

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 401/14
C07D 471/04
A61K 31/496

(11) 공개번호 10-2005-0037585
(43) 공개일자 2005년04월22일

(21) 출원번호 10-2005-7003112
(22) 출원일자 2005년02월23일
번역문 제출일자 2005년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/025990
국제출원출원일자 2003년08월19일

(87) 국제공개번호 WO 2004/018419
국제공개일자 2004년03월04일

(30) 우선권주장 60/405,729 2002년08월23일 미국(US)
60/426,107 2002년11월13일 미국(US)
60/426,226 2002년11월13일 미국(US)
60/426,282 2002년11월13일 미국(US)
60/428,210 2002년11월21일 미국(US)
60/460,327 2003년04월03일 미국(US)
60/460,328 2003년04월03일 미국(US)
60/460,493 2003년04월03일 미국(US)
60/478,916 2003년06월16일 미국(US)
60/484,048 2003년07월01일 미국(US)

(71) 출원인 카이론 코포레이션
미합중국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
(72) 발명자 바산티 폴 에이.
미국 캘리포니아 94556 모라가 #비3 아스코트 드라이브 2316
부시에르 덕슨
미국 캘리포니아 94578 산 레안드로 워터폴 웨이 4147
해리슨 스테픈 디.
미국 캘리포니아 94706 알바니 산타 페 에버뉴 1161
헤이즈 칼라 씨.
미국 캘리포니아 94510 베니시아 호손 레인 436
잔슨 조한나 엠.
미국 캘리포니아 94131 샌 프란시스코 만젤스 에버뉴 243
자잔 엘리사
미국 캘리포니아 94805 리치몬드 맥래폴린 에버뉴 520
마카쥬스키 티모티 디.
미국 캘리포니아 94553 마티네즈 노르웁 코트 2514
맥브라이드 크리스토퍼
미국 캘리포니아 94602 오클랜드 베를린 웨이 3107
맥크래아 윌리엄 알.
미국 캘리포니아 94705 버클리 아미토 드라이브 1040
엔지 시몬
미국 캘리포니아 94597 월넛 크리크 펄리코 코트 543
엔아이 지-지에
미국 캘리포니아 94555 프레몬트 윈슬로우 테라스 34497
펙치 사비나
미국 캘리포니아 94611 오크랜드 메리우드 드라이브 5834
파이스터 케이트
미국 캘리포니아 94583 샌 라몬 프로몬토리 테라스 221
라무르티 사비트리
미국 캘리포니아 94597 월넛 크리크 매기 레인 1151
렌하우에 폴 에이.
미국 캘리포니아 94506 덴빌 스탯손 드라이브 262
샤퍼 신티아 엠.
미국 캘리포니아 94803 엘 고브란트 엘 그랜드 플레이스 4868

실버 조엘 비.
미국 캘리포니아 03301 콘코드 아파트먼트 1 에섹스 스트리트 14
와그만 알란
미국 캘리포니아 94002 벨몬트 리지우드 코트 2
위스만 마리온
미국 캘리포니아 94005 브리스반 스왈로테일 코트 512
웨이만 켈리
미국 캘리포니아 94901 샌 라파엘 박스 244 루트 1

(74) 대리인

정진상
박종혁

심사청구 : 없음

(54) 벤지미다졸 퀴놀린 및 그들의 사용

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 다양한 환자와 세포 피험자를 치료하기 위한 방법에 속한다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 피험자의 신규 조성물 및 혈관형성 억제, 암 치료, 당뇨병 치료, 자극 인슐린 의존 프로세스, 알츠하이머 병의 치료, 양극 장애를 치료, 중추 신경 장애 치료, 면역 반응을 연장, 중심체의 분열을 감소, DNA 치료를 차단, 세포 주기 정지의 조절, 및 세틴/트레오닌 키나아제 및 티로신 키나아제와 같은 효소를 억제하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 따라서 종양학, 당뇨병, 면역학, 및 의학 화학 분야에서 응용을 가진다.

배경기술

모세혈관은 폐기 생성물을 제거하는 것은 물론이고 인체의 거의 모든 조직에 도달하고 산소와 영양분을 공급한다. 전형적인 조건하에서, 모세혈관을 라이닝하는 내피 세포는 분할하지 않으므로, 성인 사람에서 수나 크기는 증가하지 않는다. 그러나, 조직이 손상될 때, 또는 월경 주기의 특정 부분 동안과 같은 특정 정상 조건하에서, 모세혈관은 신속히 증식하기 시작한다. 미리 존재하는 혈관으로부터 새로운 모세혈관을 형성하는 이러한 과정은 혈관형성 또는 혈관신생으로 알려져있다. Folkman, J. Scientific American 275,150-154 (1996) 참조. 상처 치료 중에 혈관형성은 어른의 수명 동안에 병리생리학적 혈관신생의 예이다. 상처 치료 동안에, 추가적인 모세혈관은 산소와 영양분의 공급을 제공하고, 과립 조직을 촉진하고, 노폐물 제거를 돕는다. 치료 과정의 종료 후에, 모세혈관은 보통 퇴화한다. Lymboussaki, A. "태아, 성인, 및 종양에서의 혈관 내피 성장 인자 및 그들의 리셉터" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

혈관형성은 또한 암 세포의 성장에 있어서 중요한 역할을 한다. 일단 암 세포의 보급자리가 특정 크기 대략 1 내지 2 mm 직경에 도달하면, 암세포에 충분한 산소와 영양분을 공급하기에 확산이 충분하지 않을 때 종양이 더 크게 자라기 위해서 암 세포는 혈액 공급을 발전시켜야 한다는 것이 알려져있다. 따라서, 혈관형성의 억제는 암 세포의 성장을 정지시키도록 예상된다.

리셉터 티로신 키나아제(RTKs)는 발달상의 세포 성장 및 분화를 조절하는 막 폴리펩티드이다. Mustonen, T. et al., J. Cell Biology 129, 895-898 (1995); van der Geer, P. et al. Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337 (1994). 성장 인자 또는 시토키인으로 알려진 폴리펩티드 리간드는 RTKs를 활성화하는 것으로 알려져있다. RTK를 신호화하는 것은 리간드 결합을 수반하고 리셉터의 외부 도메인에서의 배좌의 이동은 그것의 2량체화를 초래한다. Lymboussaki, A. "태아, 성인, 및 종양에서 혈관 내피 성장 인자 및 그들의 리셉터" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. et al., Cell 61,203-212 (1990). 리간드의 RTK에 대한 결합은 특정 티로신 잔기에서 리셉터 트랜스-포스포릴화 및 세포질 기질의 포스포릴화에 대한 촉매 도메인의 이어지는 활성화를 초래한다.

RTK의 두개의 서브패밀리는 맥관 내피에 특이적이다. 이들은 맥관 내피 성장 인자(VEGF) 및 Tie 리셉터 서브패밀리를 포함한다. 클래스 V RTK는 VEGFR1 (FLT-1), VEGFR2 (KDR (사람), Flk-1 (마우스)), 및 VEGFR3 (FLT-4)를 포함한다. Shibuya, M. et al., 종양유전자 5,519-525 (1990); Terman, B. et al., 종양유전자 6,1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al., 암 Res. 52,746-748 (1992).

VEGF 서브패밀리의 구성원은 맥관 투과성과 내피 세포 증식을 유발하는 것으로 기술되었고 더 나아가 혈관형성 및 맥관형성의 주요 유발인자로서 확인되었다. VEGF는 FLT-1 및 Flk-1를 포함하는 RTK에 특히 결합하는 것으로 알려져있다. VEGF는 내피 세포의 이동과 증식을 자극하고 시험관내와 생체내 둘다에서 혈관형성을 유발한다. Connolly, D. et al., J. Biol. Chem. 264,20017-20024 (1989); Connolly, D. et al., J. Clin. Invest. 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. et al., Endocrinol. Rew. 18,4-25 (1997); Leung, D. et al., Science 246,1306-1309 (1989); Plouet, J. et al., EMBO J 8,3801-3806 (1989).

혈관형성은 암의 성장에 결정적이고 VEGF 및 VEGF-RTK에 의해 제어되는 것으로 알려져있기 때문에, 혈관형성을 저해하거나 저지하고 VEGF-RTK를 억제하는 화합물을 개발하려는 실질적인 노력이 착수되었다.

혈소판 유도된 성장 인자 리셉터 키나아제(PDGRF)는 또다른 타입의 RTK이다. PDGF 발현은 아교모세포종에서 전립샘 악성종양에 이르는 많은 다른 고형체 종양에서 나타났다. 이들 다양한 종양 타입에서, PDGF 신호의 생물학적 역할은 암 세포 성장의 오토크린 자극으로부터 인접하는 버팀질과 혈관형성을 수반하는 보다 활발한 파라크린 상호작용에 이르기까지 변할 수 있다. 따라서, 작은 분자로 PDGRF 키나아제 활성을 억제하는 것은 종양 성장 및 혈관형성을 방해할 수 있다.

Tie-2 는 막 RTK이다. 그것의 리간드에 결합할때, Tie-2는 활성화되고 그것의 하류 신호 단백질을 포스포릴화한다. Tie-2 키나아제 활성은 그후 암에서 혈관의 안정화를 초래하는 세포 반응의 경로를 유발할 수 있다. 따라서, Tie-2의 키나아제 활성을 차단하는 것은, VEGF 및 FGFR1 리셉터 키나아제와 같은 다른 혈관형성 키나아제의 활성의 차단과의 공동 작용으로, 암 세포에 혈액 공급을 차단하고 질병을 치료하는데 있어서 효과적일 수 있다.

