. 용액을 물로 희석하고, DCM으로 추출했다. 이어서, 유기 상을 플래쉬 크로마토그래피: 10 칼럼 부피 내의 cHex/(EtOAc/CH3COOH= 9/1) = 80%/20% 내지 70%/30%로 정제하였다.

[0295] 수율: 11% (2.83 g; 8.859 mmol)

[0296] HPLC-MS: (M-H)⁻ = 317/319/321; t_{Ret} = 1.79 min; 방법 FSUN2

[0297] 5-브로모-3-클로로-2-하이드라진일피라진 H-1



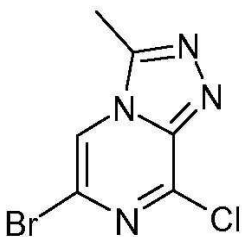
[0298]

[0299] N'-(5-브로모-3-클로로피라진-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트하이드라자이드 G-1(1.59 g; 4.97 mmol)을 30 ml EtOH에 용해하고, 3 ml 농축 HCl로 처리하였다. 이를 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액에 의해 pH 를 8로 조정하였다. 물 상을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다.

[0300] 수율: 71% (945 mg; 3.51 mmol)

[0301] HPLC-MS: (M-H)⁻ = 221/223/225; t_{Ret} = 1.32 min; 방법 FECB5

[0302] 6-브로모-8-클로로-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 J-1



[0303]

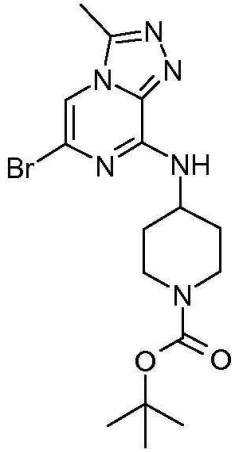
[0304] 5-브로모-3-클로로-2-하이드라진일피라진 H-1(945 mg; 3.51 mmol)을 12 ml 트리메틸오르토아세테이트에 용해하고, 130℃에서 1시간 동안 가열했다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기상을 플래쉬 크로마토그래피: 10 칼럼 부피 내의 cHex/EtOAc = 70%/30% 내지 55%/45%로 정제하였다.

[0305] 수율: 71% (824 mg; 3.33 mmol)

[0306] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 247/249/251; t_{Ret} = 1.23 min; 방법 FECB5

[0307] 중간체 K-1의 제조

[0308] 3급-부틸4-({6-브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일}아미노)피페리딘-1-카복실레이트



[0309]

[0310] 6-브로모-8-클로로-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 **J-1**(3.24 g; 13.1 mmol), 4-아미노-1-boc-피페리딘 (5.24 g; 26.2 mmol) 및 휘니그 염기(2.44 ml; 14.4 mmol)를 30 ml THF에 용해하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발 건조시켰다.

[0311] 수율: 98% (6.60 g; 12.8 mmol)

[0312] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 411/413; t_{Ret} = 0.88 min; 방법 VAB

[0313] 중간체 **K-3**의 제조

[0314] 6-브로모-3,8-다이메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 **K-3**



[0315]




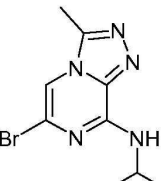
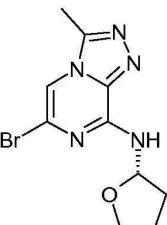
[0316] 세슘 카보네이트(7.25 g; 22.3 mmol)를 5 ml NMP에 현탁시켰다. 이 현탁액에 다이-3급-부틸말론에이트(4.80 g; 22.3 mmol)를 가하고, 생성 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 최종적으로, 6-브로모-8-클로로-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 **J-1**(1.00 g; 4.04 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 pH 값이 5 이하일 때까지 수성 1 N HCl로 처리하고, 이어서 DCM으로 추출했다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 증발 건조시켰다.

[0317] 조 중간체(crude intermediate)를 역상 크로마토그래피(방법 분취용 HPLC2)를 사용하여 정제하였다. 중간체를 5 ml DCM 및 5 ml TFA에 용해하고, 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 조 생성물을 역상 크로마토그래피(방법 분취용 HPLC2)를 사용하여 정제하였다.

[0318] 수율: 15% (138 mg; 0.61 mmol)

[0319] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 227/229; t_{Ret} = 0.47 min; 방법 VAB

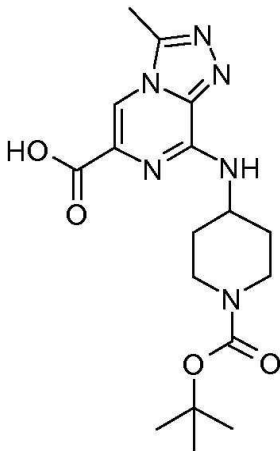
[0320] K-1 및 K-3의 절차에 따라 중간체 K-2를 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
K-2		M+H=242/244; t _{Ret.} = 0.59	VAB
K-3		M+H=227/229; t _{Ret.} = 0.47	VAB
K-4		M+H=256/258; t _{Ret.} = 0.64	VAB
K-5		M+H=270/272; t _{Ret.} = 0.69	VAB
K-6		M+H=298/300;	VAB

[0321]

[0322] 중간체 M-1의 제조

[0323] 8-({1-[(3급-부톡시)카본일]피페리딘-4-일}아미노)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-6-카복실산 M-1



[0324]

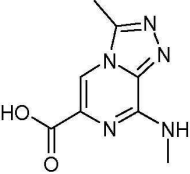
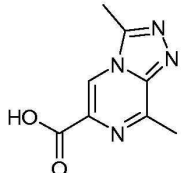
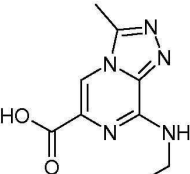
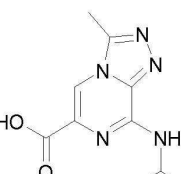

[0325] 3급-부틸 4-({6-브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일}아미노)피페리딘-1-카복실레이트 K-1(1.85 g; 3.59 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포)페로센] 팔라듐 (II) 다이클로로메탄 부가물(310 mg, 0.38 mmol) 및 트리에틸아민(910 mg; 8.99 mmol)을 10 ml 메탄올 및 10 ml NMP에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 70°C 및 2 바(bar) CO 압력에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였

다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC1을 사용하여 정제하였다. 이 중간체를 20 ml THF에 용해하고, 10 ml의 1 N 수성 LiOH 용액으로 처리하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발 건조시켰다.

[0326] 수율: 72% (976 mg; 2.59 mmol)

[0327] HPLC-MS: (M-H)⁻ = 375; t_{Ret} = 0.88 min; 방법 FECS5

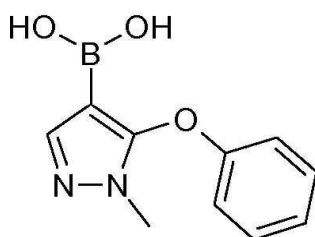
[0328] M-1의 절차에 따라 중간체 M-2 및 M-3을 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} , HPLC [min]	HPLC- 방법
M-2		M+H=208; t _{Ret} = 0.0	VAB
M-3		M+H=193; t _{Ret} = 0.0	VAB
M-4		M+H=222; t _{Ret} = 0.0	VAB
M-5		M+H=236; t _{Ret} = 0.0	VAB
M-6		M+H=264; t _{Ret} = 0.0	VAB

[0329]

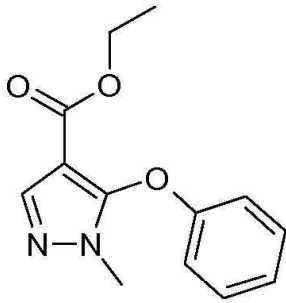
[0330] 중간체 L-1의 제조

[0331] (1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-일)보론산



[0332]

[0333] 1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-카복실산 에틸에스터



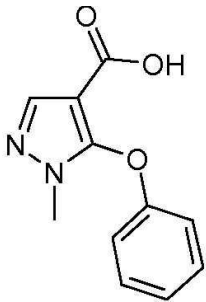
[0334]

[0335] 페놀(30.3 g; 322 mmol)을 DMA에 용해하고, K_2CO_3 (88.9 g; 643 mmol)을 적가하였다. 이를 10분 동안 교반한 다음, 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카복실산 에틸에스터(50.0 g; 215 mmol)를 반응 혼합물에 적하하고, 16시간 동안 140°C로 가열했다. 10% 시트르산 용액을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 나트륨 바이카보네이트 및 염수로 세척하고, 이어서 건조하고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[0336] 수율: 43% (22.5 g; 91.37 mmol)

[0337] HPLC-MS: $(M+H)^+ = 247$; $t_{Ret} = 3.50$ min; 방법 LCMS FA-8

[0338] 1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-카복실산



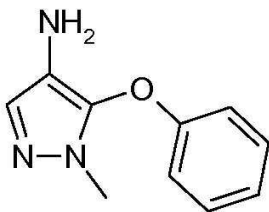
[0339]

[0340] 1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-카복실산 에틸에스터(22.6 g; 91.4 mmol)를 THF/MeOH(1/1)에 용해하고, 물 중의 LiOH(7.67 g; 183 mmol)를 가했다. 주위 온도에서 16시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 세척했다. 수성 층을 1 N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조하고 증발시켰다.

[0341] 수율: 80% (16.0 g; 73.3 mmol)

[0342] HPLC-MS: $(M+H)^+ = 219$; $t_{Ret} = 2.88$ min; 방법 LCMS FA-8

[0343] 1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-일아민



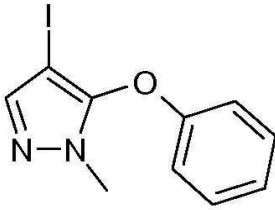
[0344]

[0345] 아르곤 하에서 1,4-다이옥산 중의 1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-카복실산(16.0 g; 73.3 mmol), t-BuOH(51.2 g; 691 mmol)의 교반된 혼합물에 DIPEA(37.4 g; 290 mmol) 및 다이페닐포스포릴 아자이드(41.6 g; 151 mmol)를 가했다. 주위 온도에서 10분 후, 이를 110°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 화합물을 DCM에 용해하고, 1,4-다이옥산 중의 4 M HCl로 처리했다. 이를 주위 온도에서 2일 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물에 용해시키고, EtOAc로 세척하였다. 수성 층을 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 염기화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 농축 건조시켰다.

[0346] 수율: 32% (16.0 g; 73.3 mmol)

[0347] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 190; t_{Ret} = 2.32 min; 방법 LCMS FA-8

[0348] 4-요오도-1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸



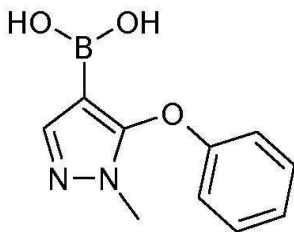
[0349]

[0350] 1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-일아민(4.50 g; 23.8 mmol)을 H₂SO₄에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. NaNO₂(1.64 g; 23.8 mmol)를 물에 용해하고, 반응 혼합물에 가했다. 이를 1시간 동안 0℃에서 교반하고, 이어서 KI(15.8 g; 95.1 mmol)를 가하는 동안 격렬히 교반하고 30분 이내에 주위 온도로 가온했다. 이를 물로 처리하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시켰다. 물 층을 DCM으로 추출하고, 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0351] 수율: 38% (2.70 g; 8.99 mmol)

[0352] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 301; t_{Ret} = 3.74 min; 방법 LCMS FA-8

[0353] (1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸-4-일)보론산



[0354]

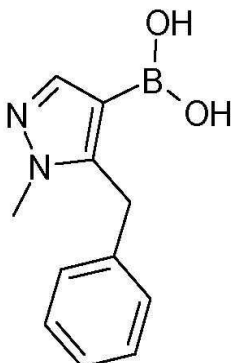
[0355] 4-요오도-1-메틸-5-펜옥시-1H-피라졸(862 mg; 2.75 mmol)을 15 ml 무수 THF에 용해하고, -78℃로 냉각시켰다. 그 후, n-BuLi(1.80 ml; 2.88 mmol; 헥산 중의 1.6 mol/l) 및 트리이소프로필보레이트(982.28 mg; 5.22 mmol)를 가했다. 이를 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1 ml 물로 킨칭하고, 염기성 조건 하에 역상 크로마토그래피로 정제했다.

[0356] 수율: 67% (400 mg; 1.84 mmol)

[0357] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 219; t_{Ret} = 1.34 min; 방법 FECB5

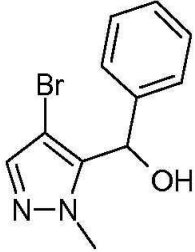
[0358] 중간체 L-2의 제조

[0359] (5-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산



[0360]

[0361] (4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐-메탄올



[0362]

[0363] 4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-카르보알데하이드(1.00 g; 5.29 mmol)를 5.0 ml의 무수 THF에 용해하고, -78℃로 냉각시켰다. 페닐마그네슘 클로라이드 2 mol/l(6.61 ml; 13.2 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 이를 0℃로 가온하고, 조심스럽게 물로 켄칭하고, 이어서 DCM으로 추출했다. 유기층을 모으고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 염기성 조건 하에 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[0364] 수율: 82% (1.16 g; 4.35 mmol)

[0365] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 267; t_{Ret} = 1.59 min; 방법 FECBM3ESI

[0366] 5-벤질-4-브로모-1-메틸-1H-피라졸



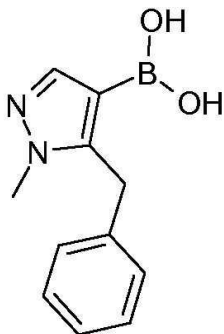
[0367]

[0368] (4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐-메탄올(0.50 g; 1.87 mmol)을 3.0 ml TFA 및 트리에틸실란(1.49 ml; 9.36 mmol)으로 처리하고, 16시간 동안 50℃로 가열했다. 생성물을 산성 조건 하에 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[0369] 수율: 56% (0.26 g; 1.06 mmol)

[0370] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 251/253; t_{Ret} = 1.71 min; 방법 FECBM3ESI

[0371] (5-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산



[0372]

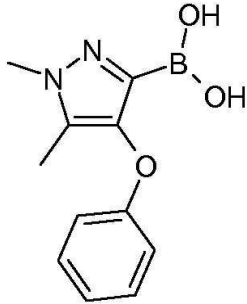
[0373] 5-벤질-4-브로모-1-메틸-1H-피라졸(0.27 g; 1.06 mmol)을 5.0 ml 무수 THF에 용해하고, -78℃로 냉각시켰다. 그 후, 트리이소프로필로레이트(0.46 ml; 2.01 mmol) 및 헥산 중의 n-BuLi 1.6 mol/l(0.69 ml; 1.11 mmol)을 가했다. 이를 1시간 동안 교반하여 목적 생성물을 형성하였다. 이를 25℃로 가온하고, 물로 켄칭하였다. 이를 염기성 조건을 사용하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다.

[0374] 수율: 39% (0.08 g; 0.41 mmol)

[0375] HPLC-MS: $(M+H)^+$ = 217; t_{Ret} = 1.41 min; 방법 FECBM3ESI

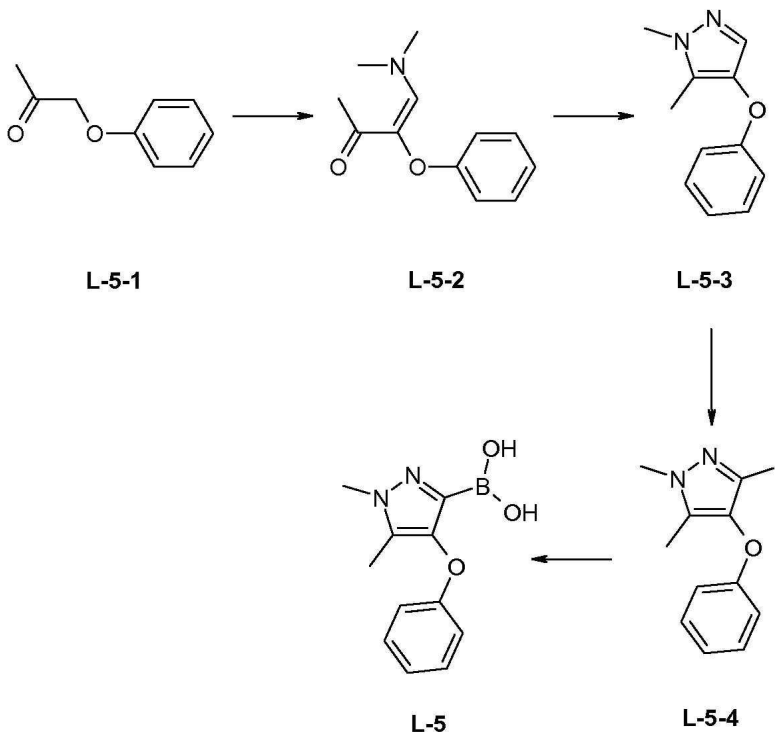
[0376] 중간체 L-5의 제조

[0377] (5-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산 L-5



[0378]

[0379] 반응식:


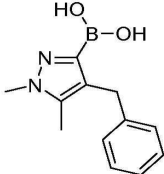


[0380]

[0381] 중간체 L-5-4를 문헌[Bioorganic & Med. Chem. Letters 18(2) 509-512 2008]에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 보론산 L-5의 합성의 경우 L-1 및 L-2 에 대한 절차를 사용하였다.