FLT-3은 대부분의 환자에서 급성골수 백혈병(AML)에서 발현된 PDGF 리셉터 패밀리에 속하는 리셉터 티로신 키나아제이고 야생형대로 존재할 수 있고 또는 구조적으로 활성인 키나아제 기능을 초래하는 활성화 돌연변이를 가진다. 외부 일열 반복 (ITD) 돌연변이는 약 25%의 AML 환자에서 발현되고 AML 환자에서 좋지않은 예측과 연관되었다. Levis, M et al 혈액 99, 11; 2002.

c-Kit는 PDGF 리셉터 패밀리에 속하는 또다른 리셉터 티로신 키나아제이고 보통 조혈모세포, 비만 세포 및 생식 세포에서 발현된다. C-kit 발현은 비만 세포 백혈병, 생식 세포 종양, 소세포 폐암종, 위장관 버팀질 종양, 급성 골수 백혈병 (AML), 신경모세포종, 흑색종, 난소암종, 유방암종을 포함하는 많은 암에서 연루되었다. Heinrich, M. C. et al ; J. Clin. Onc. 20,6 1692-1703,2002 (review article) ; Smolich, B. D. et al 혈액, 97,5 ; 1413-1421.

c-ABL은 본래 Abelson 쥐과 백혈병 바이러스의 게놈으로부터의 종양유전자 생성물로서 확인된 티로신 키나아제이다. 만성 골수 백혈병(CML)의 약 90%, 급성 림프모구 백혈병(ALL)의 20-30%와 약 1 %의 급성 골수모구 백혈병 (AML)은 염색체 9 와 22 사이에 상호 전위를 가진다. 전위는 '필라델피아' 염색체를 초래하고 키메라 BCR/ABL 전사의 발현의 이유이다.

FGFR3은 다양한 암과 관련된 티로신 키나아제이다. 섬유모세포 성장 인자 리셉터 3 (FGFR3)는 클래스 IV 리셉터 티로신 키나아제이다. FGFR3는 약 15%의 다중 골수종 환자에서의 t(4,14) 전위로 인해 탈규제된다. 이 전위는 예를 들어 뼈 미세 환경에서 FGF1에 반응할 수 있는 작용 FGFR3의 발현을 초래한다. 어떤 경우에는, FGFR3 리간드를 독립적으로 만드는 활성화 돌연변이가 확인되었다. 이들 활성화 FGFR3 돌연변이는 Ras-형 종양 진행을 초래하는 것으로 밝혀졌고 유사한 신호전달 경로가 이용된다는 증거가 존재한다 (Chesi et al Blood 2001 97 729- 736.).

글리코겐 신타아제 키나아제 3 (GSK-3)는 두가지 동형, α 와 β 이 확인된 세린/트레오닌 키나아제이다. Woodgett, *Trends Biochem.Sci.*,16: 177-81 (1991). GSK-3 동형 모두는 휴지기 세포에서 구조적으로 활성화이다. GSK-3는 본래 직접적인 포스포릴화에 의해 글리코겐 신타아제를 억제하는 키나아제로서 확인되었다. 인슐린 활성화시에, GSK-3는 비 활성화되고, 그로인해 글리코겐 신타아제의 활성화와 가능하게는 글루코스 수송과 같은 다른 인슐린-의존 사건을 허용한다. 이어서, GSK-3 활동은 또한 인슐린과 같이, 리셉터 티로신 키나아제 (RTKs)를 통해 신호하는 다른 성장 인자에 의해 비활성화되는 것으로 나타났다. 그러한 신호전달 분자의 예는 IGF-1 및 EGF를 포함한다. Saito et al., *Biochem. J.* , 303: 27-31 (1994); Welsh et al., *Biochem. J.* 294: 625-29 (1993); and Cross et al., *Biochem. J.* , 303: 21-26 (1994).

GSK-3 활동을 억제하는 약제는 GSK-3 활동에 의해 매개되는 장애의 치료에 유용하다. 게다가, GSK-3의 억제는 성장 인자 신호 경로의 활성화를 흉내내고 결과적으로 GSK-3 저해제는 그러한 경로가 불충분하게 활성인 질병의 치료에 유용하다. GSK-3 저해제로 치료될 수 있는 질병의 예는 아래에 기술된다.

당뇨병은 만성적으로 상승된 수준의 혈액 글루코스 (고혈당증)의 존재에 의해 정의되는 심각한 대사 질환이다. 이러한 상태의 고혈당증은 펩티드 호르몬, 인슐린의 활동의 상대적인 또는 절대적인 결핍의 결과이다. 인슐린은 체장의 세포에 의해 제조되고 분비된다. 인슐린은 글루코스 이용, 단백질 합성, 및 탄수화물 에너지의 글리코겐으로서의 형성 및 저장을 촉진하는 것으로 보고된다. 글루코스는 글리코겐, 중합된 글루코스의 형태로서 몸에 저장되고, 이것은 대사 요구조건을 충족시키기 위해서 다시 글루코스로 변환될 수 있다. 정상 상태 하에서, 인슐린은 글루코스 자극후에, 기초율과 강화율 모두에서 분비되어, 모두 글루코스를 글리코겐으로 변환시킴으로써 대사 항상성을 유지한다.

용어 당뇨병은 몇가지 다른 고혈당 상태를 포함한다. 이들 상태는 제 1형 (인슐린-의존성 당뇨병 또는 IDDM) 및 제 2형 (비-인슐린 의존성 당뇨병 또는 NIDDM) 당뇨병을 포함한다. 제 1형 당뇨병을 갖는 개인에서 존재하는 고혈당증은 혈액 글루코스 수준을 생리적인 범위내에서 유지하기에 불충분한, 부족하고, 감소된, 또는 비생존 수준의 인슐린과 관련된다. 관습적으로, 제 1형 당뇨병은 대치 용량의 인슐린을 일반적으로 비경구적 경로에 의해 투여함으로써, 치료된다. GSK-3 억제제가 인슐린-의존성 프로세스를 자극하기 때문에, 그것은 제 1형 당뇨병의 치료에 유용하다.

제 2형 당뇨병은 점점 더 퍼지고 있는 노화의 질환이다. 그것은 처음에는 감소된 인슐린에 대한 감수성과 순환하는 인슐린 농도에서의 보충의 상승이 특징이고, 후자는 정상적인 혈액 글루코스 수준을 유지하는데 필요하다. 증가된 인슐린 수준은 체장 베타 세포로부터의 증가된 분비에 의해 유발되고, 결과의 고인슐린혈증은 당뇨병의 심장혈관 합병증과 연관된다. 인슐린 저항이 악화될수록, 체장 베타 세포에 대한 요구는 체장이 더이상 적절한 수준의 인슐린을 제공하지 않을 때까지 꾸준히 증가하여, 상승된 수준의 혈중 글루코스를 초래한다. 결국, 명백한 고혈당증과 고지질혈증이 일어나고, 심장혈관 질환, 신장 손상 및 실명을 포함하는, 당뇨병과 관련된 파괴적인 장기간 합병증을 초래한다. 제 2형 당뇨병을 초래하는 정확한 메카니즘(들)은 알려져있지 않지만, 부적당한 인슐린 반응에 더하여, 골격근으로의 손상된 글루코스 수송 및 증가된 간 글루코스 제조를 초래한다. 식이 변화는 종종 효과가 없고, 따라서 환자의 다수는 결국 질환의 합병증의 진행을 예방하고/또는 천천히 하기 위한 노력으로 제약 개입을 필요로 한다. 많은 환자는 술폰닐유레아를 포함하여, 이용가능한 하나 이상의 경구 항-당뇨제로 치료되어, 인슐린 분비를 증가시킬 수 있다. 술폰닐유레아 약물의 예는 메트포르민 간 글루코스 제조의 억제를 위해, 및 트로글리타존, 인슐린- 민감성 약물처치를 포함한다. 이들 작용제의 이용에도 불구하고, 30-40%의 당

노병은 이들 약물처치를 사용하여 적절하게 제어되지 않고 피하 인슐린 주사를 필요로 한다. 추가적으로, 이들 치료법의 각각은 부작용과 관련되었다. 예를 들어, 숄포닐유레아는 저혈당증을 초래할 수 있고 트로글리타존은 심각한 간독성을 초래할 수 있다. 현재, 전당뇨병과 당뇨병 환자의 치료를 위한 새롭고 개선된 약물에 대한 필요성이 존재한다.

위에서 기술된 바와 같이, GSK-3 억제제는 인슐린-의존 프로세스를 자극하고 결과적으로 제 2형 당뇨병의 치료에 유용하다. 리튬 염을 사용하여 얻어진 최근의 데이터는 이러한 견해에 대한 증거를 제공한다. 리튬 이온은 최근에 GSK-3 활동을 억제하는 것으로 보고되었다. Klein et al., PNAS 93: 8455-9 (1996). 1924년 이후로, 리튬은 혈장 글루코스 수준을 감소시키고, 글리코겐 섭취를 증가시키고, 인슐린을 강력하게 하고, 글루코스 신타아제 활동을 상승-조절하고 피부, 근육 및 지방 세포에서 글리코겐 합성을 자극하는 능력을 포함하는, 항당뇨병 효과를 가지는 것으로 보고되었다. 그러나, 리튬은 가능하게는 GSK-3이 아닌 분자 표적에 대한 그것의 기록된 효과 때문에, GSK-3 활동의 억제에서 널리 사용이 허용되지 않았다. 퓨린 유사체 5-요오도티베르딘, 또한 GSK-3 저해제는, 마찬가지로 래트 간 세포에서 글루카곤 및 바소프레신에 의해 글리코겐 합성을 자극하고 글리코겐 신타아제의 비활성화를 상쇄시킨다. Fluckiger-isler et al., Biochem J. 292: 85-91 (1993); and Massillon et al., Biochem J. 299: 123-8 (1994). 그러나, 이 화합물은 또한 다른 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제를 억제하는 것으로 나타났다. Massillon et al., Biochem J. 299: 123-8 (1994).