[0382] HPLC-MS: $(M+H)^+$ = 233; t_{Ret} = 0.73 min; 방법 VAB

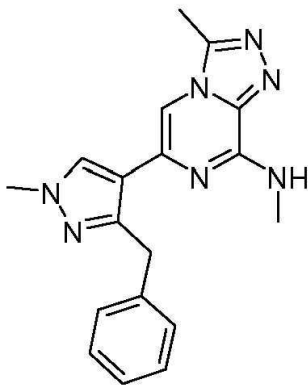
[0383] L-1 및 L-2의 절차에 따라 중간체 L-3 및 L-4를 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-방법
L-3		M+H=217; t _{Ret.} = 0.60	VAB
L-4		M+H=231; t _{Ret.} = 0.76	VAB

[0384]

[0385] 화학식 I의 화합물의 일반적 제조 방법

[0386] 6-(3-벤질-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N,3-다이메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민 I-1



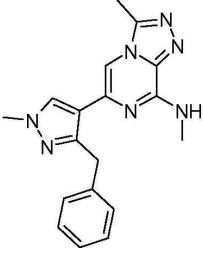
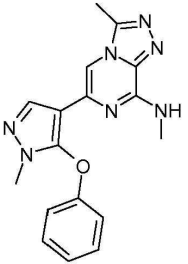
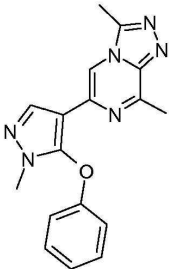
[0387]

[0388] 중간체 G-2(32 mg; 0.13 mmol), 보론산 L-3(30 mg; 0.13 mmol), 물 중의 Cs₂CO₃ 70% 용액(0.05 ml; 0.25 mmol) 및 Pd[P(t-Bu)₃]₂(5 mg; 0.01 mmol)을 THF/NMP = 2/1(0.3 ml)로 현탁하고 아르곤으로 플라싱하였다. 이를 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 산성 조건 하에 역상 크로마토그래피(방법: 분취용 HPLC2)로 정제하였다.

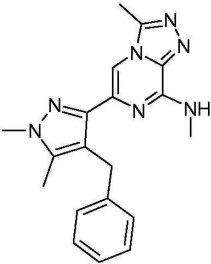
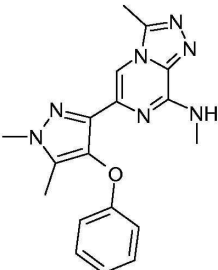
[0389] 수율: 33% (0.02 g; 0.04 mmol)

[0390] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 417; t_{Ret} = 1.05 min; 방법 LCMSBAS1

[0391] I-1의 절차에 따라 하기 실시예를 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-방법
I-1		M+H= 333; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
I-2		M+H= 335; t _{Ret.} = 1.07	LCMSBAS1
I-3		M+H= 321; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1

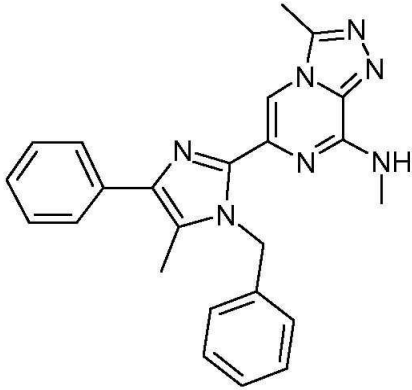
[0392]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-방법
I-4		M+H= 347; t _{Ret.} = 1.11	LCMSBAS1
I-5		M+H= 349; t _{Ret.} = 1.12	LCMSBAS1

[0393]

[0394] 화학식 II의 화합물의 일반적 제조 방법

[0395] 6-(1-벤질-5-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-N,3-다이메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민 II-1



[0396]

[0397] 3-메틸-8-(메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-6-카르보알데하이드



[0398]

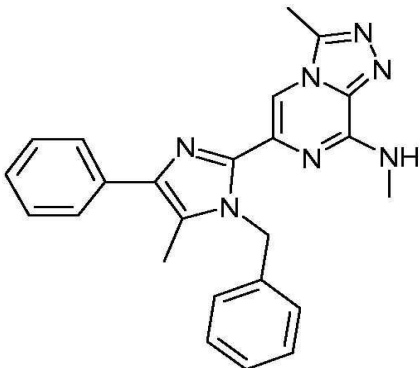
[0399] 3-메틸-8-(메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-6-카복실산 M-2(300 mg; 1.45 mmol)를 2 ml THF에 용해하고, 1 M 보란-THF 착체(4 ml; 4.00 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 50°C에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 1 N 수성 HCl를 pH 값이 7 미만이 될 때까지 가했다.

[0400] 이를 DCM으로 희석하고, 유기층들을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피(방법: 분취용 HPLC1)를 사용하여 정제하였다. 이 중간체를 20 ml 클로로폼에 현탁시키고, 망간 다이옥사이드(350 mg; 4.07 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4일 동안 교반하였다. 그 후, 고체 물질을 여과하고, 용매를 증발시켰다.

[0401] 수율: 16% (44 mg; 0.23 mmol)

[0402] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 192; t_{Ret} = 0.52 min; 방법 FECS5

[0403] 6-(1-벤질-5-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-N,3-다이메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민 II-1



[0404]

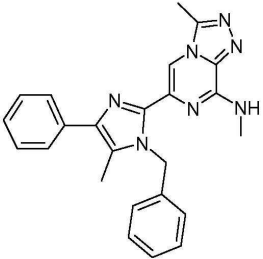
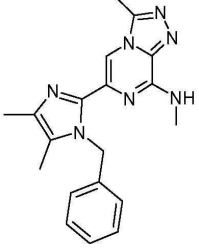
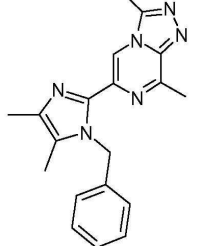
[0405] 3-메틸-8-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-6-카르보알데하이드(34 mg; 0.18 mmol), 벤질아민(20 μl; 0.18 mmol) 및 1-하이드록시이미노-1-페닐-프로판-2-온(32 mg; 0.18 mmol)을 120°C에서 2시간 동안 교반된 0.6 ml 아세트산에 용해시켰다. 반응 혼합물을 물로 처리하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 중간체를 20 ml의 THF에 용해하고, Ra-Ni로 처리하였다. 반응 혼합물을 25°C 및 4바

수소 대기에서 2일 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과하고, 조 생성물을 역상 크로마토그래피(방법: 분취용 HPLC1)을 사용하여 정제하였다.

[0406] 수율: 33% (25 mg; 0.06 mmol)

[0407] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 410; t_{Ret} = 1.17 min; 방법 LCMSBAS1

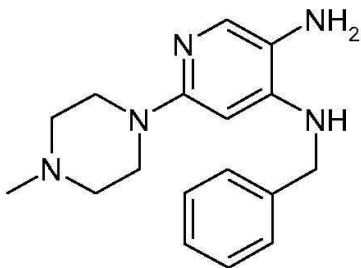
[0408] II-1의 절차에 따라 하기 실시예를 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} , HPLC [min]	HPLC-방법
II-1		M+H= 410; t _{Ret} = 1.17	LCMSBAS1
II-2		M+H= 348; t _{Ret} = 1.09	LCMSBAS1
II-3		M+H= 333; t _{Ret} = 1.11	LCMSBAS1

[0409]

[0410] 중간체 Q-6의 제조

[0411] N-4-벤질-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3,4-다이아민 Q-6



[0412]

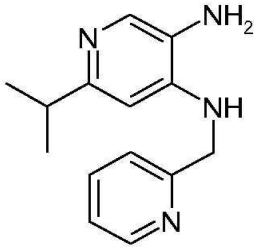
[0413] 2,4-다이클로로-5-니트로-피리딘(250 mg; 1.29 mmol), 벤질아민(153 μl; 1.42 mmol) 및 DIPEA(314 μl; 1.94 mmol)를 1 ml NMP에 현탁하고, 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 현탁액에 1-메틸피페라진(159 μl; 1.43 mmol)을 가하고, 생성 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반했다. 조 중간체를 역상 크로마토그래피(분취용 HPLC)를 사용하여 정제하였다. 이 중간체를 30 ml THF에 용해하고, 탄소 상의 팔라듐을 가했다. 반응 혼합물을 25°C 및 4바 수소 압력 하에 3시간 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과하고, 용매를 증발시켰다.

[0414] 수율: 48% (184 mg; 0.62 mmol)

[0415] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 298; t_{Ret} = 0.68 min; 방법 VAB

[0416] 중간체 Q-29의 제조

[0417] 6-(프로판-2-일)-4-N-(피리딘-2-일메틸)피리딘-3,4-다이아민



[0418]

[0419] 2,4-다이클로로-5-니트로-피리딘(500 mg; 2.46 mmol), 피리딘-2-일-메틸아민 (260 μl; 2.49 mmol) 및 트리에틸아민(400 μl; 2.82 mmol)을 1 ml NMP에 현탁하고, 25°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 침전물을 여과하고, 물 및 메탄올로 세척하고, 건조시켰다.

[0420] 수율: 87% (566 mg; 2.14 mmol)

[0421] 상기 중간체(125 mg, 0.47 mmol), 2-이소프로펜일-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란(200 μl; 1.06 mmol), Cs₂CO₃(300 mg; 0.90 mmol) 및 Pd DPPF(30 mg; 0.04 mmol)를 1,2-다이메톡시에탄/물 = 3/1(10 ml)로 현탁하고, 아르곤으로 플라싱하였다. 이를 95°C에서 1시간 동안 교반했다. 조 반응 혼합물을 염기성 조건 하에 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다(방법: 분취용 HPLC1).

[0422] 수율: 43% (55 mg; 0.20 mmol)

[0423] 상기 중간체(40 mg, 0.15 mmol)를 10 ml 메탄올에 용해하고, 탄소 상의 팔라듐을 가했다. 반응 혼합물을 25°C 및 4바 수소 압력에서 3시간 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과하고, 용매를 증발시켰다.

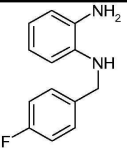
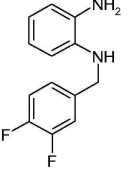
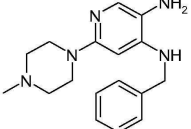
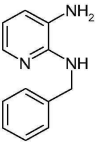
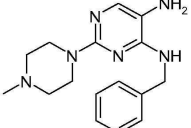
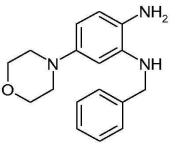
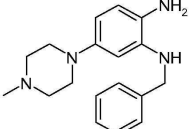
[0424] 수율: 95% (35 mg; 0.14 mmol)

[0425] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 242; t_{Ret} = 0.68 min; 방법 VAB

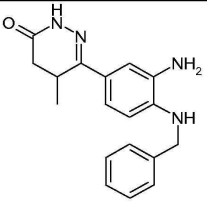
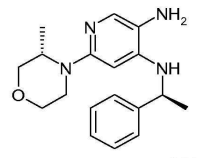
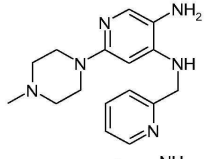
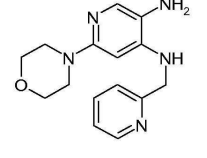
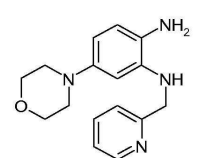
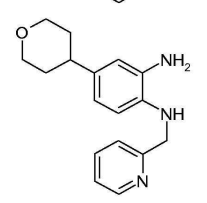
[0426] Q-6 및 Q-29의 절차에 따라 중간체 Q-1 내지 Q-39를 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-방법
Q-1		시판되는	
Q-2		M+H=213; t _{Ret.} = 1.96	FECB5
Q-3		M+H=213; t _{Ret.} = 1.96	FECB5

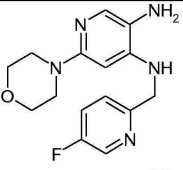
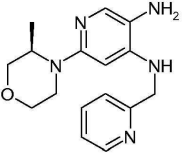
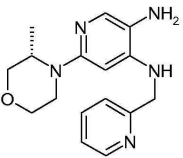
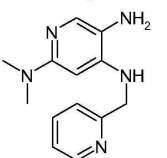
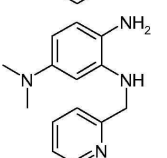
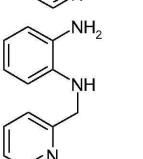
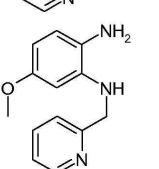
[0427]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
Q-4		M+H=217; t _{Ret.} = 0.87	VAB
Q-5		M+H=235; t _{Ret.} = 0.89	VAB
Q-6		M+H=298; t _{Ret.} = 0.68	VAB
Q-7		M+H=200; t _{Ret.} = 0.69	VAB
Q-8		M+H=299; t _{Ret.} = 0.71	VAB
Q-9		M+H=284; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-10		M+H=297; t _{Ret.} = 1.54	FECB5

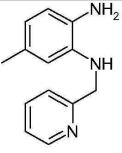
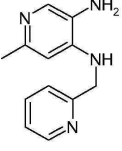
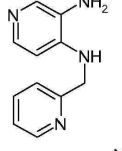
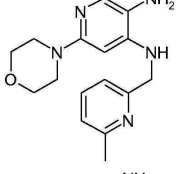
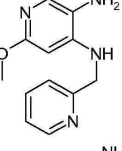
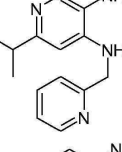
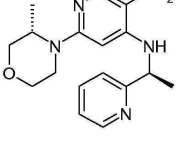
[0428]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
Q-11		M+H=309; t _{Ret.} = 1.63	FECB5
Q-12		M+H=313; t _{Ret.} = 0.80	VAB
Q-13		M+H=299; t _{Ret.} = 1.30	FECB5
Q-14		M+H=286; t _{Ret.} = 0.56	VAB
Q-15		M+H=285; t _{Ret.} = 0.78	VAB
Q-16		M+H=284; t _{Ret.} = 0.72	VAB

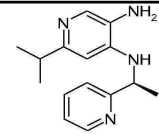
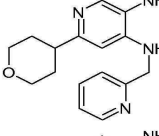
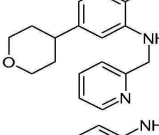
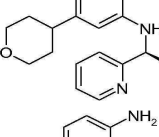
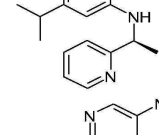
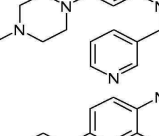
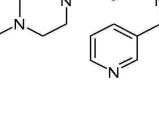
[0429]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
Q-17		M+H=304; t _{Ret.} = 0.63	VAB
Q-18		M+H=300; t _{Ret.} = 0.66	VAB
Q-19		M+H=300; t _{Ret.} = 0.66	VAB
Q-20		M+H=244; t _{Ret.} = 0.59	VAB
Q-21		M+H=243; t _{Ret.} = 0.77	VAB
Q-22		M+H=200; t _{Ret.} = 0.70	VAB
Q-23		M+H=230; t _{Ret.} = 1.44	FECB5

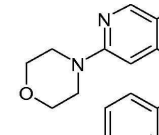
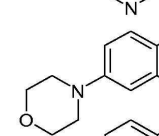
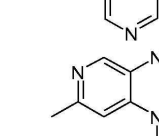
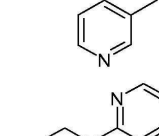
[0430]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
Q-24		M+H=214; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-25		M+H=215; t _{Ret.} = 0.20	VAB
Q-26		M+H=201; t _{Ret.} = 0.52	VAB
Q-27		M+H=300; t _{Ret.} = 0.63	VAB
Q-28		M+H=231; t _{Ret.} = 0.62	VAB
Q-29		M+H=243; t _{Ret.} = 0.68	VAB
Q-30		M+H=314; t _{Ret.} = 1.40	FECB5

[0431]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
Q-31		M+H=257; t _{Ret.} = 0.72	VAB
Q-32		M+H=285; t _{Ret.} = 0.54	VAB
Q-33		M+H=284; t _{Ret.} = 0.73	VAB
Q-34		M+H=298; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-35		M+H=256; t _{Ret.} = 0.89	VAB
Q-36		M+H=299; t _{Ret.} = 1.26	FECB5
Q-37		M+H=298; t _{Ret.} = 0.57	VAB

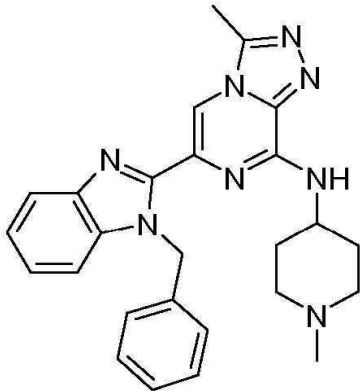
[0432]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
Q-36		M+H=286; t _{Ret.} = 0.54	VAB
Q-37		M+H=285; t _{Ret.} = 0.59	VAB
Q-38		M+H=215; t _{Ret.} = 1.24	FECB5
Q-39		M+H=299; t _{Ret.} = 0.55	VAB