당뇨병을 갖는 환자의 관리에서 주요 목표 중의 하나는 가능한 정상에 가까운 혈액 글루코스 수준을 달성하는 것이다. 일반적으로, 정상적인 식후 혈액 글루코스 수준을 얻는 것은 공복 고혈당증을 정상화하는 것보다 더 어렵다. 게다가, 어떤 의학 연구는 식후 고혈당증 (PPHG) 또는 고인슐린혈증이 당뇨병의 거대혈관 합병증의 발전에 대해 독립적인 위험 인자라는 것을 암시한다. 최근에, PPHG를 표적으로 하는 의학 프로파일과 다른 몇가지 약물이 개발되었다. 이들은 인슐린 리스프로, 아밀린 유사체, 알파-글루코시다아제 저해제 및 메글리티나이드 유사체를 포함한다. 인슐린 리스프로는 정규적인 사람 인슐린과 비교할때 보다 빠른 작용의 개시와 더 짧은 지속기간을 가진다. 임상적인 실험에서, 인슐린 리스프로의 사용은 개선된 제어의 PPHG 및 저혈당 삽화의 감소된 발생과 연관되었다. 레파글리나이드, 메글리티나이드 유사체는 식사전에 주어질때, 내인성 인슐린 분비를 자극하고 식후 고혈당 운동을 저하시키는 단기-작용하는 인슐리노트로픽제 (insulinotropic agent)이다. 인슐린 리스프로와 레파글리나이드 모두는 식후 고인슐린혈증과 연관이 있다. 대조적으로, 아밀린 유사체는 위의 배출과 위의 흡수 표면에 영양분의 전달을 늦춤으로써 PPHG를 감소시킨다. 아카르보스, 미글리톨 및 보글리보스와 같은 알파-글루코시다아제 저해제는 또한 주로 탄수화물-소화 효소와 충돌하고 글루코스 흡수를 지연시킴으로써 PPHG를 감소시킨다. Yamasaki et al., *Tohoku J Exp Med* 1997; 183 (3): 173-83. 본 발명의 GSK 저해제는 또한 단독으로 또는 위에서 설명한 작용제와 조합하여, 공복 고혈당증의 치료는 물론이고 식후 고혈당증의 치료에서 유용하다.

GSK-3는 또한 알츠하이머의 질환(AD)과 관련되는 생물학적 경로에 수반된다. AD의 특징적인 병리학적 특징은 비정상적으로 가공된 형태의 아밀로이드 전구물질 단백질(APP), 소위 β -아밀로이드 펩티드(P-AP)의 세포의 플라크이고, 대부분 과다포스포릴화 타우 단백질로 구성되는 쌍을 이룬 나선형 필라멘트(PHF)를 함유하는 세포내 신경섬유 매듭의 발전이다. GSK-3은 시험관내에서 PHF 타우가 특징인 비정상적인 부위에서 타우 단백질을 포스포릴화하는 것으로 밝혀진 많은 키나아제 중의 하나이고, 살아있는 세포와 동물에서 이것을 하는 것으로 또한 증명된 유일한 키나아제이다. Lovestone et al., *Current Biology* 4:1077-86 (1994); 및 Brownlees et al., *Neuroreport* 8:3251-3255 (1997). 더 나아가, GSK-3 키나아제 저해제, LiCl은, 세포에서 타우 과다포스포릴화를 차단한다. Stambolic et al., *Current Biology* 6:1664-8 (1996). 따라서 GSK-3 활동은 신경섬유 매듭의 생성에 기여하고 따라서 질환 진행에 기여한다. 최근에 GSK-3 β 는 AD 발병기전, 프레세닐린 1 (PS1)에서 또다른 키 단백질과 관련되는 것으로 나타났다. Takashima et al., PNAS 95:9637-9641 (1998). PS1 유전자에서의 돌연변이는 β -AP의 증가된 제조를 초래하지만, 저자들은 또한 돌연변이체 PS1 단백질이 보다 단단하게 GSK-3에 결합하고 PS1의 동일한 영역에 결합되는 타우의 포스포릴화를 강력하게 한다는 것을 증명한다.

또한 또다른 GSK-3 기질, β -카테닌은, PS1에 결합된다는 것이 나타났다. Zhong et al., *Nature* 395: 698-702 (1998). 세포질 β -카테닌은 GSK-3에 의해 포스포릴화할때 분해를 목표로 하고 감소된 β -카테닌 활동은 β -AP 유발된 뉴런 세포 자멸사에 대한 뉴런 세포의 증가된 민감도와 관련된다. 따라서, 돌연변이체 PS1와 GSK-3 β 의 증가된 연합은 PS1-돌연변이체 AD 환자의 뇌에서 발견된, 감소된 수준의 β -카테닌과 뉴런 세포사에서의 질환 관련된 증가의 이유가 될 수 있다. 이들 관찰과 일치하여, GSK-3 안티센스이지만 센스가 아닌 주입은, 시험관에서 뉴런에서 β -AP의 병리학적 효과를 차단하고, 그로써 세포죽음의 개시가 24 시간 지연되고 1시간제에서 세포 생존이 12에서 35%로의 증가를 초래한다는 것을 보여 주었다. Takashima et al., PNAS 90:7789-93.(1993). 이러한 나중의 연구에서, 세포 죽음에 대한 영향은 세포내 GSK-3 활동의 배가에 의해, 우선하고 (3-6 시간의 β -AP 투여 내에서) GSK-3의 그것의 기질에의 근접을 증가시키는 유전학적인 메커니즘에 더하여, β -AP는 실제적으로 GSK-3 활동을 증가시킬 수 있다는 것을 암시한다. AD에서의 GSK-3에 대한 역할을 위한 더 나아가는 증거는 GSK-3의 단백질 발현 수준(그러나, 이 경우에는 특이적 활동이 아니다)은 AD 대 정상적인 뇌 조직의 포스트시냅소솜 상층액에서 50% 만큼 증가된다는 관찰에 의해 제공된다. Pei et al., *J. Neuropathol Exp.*, 56: 70-78 (1997). 따라서, GSK-3의 특이적 저해제는 알츠하이머의 질환의 진행을 늦추어야 한다.

위에서 기술된 리튬의 영향에 더하여, 양극 장애 (조울증 증후군)를 치료하기 위한 리튬의 사용의 긴 역사가 있다. 리튬에 대한 이러한 임상적인 반응은 양극 장애의 병인에서 GSK-3 활동의 발전을 반영할 수 있고, 이 경우에 GSK-3 저해제는 그 지시에 관련될 수 있었다. 이 개념의 지지에 있어서 최근에 발프로에이트, 양극 장애의 치료에 주로 사용된 또다른 약물은 또한 GSK-3 저해제라는 것이 나타났다. Chen et al., *J. Neurochemistry*, 72: 1327-1330 (1999). 리튬 및 다른 GSK-3 저해제가 양극 장애를 치료하기 위해 작용할 수 있는 하나의 메커니즘은 신경전달물질, 글루타메이트에 의해 유발된 이상하게 높은 수준의 여기에 놓인 뉴런의 생존을 증가시킨다. Nonaka et al., PNAS 95: 2642-2647 (1998).

글루타메이트-유발된 뉴런 흥분독성은 또한 대뇌 허혈, 외상 뇌손상 및 박테리아 감염에서와 같은, 급성 손상과 관련된 신경변성의 주된 원인으로 믿어진다. 더 나아가 과도한 글루타메이트 신호는 알츠하이머병, 허팅돈병(Huntingdon), 파킨슨씨병, AIDS 관련된 치매, 근육위축기축경화증 (ALS) 및 다중경화증 (MS)과 같은 질환에서 보이는 만성 뉴런 손상에서의 인자라는 것이 믿어진다. Thomas, *J. Am. Geriatr. Soc.* 43: 1279-89 (1995). 따라서, GSK-3 저해제는 이들 및 다른 신경변성 장애에서 유용한 치료를 제공해야 한다.

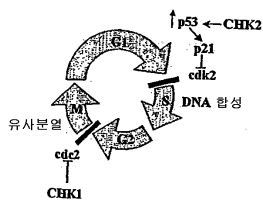
GSK-3는 전사 인자 NF-AT를 포스포릴화하고 칼시뉴린의 효과와 반대로, 핵으로부터 그것의 수출을 촉진한다. Beals et al., *Science* 275: 1930-33 (1997). 따라서, GSK-3는 일찍이 NF-AT를 통해 면역 반응 유전자 활성화를 차단하고,

GSK-3 저해제는 면역 반응의 활성화를 허용하거나 연장하려는 경향이 있을 수 있다. 따라서, GSK-3 저해제는 특정 시토카인의 면역자극기 영향을 연장하고 강력하게 하는 것으로 믿어지고, 그러한 영향은 중앙 면역요법 또는 일반적으로 실제로 면역요법을 위해 그러한 시토카인의 잠재력을 강화시킬 수 있다.

리튬은 다른 생물학적 효과를 가진다. 그것은 시험관내와 생체내 모두에서 조혈의 유력한 자극기이다. Hammond et al., 혈액 55: 26-28 (1980). 개에서, 리튬 카보네이트는 재발하는 호중성백혈구감소증을 제거하고 다른 혈액 세포 수를 정상화하였다. Doukas et al. Exp. Hematol. 14: 215-221 (1986). 만일 리튬의 이러한 효과가 GSK-3의 억제를 통해 매개된다면, GSK-3 저해제는 훨씬 더 넓은 응용을 가질 수 있다. GSK-3의 저해제는 많은 질환에서 유용하기 때문에, GSK-3의 새로운 저해제의 확인은 매우 바람직할 수 있다.

NEK-2는 곰팡이 *Aspergillus nidulans*로부터, NimA 키나아제에 구조적으로 관련되는 포유동물 세린 트레오닌 키나아제이다. NimA에서의 돌연변이는 세포의 G2 상 정지를 초래하고 NimA의 과발현은 포유동물 세포외에서 발현될 때조차도 조숙한 크로마틴 응축을 초래한다. 단백질과 키나아제 수준 모두 세포 주기의 S/G2 상에서 피크이다. NimA는 또한 핵과 축극 물체에 대한 cdk1/사이클린B 복합체의 국소화에 필요한 것으로 보인다. 히스톤 H3는 키나아제에 대한 시험관내 기질로 나타났고, 만일 이것이 또한 생체내에서 그 경우라면, 그것은 염색체 응축에서 키나아제의 역할을 설명할 수 있을 것이다. 6 NimA 키나아제는 포유동물에서 시작되는 것으로 확인되었고, 이들 중에서, NEK-2는 가장 가까이 NimA에 관련되는 것으로 보인다. 그것의 활동은 또한 세포 주기 조절되고, S/G2 상에서 피크이다. NEK-2의 과발현은, 그러나, 크로마틴 응축에 영향을 주지 않지만, 대신에 가능하게는 중심소체/중심소체 부착의 손실로 인해 세포중심체의 명백한 분열을 초래한다. NEK-2는 포스포릴화에 의해 조절되고 단백질 포스파타아제 PP1과 상호작용할 수 있다는 증거가 존재한다. NEK-2는 어디에나 편재하여 발현되고 정소에서 가장 많이 나타난다. 오직 NEK-2 서열을 함유하는 Hyseq 군집 374113는, 림프절 전이 (13.3x)와 1차 종양 (6.5x)에서의 NEK-2의 극적인 과도발현을 나타낸다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 NEK-2의 억제는 세포 증식을 억제하였고 부드러운 우무에서 성장하는 세포의 능력을 감소시켰다. 게다가, 이들 세포에서 시스플라틴의 존재와 부재 모두에서 증가된 세포 죽음이 관찰되었다.

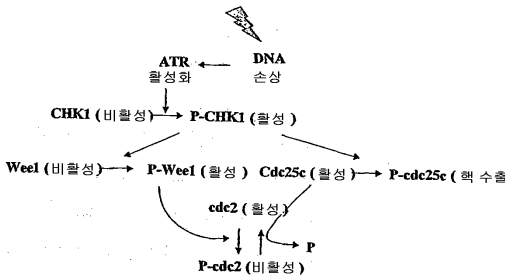
자외선, 이온화 방사, 환경적 작용제 및 세포독성 약물은 세포 DNA 통합에 대한 손상을 초래할 수 있다. DNA 복제 또는 세포 분할 동안에 그러한 손상이 일어날때 그것은 유력하게 파멸적이고 세포의 죽음을 초래할 수 있다. 세포 반응은 두개의 체크포인트(G1/S 또는 G2/M) 중의 하나에서 세포 주기를 정지시키고 DNA 복구를 허용하거나 세포자멸사를 시작한 다.



G1/S 체크포인트는 p53 전사 활성제 단백질에 의해 규제되고 이러한 결정적인 단백질의 부재는 종종 종양형성에서 중요한 단계이고, 따라서 p53를 종양 억제인자로써 한정한다. 실제로, 거의 50%의 모든 암은 돌연변이로 인해 p53 결손이다. T. Soussi, Ann. N. Y. AcadSci., 910,121 (2001). DNA 손상에 대한 반응에서, 체크포인트 키나아제 2 (CHK-2)는 p53를 포스포릴화하고 이는 단백질의 안정화와 p53 수준의 상승을 초래한다. A. Hirao et al., Science, 287,1824 (2000). 따라서, p21Waf1/Cip1와 같은 네거티브 세포 주기 조절인자가 활성화되고 G1/S 체크포인트에서 세포 주기를 정지시킨다. B. Vogelstein et al., Nature, 408,307 (2000).

G2/M 체크포인트는 세린/트레오닌 체크포인트 키나아제 1 (CHK1)에 의해 모니터링된다. DNA 손상에서, 단백질 키나아제 ATR (아탁시아-텔란기엑타시아 돌연변이된-rad53 관련 키나아제)가 활성화된다. H. Zhao et al., Mol. Cell Biol., 21,4129 (2001); Q. Liu et al., Genes Dev., 14,1448 (2000). CHK1의 SATR-의존성 포스포릴화는 Cdc25 및 Wee1의 그것의 포스포릴화와 결국 Cdc2의 비활성화를 촉진한다. 따라서, Cdc25c의 CHK1 포스포릴화는 그것을 세포막으로의 핵 수출을 위해 표적으로 하고 결과적으로 Cdc25c 포스파타아제는 탈포스포릴화에 의해 Cdc2를 활성화하지 못하게 된다. Y. Sanchez et al., Science, 277,1497 (1997); C. Y. Peng et al., Science, 277,1501 (1997); T. A. Chen et al., Nature, 401,616 (1999); and A. Lopez-Girona et al., Nature, 397,172 (1999).

게다가, CHK1는 Cdc2를 포스포릴화하고 비활성화하는 단백질 키나아제 Wee1을 활성화한다. J. Lee et al. Mol Biol. Cell, 12,551 (2001); L. L. Parker et al., Science, 257,1955 (1992)한다. 이들 이중 경로는 따라서 수렴되어 세포 주기 정지를 초래한다. 세포 주기 정지가 유력한 메카니즘이기 때문에 그것에 의해 종양 세포는 세포독성 작용제에 의해 유발된 손상을 극복할 수 있고, 새로운 치료제로 이들 체크포인트의 폐기는 종양의 화학요법에 대한 민감도를 증가시켜야 한다. 50%의 암에서 p53 돌연변이에 의해, 이들 중 하나의 종양 특이적 폐기로 커플링된, 두개의 체크포인트의 존재는 종양-선택적인 작용제를 설계하는데 이용될 수 있다. 따라서, p53 마이너스 종양에서, G2/M 정지의 치료 억제는 DNA 손상 복구에 대한 선택없이 암 세포를 남기고 세포자멸사를 초래한다. 정상적인 세포는 야생형 p53을 가지고 무손상 G1/S 체크포인트를 보유한다. 따라서 이들 세포는 DNA 손상을 수정하고 생존할 기회를 가진다. G2/M 체크포인트를 폐기하는 케모센사타이저(chemosensitizer)의 설계에 대한 한가지 접근은 키 G2/M 조절인자 키나아제, CHK1의 저해제를 확인하는 것이다.



극성의 조절인자인 HDAK으로 또한 알려진 PAR-1은, 두가지 중요한 발달 경로 사이에서 링크를 지시하는, Wnt-β-카테닌 신호의 조절자라는 것이 드러났다. Sun, T-Q. et al. Nature Cell Biology, 3, 628-636 (2001)을 참조하라. 중요한 작용 β-카테닌, 즉 세포 신호에서의 그것의 역할은, 지난 몇년간 밝혀졌다. β-카테닌은 *Drosophila* 분할구역 극성 유전자 아르마딜로의 척추동물 동족체이고, Wingless/Wnt(Wg/Wnt) 신호 경로에서 중요한 요소이다. Wingless는 많은 키 발달 프로세스를 유인하는 *Drosophila*에서의 세포-세포 신호이고, Wnt는 척추동물 동족체이다. 외부로부터 유사분열 신호의 부재하에서 세포 β-카테닌은 샘종 폴립증 콜리 (APC) 유전자 생성물, 세린 트레오닌 글리코젠 신테타아제 키나아제 (GSK-3p) 및 어댑터 단백질 액신 (또는 동족체 컨덕틴)과의 복합체에서 격리되고, 유비퀴틴-프로테아솜 시스템에 의해 유리 β-카테닌의 포스포릴화 및 분해를 가능하게 한다. 복합체에서의 단백질들 사이의 기능과 상호작용은 최근까지 수수께끼의 그 무엇이였다. 복합체의 최근에 인지된 성분인 액신은, 다중단백질 구조에서 스케폴드 단백질로서 작용한다. 액신 조절인자 복합체의 형성은 GSK-3β는 카테닌에 직접 결합되지 않지만 두가지 단백질 모두에 결합하는 액신의 존재를 필요로 하기 때문에, GSK-3β 활동 및 β-카테닌 포스포릴화 및 분해에 대해 결정적이다. 이 복합체 형성은 낮은 수준의 유리 세포질 β-카테닌의 유지를 초래한다. 나머지 카테닌은 캐드헤린에 결합함으로써, 둘다 부착 접합점과 액틴 세포배대서 세포들을 함께 붙잡는다.