[0433]

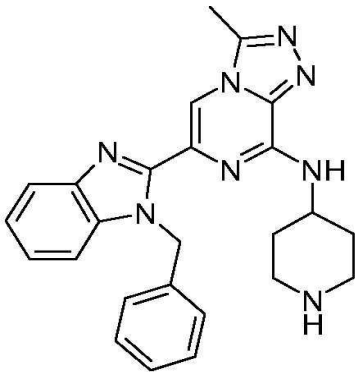
[0434] 화학식 III의 화합물의 일반적 제조 방법

[0435] N-[6-(1-벤질-1H-1,3-벤조디아아졸-2-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일]-1-메틸피페리딘-4-아민 III-1



[0436]

[0437] N-[6-(1-벤질-1H-1,3-벤조디아아졸-2-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일]피페리딘-4-아민



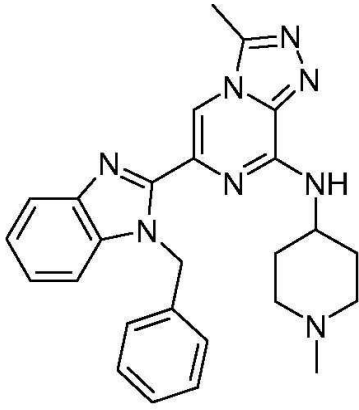
[0438]

[0439] 8-((1-[(3급-부톡시)카본일]피페리딘-4-일)아미노)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-6-카복실산 **M-1** (238 mg; 0.63 mmol), 휘니그 염기 (306 μ l; 1.89 mmol) 및 HATU (264 mg; 0.69 mmol)를 2 ml DMF에 용해시켰다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 N-벤질-1,2-디아미노벤젠 **Q-1** (138 mg; 0.69 mmol)을 가하고, 생성 혼합물을 25°C에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM로 희석하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 용매를 증발시켰다. 조 중간체를 4 ml 아세트산에 용해하고, 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ 용액으로 중화하고, DCM으로 추출했다. 조 중간체를 10 ml DCM 및 10 ml TFA에 용해하고, 25°C에서 1시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ 용액으로 중화하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다(방법: 분취용 HPLC1).

[0440] 수율: 33% (93 mg; 0.21 mmol)

[0441] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 439; t_{Ret} = 0.77 min; 방법 VAB

[0442] N-[6-(1-벤질-1H-1,3-벤조디아아졸-2-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일]-1-메틸피페리딘-4-아민



[0443]

[0444]

N-[6-(1-벤질-1H-1,3-벤조다이아졸-2-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일]피페리딘-4-아민(93 mg; 0.21 mmol)을 300 μ l THF에 용해하고, DIPEA(62 μ l; 0.29 mmol) 및 폼알데하이드(62 μ l; 0.83 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물에 STAB(62 mg; 0.29 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 조 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다(방법: 분취용 HPLC1).

[0445]

수율: 60% (58 mg; 0.13 mmol)

[0446]

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 453; t_{Ret} = 1.19 min; 방법 LCMSBAS1

[0447]

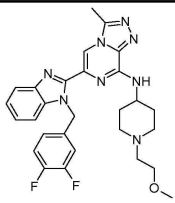
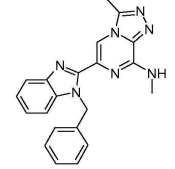
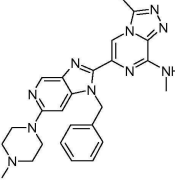
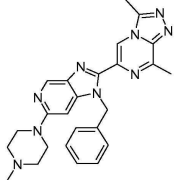
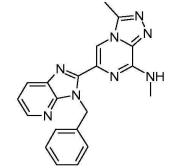
III-1의 절차에 따라 하기 실시예를 합성하였다.

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} , HPLC [min]	HPLC- 방법
III-1		M+H= 453; t _{Ret} = 1.19	LCMSBAS1

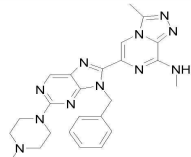
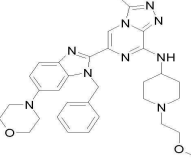
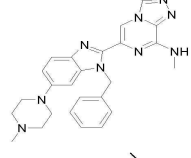
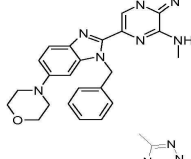
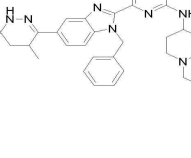
[0448]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-2		M+H= 511; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-3		M+H= 511; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-4		M+H= 497; t _{Ret.} = 1.19	LCMSBAS1
III-5		M+H= 515; t _{Ret.} = 1.2	LCMSBAS1

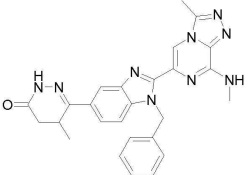
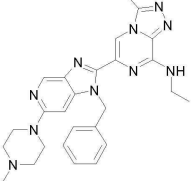
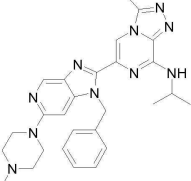
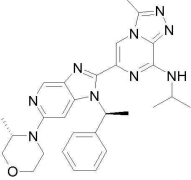
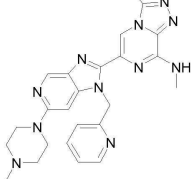
[0449]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-6		M+H= 533; t _{Ret.} = 1.22	LCMSBAS1
III-7		M+H= 370; t _{Ret.} = 1.14	LCMSBAS1
III-8		M+H= 469; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-9		M+H= 454; t _{Ret.} = 1.03	LCMSBAS1
III-10		M+H= 371; t _{Ret.} = 1.03	LCMSBAS1

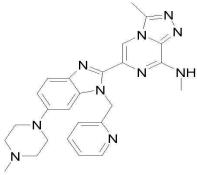
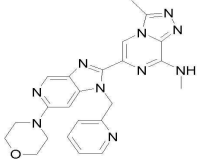
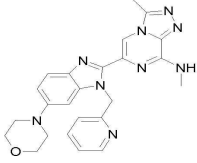
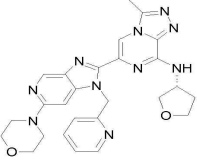
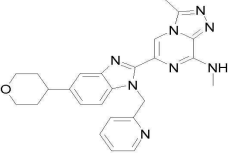
[0450]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-11		M+H= 470; t _{Ret.} = 1.08	LCMSBAS1
III-12		M+H= 582; t _{Ret.} = 1.1	LCMSBAS1
III-13		M+H= 468; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
III-14		M+H= 455; t _{Ret.} = 1.07	LCMSBAS1
III-15		M+H= 607; t _{Ret.} = 1.04	LCMSBAS1

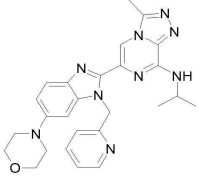
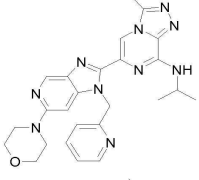
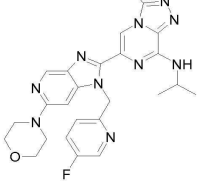
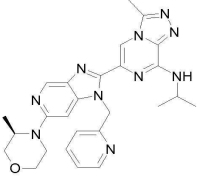
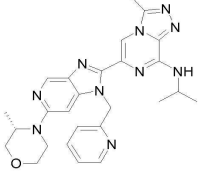
[0451]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-16		M+H= 480; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-17		M+H= 483; t _{Ret.} = 0.77	VAB
III-18		M+H= 497; t _{Ret.} = 0.82	VAB
III-19		M+H= 512; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-20		M+H= 470; t _{Ret.} = 0.84	LCMSBAS1

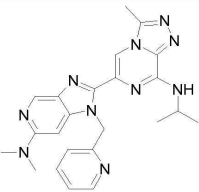
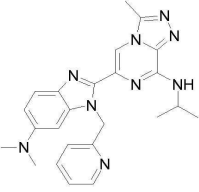
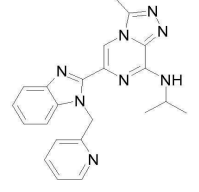
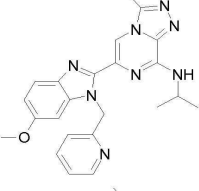
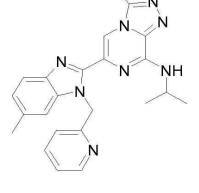
[0452]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-21		M+H= 469; t _{Ret.} = 0.88	LCMSBAS1
III-22		M+H= 457; t _{Ret.} = 0.84	LCMSBAS1
III-23		M+H= 456; t _{Ret.} = 0.88	LCMSBAS1
III-24		M+H= 513; t _{Ret.} = 0.86	LCMSBAS1
III-25		M+H= 455; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1