분비된 글리코단백질 및 프리즐린(frizzled) 그들의 막 리셉터의 Wg/Wnt 패밀리의 연합에 의해, 유사분열 신호가 Wnt 경로에 의해 전달될때, 그것은 형클어진 (Dsh) 단백질의 활성화를 초래하고, 이것은 세포막에 보충된다. 활성화 Dsh는 단백질 복합체를 하강조절하고, 따라서 그것은 더이상 카테닌을 포스포릴화하지 않을 수 있고, 이것은 그후 저하되지 않는다. 비록 결정적인 단계가 가능하게는 Dsh의 도움과 함께 액신으로부터 GSK-3p의 분열이지만, 얼마나 정확하게 Wnt 신호화가 β-카테닌의 안정화를 초래하는지는 여전히 불명료하게 남아있다. WithGSK-3p는 더이상 액신에 결합되지 않고, 그것은 포스포릴레이트 β-카테닌을 포스포릴화할 수 없고, β-카테닌 수준에서의 증가를 초래한다. 또다른 제안된 모델은 Wnt 신호에서의 GSK-3β 활동의 억제가 액신의 탈포스포릴화를 이끌고, 그결과 β-카테닌에 결합하는 감소된 효능을 초래하는 것이다. 포스포릴화 및 분해 복합체로부터 β-카테닌의 방출은 β-카테닌 안정화 및 신호를 촉진한다. 유리 세포질 β-카테닌에서의 결과의 증가는 핵 안으로 들어간다. 이는 핵으로 전위시키고 직접 전사 인자 Lef 및 Tcf에 결합되는 유리 시스템(cytostolic)β-카테닌의 증가를 초래하고, 유전자 발현의 활성화를 초래한다. 최근에, 이들 전사 인자의 표적 유전자가 확인되었다. 그들은 세포자멸사를 억제하고 세포 증식 및 이동을 촉진하는데 수반되는 것으로 생각되고, *c-myc* 종양유전자 및 세포 주기 조절인자 사이클린 D1중의 하나를 포함한다.

성인 포유동물 세포의 악성 종양으로의 형질전환은 적어도 일부 종양에서는Wg/Wnt 경로의 과장을 반영하는 것으로 믿어진다. PAR-1 유전자는 세포에서 유리 β-카테닌의 제조는 물론이고 Wg/Wnt 활동 수준에 수반된다. Wg/Wnt의 하향 조절은 β-카테닌을 제한하는 것으로 나타났고, 이것은 항-세포자멸사 신호에 수반된다. 여기서 개시된 것들과 같은 PAR-1을 억제할 수 있는 작은 분자 저해제는, 암 세포주에서 효능있는 것으로 나타났다. 스크린 모니터링 PAR-1 (HDAK) 억제제는 세포-기반 분석에서 10μM 아래의 EC50 값을 갖고 Wnt 활동의 효과적인 감소를 묘사한다. 따라서, 세포 세포자멸사의 자극을 통해서 종양 세포주와 종양의 성장을 감소시키기 위해서, Wg/Wnt 신호와 β-카테닌 제조를 저해할 수 있는, PAR-1의 작은 분자 저해제에 대해서 필요성이 남아있다.

다양한 인돌릴 치환된 화합물은 최근에 WO 01/29025, WO 01/62251, 및 WO 01/62252에서 개시되었고, 다양한 벤지미다졸릴 화합물은 최근에 WO 01/28993에서 개시되었다. 이들 화합물은 보고에 따르면 리셉터-형 및 비-리셉터 티로신 키나아제 둘다의 신호 형질도입을 억제하고, 조절하고 및/또는 규제할 수 있다. 개시된 화합물의 일부는 인돌릴 또는 벤지미다졸릴 기에 결합된 퀴놀론 단편을 함유한다.

4-히드록시퀴놀론 및 4-히드록시 퀴롤린 유도체의 합성은 본원에서 충분히 제시된 모든 목적을 위해서 그들 전체가 참고 문헌에 의해 포함되는 많은 참고문헌에 개시된다. 예를 들어, Ukrainets et al.은 3-(벤지미다졸-2-일)-4-히드록시-2-옥소-1, 2-디히드로퀴롤린의 합성을 개시하였다. Ukrainets, I. et al., Tet. Lett. 42,7747-7748 (1995);Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soediniy, 2,239-241 (1992). Ukrainets은 또한 1H-2-옥소-3-(2-벤지미다졸릴)-4-히드록시퀴롤린과 같은 다른 4-히드록시 퀴놀론 및 티오 유사체의 합성, 항경련성 및 안티티로이드 활동을 개시하였다. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soediniy, 1, 105-108 (1993); Ukrainets,I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soediniy, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets,I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33,600-604,(1997).

다양한 퀴롤린 유도체의 합성은 WO 97/48694에서 개시된다. 이들 화합물은 핵 호르몬 리셉터에 결합할 수 있고 골모세포 증식과 뼈성장을 자극하기에 유용한 것으로 개시된다. 화합물은 또한 핵 호르몬 리셉터 패밀리와 연관된 질환의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 개시된다.

퀴놀론의 벤젠 고리가 황 기로 치환되는 다양한 퀴롤린 유도체가 WO 92/18483에 개시된다. 이들 화합물은 제약 조성물에서 유용한 것으로 그리고 약제로서 개시된다.

퀴놀론 및 쿠마린 유도체는 의학 및 제약 조성물에 관련되지 않은 다양한 용도에 사용을 갖는 것으로 개시되었다. 참고문헌은 광중합가능한 조성물에서 사용하기 위해 또는 발광성을 위해 퀴놀론 유도체의 제조를 기술한다: 본원에서 충분히 제시된 모든 목적을 위해 그들 전체가 참고문헌에 의해 포함되는 미국 특허 No. 5,801, 212, Okamoto et al.에게 발행; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; 및 DE 23 63 459.

혈관형성과 혈관 내피 성장 인자 리셉터 티로신 키나아제를 억제하는데 유용한 것으로 기술된 다양한 퀴놀리논 벤지미다졸 화합물은 미국 특허 출원 No. 09/951,265 및 WO 02/22598 (2002년 3월 21일 공개), 미국 특허 출원 No. 09/943,382 및 WO02/18383 (2002년 3월 7일에 공개), 및 미국 특허 출원 No.10/116, 117 출원됨(US 20030028018 A1로서 2003년 2월 6일에 공개됨)에서 개시되고, 그것의 각각은 본원에서 충분히 제시된 모든 목적을 위해 그들 전체가 참고문헌에 의해 포함된다.

본 출원이 우선권을 주장하는 하기 문헌의 각각은 또한 본원에서 충분히 제시된 모든 목적을 위해 여기서 전문이 참고문헌에 의해 포함되었다: U. S. S. N. 60/405,729, 2002년 8월 23일 출원됨; U. S. S. N. 60/426,107 2002년 11월 13일에 출원됨; U. S. S. N. 60/426,226, 2002년 11월 12일에 출원됨; U. S. S. N. 60/426,282, 2002년 11월 13일에 출원됨; U. S. S. N. 60/428,210, 2002년 11월 21일에 출원됨; U. S. S. N. 60/460,327, 2003년 4월 3일에 출원됨 U. S. S. N.60/460,328, 2003년 4월 3일에 출원됨; U. S. S. N. 60/460,493, 2003년 4월 3일에 출원됨; U. S. S. N. 60/478,916, 2003년 6월 16일에 출원됨; 및 U. S. S. N. 60/484, 048, 2003년 7월 1일에 출원됨.

모세관의 증식을 억제, 종양의 성장을 억제, 암 치료, 당뇨병 치료, 인슐린-의존성 프로세스 자극, 알츠하이머병 치료, 중추신경계 장애 치료, 면역 반응 연장, 세포중심체의 분열의 감소, DNA 복구 차단, 세포 주기 정지 조절, 및/또는 FLT-1 (VEGFR1), VEGFR2 (KDR,Flk-1), VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, CHK2, CK1ε, Raf, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFRα, 및 PDGFRβ와 같은 효소를 억제하는 화합물 및 그러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 약제에 대해서 계속되는 필요성이 존재한다. 또한 그러한 화합물, 제약 조성물, 및 약제를 그들을 필요로 하는 피험자 또는 환자에게 투여하기 위한 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

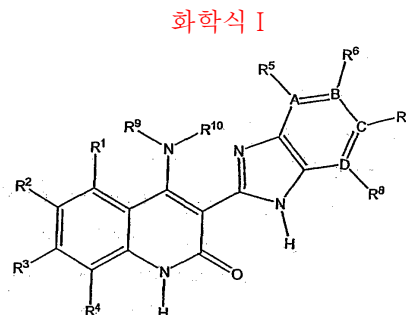
발명의 개요

본 발명은 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제를 억제하는 방법 및 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제에 의해 매개된, 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 글리코겐 신타아제 키나아제 3 (GSK-3), 사이클린 의존 키나아제 2 (Cdk2), cyclin 의존 키나아제 4 (Cdk4), MEK1, NEK-2, CHK2, CK1ε, Raf, 체크포인트 키나아제 1(CHK1), 리보솜 S6 키나아제 2 (Rsk2), 및 PAR-1를 포함하는, 세린/트레오닌 키나아제를 저해하는 방법, 세포 분할 주기 2 키나아제 (Cdc2 키나아제), SRC, FGR, YES (Fyn), 림프구-특이적 단백질 티로신 키나아제 (Lck), c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, FLT-3 및 Ig 및 EGF 상동성 도메인(Tie-2)을 갖는 티로신 키나아제와 관련된 FYN 종양유전자 키나아제를 포함하는, 티로신 키나아제를 저해하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1ε, Raf, CHK1, Rsk2, and PAR-1을 포함하는, 세린/트레오닌 키나아제에 의해 매개된, 생물학적 조건을 처리하는 방법과, Cdc2 키나아제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, 및 Tie-2를 포함하는, 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 마지막으로, 본 발명은 상기 방법에서 사용되는 화합물을 포함하는 화합물과 제약 조성물을 제공한다.

세린/트레오닌 키나아제 억제

한가지 양태에서, 본 발명은 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활동에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 제약적으로 허용되는 화합물의 염, 제약적으로 허용되는 호변이성체의 염, 또는 그들의 혼합물을 피험자에 투여하는 것을 포함한다. 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제는 투여 후에 피험자에서 억제된다.

화학식 I은 하기 식을 가진다:



상기식에서: A, B, C, 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소로부터 선택되고;

R⁴는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고;

R⁵와 R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 알케닐기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환되지 않은 알키닐 기, 치환 및 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁵는 만일 A가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 R⁸은 D가 질소이면 부재일 수 있고;

R⁶과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶은 B가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 C가 질소이면 R⁷이 부재일 수 있고;

R⁹는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아릴알킬기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 각각이 5,6, 또는 7 고리 구성원을 가지는 하나 이상의 고리를 형성하고;

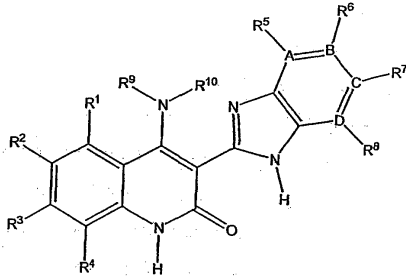
R¹⁰은 -H이거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 각각이 5,6, 또는 7 고리 구성원을 가지는 하나 이상의 고리를 형성한다.

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 약학적으로 허용되는 호변이성체의 염, 또는 그들의 혼합물을 사용하는 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 글리코겐 신타아제 키나아제 3, 사이클린 의존 키나아제 2, 사이클린 의존 키나아제 4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1ε, Raf, 체크포인트 키나아제 1, 리보솜 S6 키나아제 2, 또는 PAR-1로부터 선택된다.

티로신 키나아제 억제

또다른 양태에서, 본 발명은 피험자에서 티로신 키나아제의 억제 방법 및/또는 피험자에서 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 티로신 키나아제는 Cdc2 키나아제, Fyn, Lck, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, FLT-3, 또는 Tie-2이다. 일부 구체예에서, 티로신 키나아제는 Cdc2 키나아제, Fyn, Lck, 또는 Tie-2이고 일부 다른 구체예에서, 티로신 키나아제는 c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3이다. 방법은 피험자에게 화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 투여하는 것을 포함한다. 티로신 키나아제를 저해하는 방법에 있어서, 티로신 키나아제는 투여후에 피험자에서 저해된다. 화학식 I는 하기 식을 가진다:

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S-(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S-(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S-(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R² 와 R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및

미치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴알킬)₂ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -알킬 기, $C(=O)-O$ -아릴 기, $C(=O)-O$ -아랄킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 $-H$ 또는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기로부터 선택되고;

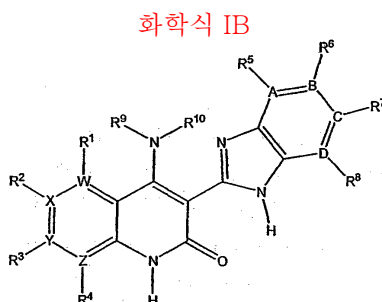
R^5 와 R^8 는 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^5 는 만일 A가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 R^8 은 만일 D가 질소이면 부재일 수 있고;

R^6 과 R^7 은 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-S$ -헤테로시클릴 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)$ (알킬) 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N$ (알킬)₂ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -헤테로시클릴알킬, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴알킬)₂ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 만일 B가 질소이면 부재하고; 또는 R^7 은 만일 C가 질소이면 부재하고;

R^9 는 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시, $-NH_2$, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬로부터 선택되고;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

본 발명은 화학식 IB의 화합물을 사용하여 세린/트레오닌 키나아제의 억제하고 그러한 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 더욱 제공한다. 그러한 구체예에서, 본 발명은 피험자에서 GSK-3를 억제하고 GSK-3에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 피험자에서 GSK-3과 같은 세린/트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제를 억제하는데 사용하기 위한 및/또는 GSK-3과 같은 세린/트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하는데 있어서 화학식 IB의 화합물의 사용을 제공한다. 한가지 양태에서, 세린/트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제를 억제하거나 세린/트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법은 피험자에게 화학식 IB의 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 허용되는 호변이성체의 염, 또는 그들의 혼합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서는, GSK-3과 같은 세린/트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제와 같은 키나아제는 투여후에 피험자에서 억제된다. 화학식 IB는 하기 식을 갖는다:



상기식에서:

A, B, C 및 D 는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

W, X, Y 및 Z는 탄소와 질소로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 W, X, Y 및 Z 중 적어도 하나는 질소이고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환된 또는 치환되지 않은 알콕시 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R¹은 만일 W가 질소라면 부재일 수 있고;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알케닐 기, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 알콕시 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐 기, -SH, 치환된 또는 치환되지 않은 -S-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(H)알킬 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기로부터 선택되고; 또는 X와 Y가 둘다 탄소일때는 R²와 R³이 함께 결합하여 고리식 기를 형성할 수 있고; 또는 R²는 X가 질소이면 부재일 수 있고;

R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 또는 미치환 알콕시 기, -CO₂H, -CN, 치환 또는 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -N(H)(시클로알킬)기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 아릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐 기, -NO₂, -SH, 치환된 또는 치환되지 않은 -S-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 또는 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기로부터 선택되고; 또는 R²와 R³은 X와 Y가 둘다 탄소일때 함께 결합하여 고리식 기를 형성할 수 있고; 또는 R³은 만일 Y가 질소일 때 존재할 수 있고;

R⁴은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환된 또는 치환되지 않은 알콕시 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-O-알킬 기, NH₂, 치환 또는 미치환 -NH(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되고; 또는 R⁴는 만일 Z가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 또는 미치환 헤테로시클릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 미치환 알콕시 기, 치환 또는 미치환 -S-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되고; 또는 R⁵는 만일 A가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁶는 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 알콕시 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환된 또는 치환되지 않은 -S-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기로부터 선택되거나; 또는 R⁶는 B가 질소이면 부재일 수 있고;

R⁷은 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 미치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 미치환 알콕시 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 미치환 -S-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(O)₂-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -S(O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)₂ 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기로부터 선택되고; 또는 R⁷는 만일 C가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환된 또는 치환되지 않은 알콕시 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)₂-알킬 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환된 또는 치환되지 않은 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 미치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁸은 만일 D가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁹는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 기, 치환된 또는 치환되지 않은 알콕시 기, -NH₂, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬 기, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환된 또는 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기로부터 선택되거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합되어 5,6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성할 수 있고; 또는

R¹⁰은 -H이거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 5,6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성할 수 있다.

본 발명은 더 나아가 세린/트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제의 어떤 것을 억제하기 위한 또는 그러한 키나아제에 의해 매개된 어떠한 생물학적 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약제의 제조 및 제작에 있어서 화학식 I 및 IB의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용가능한 화합물의 염, 약학적으로 허용가능한 호변이성체의 염, 및 그들의 혼합물의 사용을 제공한다. 일부 구체예에서, 화합물은 유리병, 앰플, 또는 다른 약학적 조성물 저장 장치와 같은 용기에서 약제를

제조하는데 사용될 수 있고 그러한 저장 장치는 키나아제를 억제하기 위한 지시사항 또는 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 가지는 피험자를 치료하기 위한 지시사항과 같은 응용을 위한 지시사항을 포함할 수 있는 라벨을 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 여기서 기술된 키나아제를 억제하는데 사용될 수 있는 또는 그러한 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 화학식 I 및 IB의 신규한 화합물을 제공한다.

본 발명의 더 나아간 목적들, 특징들 및 잇점들은 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 KM12L4a 결장 종양 모델 *nu/nu* 마우스에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 2는 생체내 매트릭스 혈관형성 모델에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 혈관형성의 억제의 그래프이다.