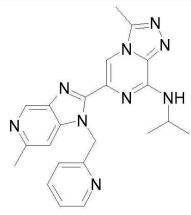
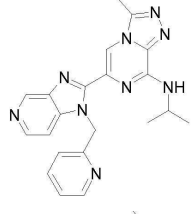
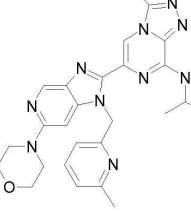
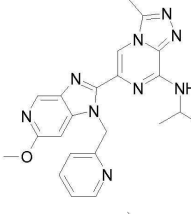
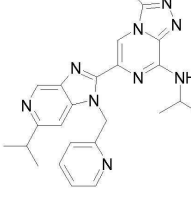
[0453]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-26		M+H= 484; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-27		M+H= 485; t _{Ret.} = 0.95	LCMSBAS1
III-28		M+H= 503; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-29		M+H= 499; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-30		M+H= 499; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1

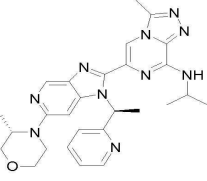
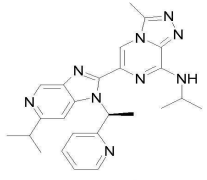
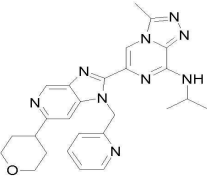
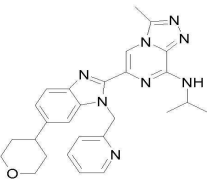
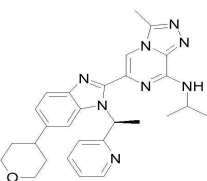
[0454]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-31		M+H= 443; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-32		M+H= 442; t _{Ret.} = 1.10	LCMSBAS1
III-33		M+H= 399; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
III-34		M+H= 429; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
III-35		M+H= 413; t _{Ret.} = 1.13	LCMSBAS1

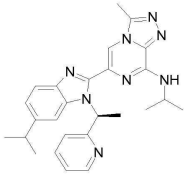
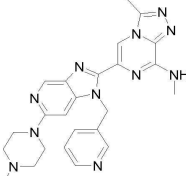
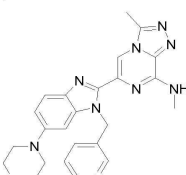
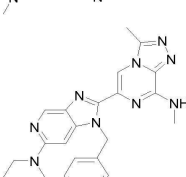
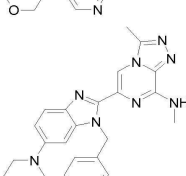
[0455]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-36		M+H= 414; t _{Ret.} = 0.92	LCMSBAS1
III-37		M+H= 400; t _{Ret.} = 0.87	LCMSBAS1
III-38		M+H= 499; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-39		M+H= 430; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-40		M+H= 442; t _{Ret.} = 1.08	LCMSBAS1

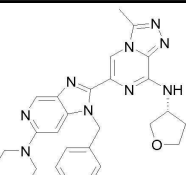
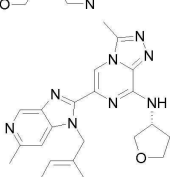
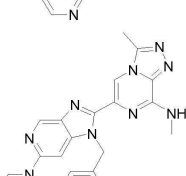
[0456]

#	화합식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-41		M+H= 513; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1
III-42		M+H= 456; t _{Ret.} = 1.17	LCMSBAS1
III-43		M+H= 484; t _{Ret.} = 0.97	LCMSBAS1
III-44		M+H= 483; t _{Ret.} = 1.10	LCMSBAS1
III-45		M+H= 497; t _{Ret.} = 1.16	LCMSBAS1

[0457]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-46		M+H= 455; t _{Ret.} = 1.35	LCMSBAS1
III-47		M+H= 470; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1
III-48		M+H= 469; t _{Ret.} = 0.85	LCMSBAS1
III-49		M+H= 457; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1
III-50		M+H= 456; t _{Ret.} = 0.86	LCMSBAS1

[0458]

#	화학식	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC- 방법
III-51		M+H= 513; t _{Ret.} = 0.82	LCMSBAS1
III-52		M+H= 442; t _{Ret.} = 0.77	LCMSBAS1
III-53		M+H= 470; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1

[0459]

[0460] 생물학적 방법

[0461] BRD4-H4 테트라아세틸화된 펩티드 억제 알파스크린(AlphaScreen)

[0462] 이 분석법은 본원의 화합물이 BRD4의 제 1(BRD4-BD1) 또는 제 2(BRD4-BD2) 브로모도메인과 테트라아세틸화된 히스톤 H4 펩티드 간의 상호작용을 억제하는지 여부를 결정하는 데 사용된다.

[0463] 백색 옵티플레이트(OptiPlate)-384(퍼킨엘머(PerkinElmer))에서 DMSO(100 μM 개시 농도) 중의 10 mM 스톱으로부터의 분석 버퍼에서 화합물을 1:5 계대 희석으로 희석시킨다. 15 nM GST-BRD4-BD1 단백질(aa 44-168) 또는 150 nM GST-BRD4-BD2(aa 333-460) 및 15 nM 바이오티닐화된 아세틸-히스톤 H4(Lys5, 8, 12, 16) 펩티드로 이루어진 혼합물을 분석 버퍼(50mM HEPES pH=7.4; 25mM NaCl; 0.05% 트윈(Tween) 20; 0.1% 소혈청알부민(BSA); 10 mM 다이티오프로판(DTT))에서 제조한다. 6 μl의 혼합물을 상기 화합물 희석액에 가한다. 이어서, (각각 10 μg/ml 농도의 분석 버퍼 중의) 퍼킨엘머로부터의 6 μl의 예비혼합된 알파리사 글루타티온 역셉터 비즈(AlphaLISA Glutathione Acceptor Beads) 및 알파스크린 스트렙타비딘 도너 비즈(AlphaScreen Streptavidin Donor Beads)를 가하고, 샘플들을 어두운 곳에서 실온에서 30분 동안 배양한다(300 rpm으로 진탕). 그 후, 퍼킨엘머의 알파스크린 포토콜을 사용하여 퍼킨엘머 인비전 HTS 멀티라벨 리더(PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader)로 신호를 측정한다.

[0464] 각각의 플레이트는 바이오티닐화된 아세틸-히스톤 H4 펩티드 및 GST-BRD4-BD1 또는 GST-BRD4-BD2가 빠져나가고 분석 버퍼로 대체된 음성 대조군을 함유한다. 소프트웨어 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 계산용으로 사용하는 경우, 낮은 기준 값으로서 음성 대조군 값을 입력한다. 또한, 양성 대조군(단백질/펩티드 혼합물을 갖는 프로브 분자 JQ1+)을 피펫팅한다. IC₅₀ 값의 결정은 그래프패드 프리즘 3.03 소프트웨어(또는 이의 업데이트 버전)를 사용하여 수행한다.

[0465] [표] 상기 예시된 본 발명의 화합물의 IC₅₀ 요약

실시에 번호	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	실시에 번호	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	실시에 번호	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]
I-1	61	III-1	7	III-28	1
I-2	41	III-2	41	III-29	9
I-3	41	III-3	49	III-30	9
I-4	18	III-4	8	III-31	13
I-5	8	III-5	9	III-32	7
II-1	4	III-6	9	III-33	20
II-2	15	III-7	22	III-34	45
II-3	31	III-8	9	III-35	15
		III-9	14	III-36	28
		III-10	18	III-37	14
		III-11	9	III-38	17
		III-12	7	III-39	126
		III-13	9	III-40	18
		III-14	10	III-41	74
		III-15	3	III-42	66
		III-16	5	III-43	34
		III-17	17	III-44	32
		III-18	26	III-45	69
		III-19	38	III-46	243
		III-20	13	III-47	12
		III-21	8	III-48	8
		III-22	3	III-49	4
		III-23	3	III-50	5
		III-24	20	III-51	13
		III-25	11	III-52	31
		III-26	5	III-53	12
		III-27	10		

[0466] 이들의 생물학적 특성에 기초하여, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 호변 이성질체, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 이들의 혼합물 및 상술한 모든 형태의 염은 암과 같은 바이러스 감염, 염증성 질환 및 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하는 데 적합하다.