도 3은 SCID 마우스에서 PC3 사람 전립선 종양 모델에서 간헐적으로 투여된 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 4는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 5는 *nu/nu* 마우스에서 KM12L4a 결장 종양 모델에서 이리노테칸과 조합하여 투여된 10 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 6은 *nu/nu* 마우스에서 KM12L4a 결장 종양 모델에서 이리노테칸과 조합하여 투여된 50 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 7은 erbB2-과도발현 난소 종양 모델, SKOV3ip1에서 트라스투주맵과 조합하여 투여된 50 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 8은 A431 편평세포암종 모델에서 ZD1839와 조합하여 투여된 50 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 9A 와 9B는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 HUVEC의 VEGF-매개된 이동 및 VEGF-매개된 튜브 형성의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 10은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 레트 대동맥 고리로부터 내피 세포의 발아의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 11은 SCID-NOD 마우스에서 MV4-11 (FLT-3ITD 돌연변이체) 종양 모델에서 10, 30, 및 70 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 12는 SCID-NOD 마우스에서 MV4-11(FLT-3ITD 돌연변이체) 종양 모델에서 30 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 다른 종양 크기(300, 500, 1000 mm³)로 시작하는 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 13은 SCID-NOD 마우스에서 MV4-11 (FLT-3 ITD 돌연변이체) 종양 모델에서 매일 q. o. d. 또는 7일 온/7오프 투여된 30 mg/kg/d 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤지미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2 키나아제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, 및 Tie-2의 저해제를 포함하는, 세린/트레오닌 키나아제 및 티로신 키나아제의 저해제로서 작용하는 신규한 부류의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 더 나아가 이들 방법에 사용된 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그러한 저해제를 필요로 하는 환자(예를 들어, 암으로 고통받는 사람들)를 치료하는데 유용한 약학적 조성물로 조제될 수 있다. 여기서 기술된 화합물은 또한 모세혈관 증식을 감소시키는데 그리고 사람과 세포 피험자에서 암과 다른 의학적 또는 세포 상태를 치료하는데 유용하다.

하기 약어와 정의는 본 명세서 전체에서 사용된다:

"ALS"은 근 위축성 측삭 경화증을 나타내는 약어이다.

"AD"는 알츠하이머 병을 나타내는 약어이다.

"APP"는 아밀로이드 전구물질 단백질을 나타내는 약어이다.

"bFGF"는 기초 섬유모세포 성장 인자를 나타내는 약어이다.

"FGFR1"은, 또한 bFGFR로도 불리며, 섬유모세포 성장 인자 FGF와 상호작용하는 티로신 키나아제를 나타내는 약어이다.

"Cdc 2" 는 세포 분할 주기 2를 나타내는 약어이다.

"Cdk 2"는 사이클린 의존성 키나아제 2를 나타내는 약어이다.

"Cdk 4"는 사이클린 의존성 키나아제 4를 나타내는 약어이다.

"Chk 1"는 체크포인트 키나아제 1을 나타내는 약어이다.

"CK1ε"는 카세인 키나아제 1 (엡실론)을 나타내는 세린/트레오닌 키나아제이다.

"c-ABL"는 본래 Abelson 백혈병 바이러스로부터 분리된 종양유전자 생성물을 나타내는 티로신 키나아제에 대한 약어이다.

"C-Kit"는 또한 줄기 세포 인자 리셉터 또는 비만 세포 성장 인자 리셉터로 알려져있다.

"FGF"는 FGFR1와 상호작용하는 섬유모세포 성장 인자에 대한 약어이다.

"FGFR3"는 다발 골수종-형 암에서 종종 발현되는 티로신 키나아제섬유모세포 성장 인자 리셉터 3을 나타내는 약어이다.

"Flk-1"는 키나아제-삽입 도메인 티로신 키나아제 또는 KDR (사람)으로 또한 알려진, 또한 혈관 내피 성장 인자 리셉터-2 또는 VEGFR2 (KDR (사람), Flk-1 (마우스))로도 알려진, 태아 간 티로신 키나아제 1를 나타내는 약어이다.

"FLT-1"는 혈관 내피 성장 인자 리셉터-1 또는 VEGFR1으로 또한 알려진 fms-형 티로신 키나아제-1을 나타내는 약어이다.

"FLT-3"는 또한 줄기 세포 티로신키나아제 I (STK I)로도 알려진 fms-형 티로신 키나아제-3를 나타내는 약어이다.

"FLT-4"는 또한 VEGFR3로 알려진 fms-형 티로신 키나아제-4를 나타내는 약어이다.

"Fyn"는 SRC, FGR, YES와 관련된 FYN 종양유전자 키나아제를 나타내는 약어이다.

"GSK-3"은 글리코젠 신타아제 키나아제 3를 나타내는 약어이다.

"p60src"는 라우스 육종 바이러스의 v-src 종양유전자로서 본래 확인된 티로신 키나아제이다.

"PAR-1"는 형클어진 연합된 키나아제로 또한 알려진, 또한 HDAK로 알려진 키나아제를 나타내는 약어이다.

"Lck"는 림프구-특이적 단백질 티로신 키나아제를 나타내는 약어이다.

"MEK1"는 Raf-MEK1-ERK으로 형성되는 모듈에서 MAPK (Mitogen 활성화된 단백질 키나아제) 신호 형질도입 경로에서 세린 트레오닌 키나아제를 나타내는 약어이다. MEK1는 ERK (세포외 조절된 키나아제)를 포스포릴화한다.

"MS"는 다발 경화증을 나타내는 약어이다.

"NEK-2"는 NIM-A 관련된 키나아제를 나타내는 약어이다.

"NIM-A"는 유사분열에서는 결코 아님을 나타내는 약어이다.

"PDGF"는 혈소판 유래된 성장 인자를 나타내는 약어이다. PDGF는 티로신 키나아제 PDGFRα 및 PDGFRβ와 상호작용한다.

"PHF"는 쌍을 이룬 나선형 필라멘트를 나타내는 약어이다.

"PS 1"는 프레세넬린 1를 나타내는 약어이다.

"Rsk2"는 리보솜 S6 키나아제 2를 나타내는 약어이다.

"Raf"는 MAPK 신호 형질도입 경로에서의 세린/트레오닌 키나아제이다.

"RTK"는 리셉터 티로신 키나아제를 나타내는 약어이다.

"Tie-2"는 Ig 및 EGF 상동성 도메인을 갖는 티로신 키나아제를 나타내는 약어이다.

"VEGF"는 혈관 내피 성장 인자를 나타내는 약어이다.

"VEGF-RTK"는 혈관 내피 성장 인자 리셉터 티로신 키나아제를 나타내는 약어이다.

일반적으로, 수소 또는 H와 같은 특정 원소에 대한 언급은 그 원소의 모든 동위원소를 포함한다는 의미이다. 예를 들어, 만일 R기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의되면, 그것은 또한 중수소와 삼중수소를 포함한다.

"치환되지 않은 알킬"이라는 말은 이중원자를 함유하지 않는 알킬 기를 말한다. 따라서 어구는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직쇄 알킬 기를 포함한다. 이 표현은 또한 직쇄 알킬 기의 분지쇄 이성질체를 포함하고, 이것으로 한정되지는 않지만 예로서 제공되는 다음을 포함한다: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 등. 이 표현은 또한 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸과 같은 시클로알킬 기와 같은 고리식 알킬 기 그리고 위에서 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로 치환된 그러한 고리를 포함한다. 이 표현은 또한 물론 이것으로 한정되지는 않지만, 아다만틸, 노르보릴, 및 비시클로 [2.2.2]옥틸과 같은 다환식 알킬 기, 및 위에서 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로 치환된 그러한 고리를 포함한다. 따라서, 치환되지 않은 알킬 기라는 말은 1차 알킬 기, 2차 알킬 기, 및 3차 알킬 기를 포함한다. 치환되지 않은 알킬 기는 모 화합물에서 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들), 및/또는 황 원자(들)에 결합될 수 있다. 바람직한 치환되지 않은 알킬 기는 1 내지 20 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 및 고리식 알킬 기를 포함한다. 더욱 바람직한 그렇게 치환되지 않은 알킬 기는 1 내지 10 탄소 원자를 가지는 반면 훨씬 더 바람직한 그러한 기는 1 내지 5 탄소 원자를 가진다. 가장 바람직한 치환되지 않은 알킬 기는 1 내지 3 탄소 원자를 가지는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함하고 메틸, 에틸, 프로필, 및 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 를 포함한다.

용어 "치환된 알킬"은 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 말하고 여기서 탄소(들) 또는 수소(들)에 대한 하나 이상의 결합은 다음으로 한정되지는 않지만, F, Cl, Br, 및 I와 같은 할로젠화물 중의 할로젠 원자; 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기, 및 에스테르와 같은 기에서의 산소 원자; 티올 기, 알킬 및 아릴 술폰드 기, 술폰 기, 술폰닐 기, 및 술폰 시드 기와 같은 기에서의 황 원자; 아민s, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민과 같은 기에서의 질소 원자; 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리알릴실릴 기에서와 같은 기에서의 규소 원자; 및 다양한 다른 기에서의 다른 이중원자와 같은 비-수소 및 비-탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다. 치환된 알킬 기는 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자가 카르보닐, 카르복실, 및 에스테르 기에서의 산소; 이민, 옥실, 히드라존, 및 니트릴과 같은 기에서의 질소와 같은 이중원자에 대한 하나 이상의 결합에 의해 대체되는 기를 포함한다. 바람직한 치환된 알킬 기는 다른 것들 중에서, 탄소 또는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 플루오르 원자에 대한 하나 이상의 결합에 의해 대체되는 알킬 기를 포함한다. 치환된 알킬 기의 하나의 예는 트리플루오로메틸 기 및 트리플루오로메틸 기를 함유하는 다른 알킬 기이다. 다른 알킬 기는 탄소 또는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합은 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체되어 치환된 알킬 기가 히드록실, 알콕시, 아릴옥시 기, 또는 헤테로시클릴옥시 기를 함유하도록 하는 것들을 포함한다. 여전히 다른 알킬 기는 아민, 알킬아민, 디알킬아민, (알킬)(아릴)아민, 디아릴아민, 헤테로시클릴아민, (알킬)(헤테로시클릴)아민, (아릴)(헤테로시클릴)아민, 또는 디헤테로시클릴아민 기를 갖는 알킬 기를 포함한다.