[0468] 예를 들면, 본 발명에 따른 화합물로 치료할 수 있는 암은 뇌종양 예컨대 청신경초종, 성상세포종 예컨대 모양 세포성 성상세포종, 소섬유 성상세포종, 원형질성 성상세포종, 평대세포 성상세포종, 역형성 성상세포종 및 교모세포종, 뇌 림프종, 뇌 전이, 뇌하수체 종양 예컨대 프로락티노마(prolactinoma), HGH(인간 성장 호르몬) 생성 종양 및 ACTH(부신피질 자극 호르몬) 생성 종양, 두개인두종, 수모 세포종, 수막종 및 희소돌기교아세포종; 신경 종양(신생물) 예컨대 식물 신경계의 종양 예컨대 신경모세포종 심파티쿰(neuroblastoma sympatheticum), 신경절신경종, 부신경절종(갈색세포종, 크롬친화성 세포종) 및 경동맥 소체 종양, 말초 신경계의 종양 예컨대 절

단 신경종, 신경섬유종, 신경초종(신경집종, 슈반세포종(Schwannoma)) 및 악성 슈반세포종 뿐만 아니라, 중추신경계의 종양 예컨대 뇌 및 골수 종양; 창자암 예컨대 직장, 결장, 직장결장, 항문, 대장 암종, 소장 및 십이지장의 종양; 눈꺼풀 종양 예컨대 기저세포암 또는 기저세포 암종; 췌장암 또는 췌장 암종; 방광암 또는 방광 암종; 폐암(기관지 암종) 예컨대 소세포 기관지 암종(귀리 세포 암종) 및 비-소세포 기관지 암종(NSCLC) 예컨대 평판 상피세포 암종, 샘암종 및 거대세포 기관지 암종; 유방암 예컨대 침윤성 도관 암종, 콜로이드 암종, 소엽 침입성 암종, 관형 암종, 샘낭 암종 및 유두 암종과 같은 유방 암종; 비-호지킨 림프종(NHL) 예컨대 버킷(Burkitt) 림프종, 저-악성 비-호지킨 림프종(NHL) 및 균상식육종; 자궁암 또는 자궁내막 암종 또는 황체 암종; CUP 증후군(Cancer of Unknown Primary; 원발부위 미상 암); 난소암 또는 난소 암종 예컨대 점액성 암, 자궁내막암 또는 장액 암; 담낭암; 담관 암 예컨대 클라츠킨(Klatskin) 종양; 고환암 예컨대 정상피종 및 비-정상피종; 림프종 예컨대 악성 림프종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(NHL) 예컨대 만성 림프 백혈병, 백혈병성 세망내피증, 면역종, 형질세포종(다발성 골수종(MM)), 면역모세포종, 버킷 림프종, T-영역 균상식육종, 거대세포 미분화 림프모구세포종 및 림프모구세포종; 후두암 예컨대 성대 종양, 성문상부, 성문 및 성문하부 후두 종양; 골암 예컨대 골연골증, 연골증, 연골모세포종, 연골점액성 섬유종, 골종, 유골 골종, 골모세포종, 호산구성 육아종, 거대 세포 종양, 연골육종, 골육종, 유잉(Ewing) 육종, 세망육종, 형질세포종, 섬유 형성이상, 미성숙 골낭 및 동맥류성 골낭; 두경부 종양 예컨대 입술, 혀, 구강저, 구강, 잇몸, 구개, 침샘, 목구멍, 비강, 부비강, 후두 및 중이의 종양; 간암 예컨대 간세포 암종 또는 간세포 암종(HCC); 백혈병 예컨대 급성 림프/림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)과 같은 급성 백혈병; 만성 백혈병 예컨대 만성 림프 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML); 위암 또는 위 암종 예컨대 유두형, 관형 및 점액성 샘암종, 인환 세포 암종, 선형편평암종, 소세포 암종 및 미분화 암종; 흑색종 예컨대 표재 확장성 흑색종, 결절성 흑색종, 악성 흑지 흑색종 및 선단 흑자성 흑색종; 신장암 예컨대 신장 세포 암종 또는 부신종 또는 그라비츠 종양; 식도암 또는 식도 암종; 음경암; 전립선암; 인후암 또는 인후 암종 예컨대 비강인두 암종, 구인두 암종 및 하인두 암종; 망막모세포종, 예를 들어 질암 또는 질 암종 등; 평판 상피 암종, 샘암종, 동일반응계의 암종, 악성 흑색종 및 육종; 갑상선 암종 예컨대 유두형, 여포성 및 수질 갑상선 암종, 및 역형성 암종; 유극세포암, 표피양암종 및 피부의 평판 상피 암종; 흉선종, 요도암 및 외음부암을 포함하지만 이들에 국한되지 않는다.

[0469] 본 발명에 따른 화합물로 치료될 수 있는 바람직한 암은 조혈 악성 종양(예컨대 AML, MM 등)뿐만 아니라 고형 종양(예컨대 폐, 간, 결장, 뇌, 갑상선, 췌장, 유방, 난소 및 전립선 암 등)이다.

[0470] 본원의 신규 화합물은 임의적으로 방사선치료 또는 다른 "최첨단" 화합물 예컨대 세포증식 억제제 또는 세포 독성 물질, 세포 증식 억제제, 항-혈관신생 물질, 스테로이드 또는 항체와 조합해서 상기 질환의 예방, 단기 또는 장기 치료에 사용할 수 있다.

[0471] 화학식 I의 화합물은 단독으로 사용하거나 또는 본 발명에 따른 다른 활성 물질과 조합하여, 또한 임의적으로는 다른 약리학적 활성 물질과 조합하여 사용할 수 있다.

[0472] 본 발명에 따른 화합물과 조합하여 투여할 수 있는 화학요법제는 호르몬, 호르몬 유사체 및 항호르몬(예를 들면, 타목시펜, 토레미펜, 팔록시펜, 플베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 플루드코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시프로게스테론, 옥트레오티드), 아로마타제 억제제(예를 들면, 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄), LHRH 작용제 및 길항제(예를 들면, 고세렐린 아세테이트, 루프롤리드), 성장 인자 억제제(성장 인자는 예컨대 "혈소관 유래 성장 인자" 및 "간세포 성장 인자"이고, 억제제는 예컨대 "성장 인자" 항체, "성장 인자 수용체" 항체 및 티로신 키나제 억제제 예컨대 세툽시맵, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙 및 트라스투주맵); 항대사물(예를 들면, 안티폴레이트 예컨대 메토트렉세이트, 알티트렉세드, 피리미딘 유사체 예컨대 5-플루오로우라실, 카페시타빈 및 겐시타빈, 퓨린 및 아데노신 유사체 예컨대 머캅토피린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈, 플루다라빈); 항종양 항생제(예를 들면, 안트라사이클린 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 스트렙토조신); 백금 유도체(예를 들면, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴); 알킬화제(예를 들면, 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부셀판, 다카르바진, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로미드, 니트로소우레아 예컨대 카무스틴 및 로무스틴, 티오테파); 유사분열 억제제(예를 들면, 빈카 알칼로이드 예컨대 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 빈크리스틴; 및 탁산 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀); 토포아이소머라제 억제제(예를 들면, 에피포도필로톡신 예컨대 에토포시드 및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론) 및 각종 화학요법제 예컨대 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론 알파, 류코보린, 리톡시맵, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이

트 및 포르피머를 포함하지만 이들에 국한되지 않는다.

[0473]

기타 가능한 조합 파트너는 2-클로로데속시아데노신, 2-플루오로데속시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 알테스류킨, 알리트레티노인, 알트레타민, 알보시디브, 아모나피드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠오네, 아포민, 아라노즈, 아르글라빈, 아르족시켄, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나피드, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맵, 비리코다르 다이시트레이트, BCX-1777, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992(아파티닙), BIBF 1120(바르가테프(Vargatef™)), 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리오스타틴-1, 보르테조미브, 브로스타리신, 부술판, CA-4 프로드럭, CA-4, 캡셀(CapCell), 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파미드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세픽심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레쿠시브, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌기티드, 시클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, 클로파라빈, 콜키신, 콤브레타스타틴 A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 크립토포신 52, CTP-37, CP-461, CV-247, 시아노포폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 뎀시캡티드, 데옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족사네트, 디에틸스티베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오티드, 에프록시랄, 에플로르니틴, EKB-569, EKB-509, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맵, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-OCH3, 에티닐시티딘, 에티닐로에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 펜레티나이드, 플록수리딘, 폴산, FOLFOX, FOLFIRI, 포르메스탄, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피니티브, 갬투주맵, 기마테칸, 글루포스파미드, GCS-100, G17DT 이뮤노젠, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, 그라니세트론, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 히알uron산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모마브, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IMC-1C11, 이뮤놀, 인디술람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터류킨-2, 이오나파르니브, 이프로플라틴, 이로폴벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 칸쥬게이트된 오에스트로겐스, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, 로바플라틴, 레플루노미드, 레노그라스티م, 류프롤리드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸리드, 루테티움 텍사피린, 로메트렉솔, 로속산트론, LU 223651, 루르토테칸, 마포스파미드, 마리마스타트, 메클로로에타민, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보볼린, MK-2206, MLN518, 모텍사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네오바스타트, 니메솔리드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오메프라졸, 온코파게, 오르미플라틴, 오르타탁셀, 옥산트라졸, 오에스트로젠, 파투필론, 페그필그라스티م, PCK-3145, 페그필그라스티م, PBI-1402, PEG-파클리탁셀, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴알코올, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 페녹소디올 0, PKI166, 플레비트렉세드, 플리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, RAF-265, 라모세트론, 란피르나제, RDEA-119/BAY 869766, 레벡카마이신 유사체, 레비미드, RG-7167, 리족신, rhu-MAb, 리세드로네이트, 리톡시맵, 로페록시브, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르비프로펜, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라마스티م, 샤프라플라틴, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, 소라페니브, 스피로플라틴, 스퀴알라민, 수베라닐로하이드록삼산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타리퀴타르, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라미드, 테스밀리펜, 테스트스테론, 테스트스테론 프로피오네이트, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄록스, 테라루비신, 티벡타신, 티아조푸린, 티피파르니브, 티라파자민, 토클라데신, 토무텍스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID-107, 트랜스레티산, 트라스주투마브, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 유로시딘, 발루비신, 바탈라니브, 빈크리스틴, 빈플루닌, 비롤리진, WX-UK1, 벡티빅스, 볼라세르티프(또는 다른 폴로형 키나제 억제제), 젤로다, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, 졸레드로나트 및 조수퀴다르이다.

[0474]

적합한 제제는 예를 들면 정제, 캡슐제, 좌제, 용액제 - 특히 (피하(s.c.), 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.)) 주사 및 주입용 용액제-, 엘릭시르제, 에멀전 또는 분산성 분말을 포함한다. 약학적 활성 화합물(들)의 함량은 조성물 총량의 0.1 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 50 중량% 범위, 즉 이하 지정된 용량 범위를 달성하기에

충분한 양이어야 한다. 지정된 용량은, 필요한 경우, 1일 수회 제공될 수 있다.

- [0475] 적합한 정제는 예를 들면 활성 물질(들)을 공지의 부형제 예컨대 불활성 희석제 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스, 붕해제 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산, 결합제 예컨대 전분 또는 젤라틴, 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 활석, 및/또는 방출 지연제 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 혼합하여 얻을 수 있다. 정제는 여러 개의 층을 포함할 수 있다.
- [0476] 피복 정제는 정제와 유사하게 제조된 코어를 정제 피복용으로 일반적으로 사용되는 물질 예컨대 폴리돈 또는 셀락, 아라비아 고무, 활석, 이산화티탄 또는 당으로 피복함으로써 제조할 수 있다. 지연 방출을 달성하거나 또는 비혼화성을 방지하기 위해, 코어는 또한 다수의 층으로 이루어질 수 있다. 유사하게, 정제 피복은 가능하게는 위에서 언급한 정제용 부형제를 사용하여 지연 방출을 달성하기 위한 다수의 층으로 이루어질 수 있다.
- [0477] 본 발명에 따른 활성 물질 또는 이들의 조합을 함유하는 시럽제 또는 엘릭시르제는 감미제 예를 들면 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당; 및 향미 증강제 예컨대 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향미제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 또한 현탁 보조제 또는 증점제 예를 들면 나트륨 카복시메틸 셀룰로스; 습윤제 예컨대 지방 알코올과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물; 또는 방부제 예를 들면 p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.
- [0478] 주사 및 주입용 용액은 일반적인 방법으로 예를 들면 등장성 제제, 방부제 예컨대 p-하이드록시벤조에이트, 또는 안정화제 예컨대 에틸렌다이아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염을 첨가하면서 임의적으로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여 제조되며, 물을 희석제로서 사용하는 경우 예를 들면 유기 용매를 임의적으로 용매화제 또는 용해 조제로서 사용할 수 있고, 주사용 바이알 또는 앰플 또는 주입 병 안으로 옮길 수 있다.
- [0479] 하나 이상의 활성 물질 또는 활성 물질의 조합을 함유하는 캡슐제는 예를 들면 활성 물질을 불활성 담체 예컨대 락토스 또는 소르비톨과 혼합하고, 이를 젤라틴 캡슐에 충전시켜 제조할 수 있다.
- [0480] 적합한 좌제는 예를 들면 이러한 목적으로 제공되는 담체 예컨대 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0481] 사용될 수 있는 부형제는 예를 들면 물, 약학적으로 허용되는 유기 용매 예컨대 파라핀(예컨대 석유 분획), 식물성유(예컨대 땅콩 또는 참기름), 일작용성 또는 다작용성 알코올(예컨대 에탄올 또는 글리세롤), 담체 예컨대 천연 미네랄 분말(예컨대 카올린, 점토, 활석, 초크), 합성 미네랄 분말(예컨대 고분산된 규산 및 규산염), 당(예컨대 사탕수수, 락토스 및 글루코스), 유화제(예컨대 리그닌, 페 설파이트액), 메틸셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예컨대 마그네슘 스테아레이트, 활석, 스테아르산 및 나트륨 라우릴 설페이트)를 포함한다.
- [0482] 제제는 통상의 방법으로 투여하며, 바람직하게는 경구 또는 경피 경로로, 가장 바람직하게는 경구 경로로 투여한다. 경구 투여의 경우, 정제는 물론, 위에서 언급한 담체 이외에, 첨가제 예컨대 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘을 각종 첨가제 예컨대 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 함께 함유할 수 있다. 또한, 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석을 정제화 공정에서 동시에 사용할 수 있다. 수성 현탁액의 경우, 활성 물질은 상기 부형제 이외에 각종 향미 증강제 또는 착색제와 조합할 수 있다.
- [0483] 비경구 사용의 경우, 활성 물질과 적합한 액상 담체의 용액이 사용될 수 있다.
- [0484] 그러나, 체중, 투여 경로, 개개인의 약물에 대한 반응, 제제의 성질, 및 약물 투여 시간 또는 간격에 따라, 때로는 지정된 용량을 벗어날 수 있다. 따라서, 경우에 따라서는, 위에서 제시한 최소 용량 미만으로 사용하는 것이 충분할 수 있지만, 다른 경우에는 상한을 초과할 수도 있다. 다량을 투여하는 경우, 이들을 다수의 소량 용량으로 나누어 하루에 걸쳐 여러 번 투여하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0485] 하기 제형 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.
- [0486] 약제학적 제형의 실시예
- [0487] A) 정제 정제당
- [0488] 화학식 I에 따른 활성 물질 100 mg
- [0489] 락토스 140 mg
- [0490] 옥수수 전분 240 mg

[0491]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0492]	마그네슘 스테아레이트	5 mg
[0493]		총 500 mg
[0494]	미분된 활성 물질, 락토스 및 옥수수 전분의 일부를 함께 혼합하였다. 혼합물을 스크리닝한 다음, 폴리비닐피롤리돈 수용액으로 습윤시키고, 혼련시키고, 습식-과립화하고, 건조시켰다. 과립, 나머지 옥수수 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고, 함께 혼합하였다. 혼합물을 압착시켜 적당한 형태 및 크기를 갖는 정제를 제조하였다.	
[0495]	B) 정제	정제당
[0496]	화학식 I에 따른 활성 물질	80 mg
[0497]	락토스	55 mg
[0498]	옥수수 전분	190 mg
[0499]	미세결정성 셀룰로스	35 mg
[0500]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0501]	나트륨-카복시메틸 전분	23 mg
[0502]	마그네슘 스테아레이트	2 mg
[0503]		총 400 mg
[0504]	미분된 활성 물질, 옥수수 전분의 일부, 락토스, 미세결정성 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합하고, 혼합물을 스크리닝하고, 나머지 옥수수 전분과 물로 처리하여 과립을 형성하고, 이를 건조시키고 스크리닝하였다. 나트륨카복시메틸 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합하고, 혼합물을 압착시켜 적당한 크기를 갖는 정제를 형성하였다.	
[0505]	C) 애플 용액	
[0506]	화학식 I에 따른 활성 물질	50 mg
[0507]	염화나트륨	50 mg
[0508]	주사용수	5 ml
[0509]	활성 물질을 물에 그 자체의 pH 또는 임의적으로 pH 5.5 내지 6.5에서 용해시키고, 염화나트륨을 첨가하여 등장성이 되도록 하였다. 생성 용액을 여과하여 발열원을 제거하고, 여액을 무균 조건 하에 애플로 옮긴 다음, 멸균시키고, 용합에 의해 밀봉하였다. 애플은 5 mg, 25 mg 및 50 mg의 활성 물질을 함유하였다.	