"치환되지 않은 아릴"이라는 말은 이중원자를 함유하지 않는 아릴 기를 말한다. 따라서 이 말은 이것으로 한정되지는 않지만, 예시로서 페닐, 비페닐, 안트라세닐, 나프테닐과 같은 기를 포함한다.

비록 "치환되지 않은 아릴"이라는 말은 나프탈렌과 같은 축합고리를 함유하는 기를 포함하고, toyl과 같은 아릴 기가 여기에서 아래에서 설명한 바와 같이 치환된 아릴 기로 간주되지 않는 것처럼, 그것은 고리 구성원 중 하나에 결합된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기를 가지는 아릴 기를 포함하지 않는다. 바람직한 치환되지 않은 아릴 기는 페닐이다. 그러나 치환되지 않은 아릴 기는 모 화합물에서 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들), 및/또는 황 원자(들)에 결합될 수 있다.

"치환된 아릴 기"라는 말은 치환되지 않은 아릴 기에 대해서, 치환된 알킬 기가 치환되지 않은 알킬 기에 대해서 가졌던 것과 동일한 의미를 가진다. 그러나, 치환된 아릴 기는 또한 방향족 탄소 중의 하나가 위에서 기술된 비-탄소 또는 비-수소 원자중 하나에 결합되는 아릴 기를 포함하고 또한 아릴 기의 하나 이상의 방향족 탄소가 여기서 정의된 바와 같이 치환된 및/또는 치환되지 않은 알킬, 알케닐, or 알키닐 기에 결합되는 아릴 기를 포함한다. 이것은 아릴 기중 두개의 탄소 원자는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기중의 두개의 원자에 결합되어 융합 고리 시스템 (예를 들어 디히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸)을 한정하는 결합 배열을 포함한다. 따라서, "치환된 아릴"이라는 말은 이것으로 제한되지는 않지만 다른 것들 중에서 톨릴과 히드록시페닐을 포함한다.

"치환되지 않은 알케닐"이라는 말은 적어도 하나의 이중 결합이 두개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고, 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 알킬 기에 대해서 설명된 것들과 같은, 직쇄 및 분지쇄 및 고리식 기를 말한다. 예들은 이것으로 한정되지는 않지만 다른 것들 중에서 비닐, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사다에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 및 헥사다에닐을 포함한다.

"치환된 알케닐"이라는 말은 치환되지 않은 알케닐 기에 대해서, 치환된 알킬 기가 치환되지 않은 알킬 기에 대해서 가졌던 것과 동일한 의미를 가진다. 치환된 알케닐 기는 탄소가 아닌 또는 수소가 아닌 원자가 또다른 탄소에 탄소 이중 결합되는 알케닐 기 그리고 탄소가 아닌 또는 수소가 아닌 원자 중 하나가 또다른 탄소에의 이중 결합에 수반되지 않은 탄소에 결합되는 것들을 포함한다.

"치환되지 않은 알키닐"이라는 말은 위에서 기술된 바와 같이, 적어도 하나의 삼중 결합이 두개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고, 치환되지 않은 알킬 기에 대해서 기술된 것들과 같은 직쇄 및 분지쇄 기를 말한다. 예는 이것으로 제한되지는 않지만 다른 것들 중에서 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, 및 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 을 포함한다.

"치환된 알키닐"이라는 말은 치환되지 않은 알키닐 기에 대해서, 치환된 알킬 기가 치환되지 않은 알킬 기에 대해서 가졌던 것과 동일한 의미를 가진다. 치환된 알키닐 기는 탄소가 아닌 또는 수소가 아닌 원자가 또다른 탄소에 탄소 삼중 결합되는 알키닐 기 및 탄소가 아닌 또는 수소가 아닌 원자가 또다른 탄소에서 삼중 결합에 수반되지 않은 탄소에 결합되는 것들을 포함한다.

"치환되지 않은 아랄킬"이라는 말은 치환되지 않은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합은 위에서 정의된 바와 같이 아릴 기에 대한 결합으로 대체되는, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 포함한다. 예를 들어, 메틸 ($-\text{CH}_3$)은 치환되지 않은 알킬 기이다. 마치 메틸의 탄소가 벤젠의 탄소에 결합된 것처럼, 단일 메틸 기의 수소 원자가 페닐 기에 대한 결합에 의해 치환되면, 그러면 화합물은 치환되지 않은 아랄킬 기 (즉, 벤질 기)이다. 따라서 그말은 이것으로 한정되지는 않지만, 다른 것들 중에서 벤질, 디페닐메틸, 및 1-페닐에틸 ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$)와 같은 기를 포함한다.

"치환된 아랄킬"이라는 말은 치환되지 않은 아랄킬 기에 대해서, 치환된 아릴 기 치환되지 않은 아릴 기에 대해서 가졌던 것과 동일한 의미를 가진다. 그러나, 치환된 아랄킬 기는 또한 기의 알킬 부분의 탄소 또는 수소 결합이 탄소가 아닌 또는 수소가 아닌 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 기를 포함한다. 치환된 아랄킬 기의 예는 이것으로 제한되지는 않지만, 다른 것들 중에서 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$, 및 $-\text{CH}_2(2\text{-메틸페닐})$ 을 포함한다.

"치환되지 않은 헤테로시클릴"이라는 말은 하나 이상이 이것으로 한정되지는 않지만, N, O, 및 S와 같은 이중원자인, 3 이상의 고리 구성원을 함유하는 퀴누클리딜과 같은, 단일고리, 이고리, 및 다환식 고리 화합물을 포함하는 방향족과 비방향족고리 화합물 모두를 말한다. 비록 "치환되지 않은 헤테로시클릴"이 벤지미다졸릴과 같은 축합 헤테로고리식 고리를 포함하지만, 그것은 2-메틸벤지미다졸릴과 같은 화합물이 치환된 헤테로시클릴 기일때, 고리 구성원 중 하나에 결합된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기를 가지는 헤테로시클릴 기를 포함하지 않는다. 헤테로시클릴 기의 예는: 이것으로 한정되지는 않지만, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 디히드로피리디닐, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 (예를 들어 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴 등), 테트라졸릴, (예를 들어 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 등)와 같은, 1 내지 4 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 이것으로 한정되지는 않지만, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피페라지닐과 같은, 1 내지 4 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 8 원 고리; 다음으로 한정되지는 않지만, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 벤지미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴과 같은, 1 내지 4 질소 원자를 함유하는 축합 불포화 헤테로고리식 기; 다음으로 한정되지는 않지만, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴 (예를 들어 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 등)과 같이, 1 내지 2 산소 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 다음으로 한정되지는 않지만, 모르폴리딘과 같은, 1 내지 2 산소 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 8 원 고리; 1 내지 2 산소 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 축합헤테로고리식 기, 예를 들어, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사지닐 (예를 들어 2H-1,4-벤즈옥사지닐 등); 다음으로 한정되지는 않지만, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴 (예를 들어 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 등)과 같이, 1 내지 3 황 원자와 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 다음으로 한정되지 않지만, 티아졸로디닐과 같이, 1 내지 2 황 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 8 원 고리; 이것으로 한정되지는 않지만, 티에닐, 디히드로디티이닐, 디히드로디티오닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란과 같이, 1 내지 2 황 원자를 함유하는 포화 및 불포화 3 내지 8 원 고리; 이것으로 제한되지는 않지만, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아지닐 (예를 들어 2H-1,4-벤조티아지닐, 등), 디히드로벤조티아지닐 (예를 들어, 2H-3,4-디히드로벤조티아지닐, 등)과 같이, 1 내지 2 황 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로고리식 고리; 이것으로 한정되지는 않지만 푸릴과 같은, 산소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 벤조디옥솔릴 (예를 들어, 1,3-벤조디옥솔릴, 등)과 같은, 1 내지 2 산소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로고리식 고리; 이것으로 한정되지 않지만, 디히드로옥사티이닐과 같이, 산소 원자 및 1 내지 2 황 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 1,4-옥사티안과 같이, 1 내지 2 산소 원자 및 1 내지 2 황 원자를 함유하는, 포화 3 내지 8 원 고리; 벤조티에닐, 벤조디티이닐과 같이, 1 내지 2 황 원자를 함유하는 불포화 축합고리; 및 벤즈옥사티이닐과 같이, 산소 원자 및 1 내지 2 산소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로고리식 고리를 포함한다.

헤테로시클릴 기는 또한 고리에서의 하나 이상의 S 원자가 하나 또는 두개의 산소 원자에 이중결합되는(술폭시드와 술폰) 위에서 설명한 것들을 포함한다. 예를 들어, 헤테로시클릴 기는 테트라히드로티오펜 옥사이드 및 테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드를 포함한다. 바람직한 헤테로시클릴 기는 5 또는 6 고리 구성원을 함유한다. 보다 바람직한 헤테로시클릴 기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 티오펜, 티오모르폴린, 티오모르폴린을 포함하는데 이때 티오모르폴린의 S 원자가 하나 이상의 O 원자, 피롤, 호모피페라진, 옥사졸리딘-2-온, 피롤리딘-2-온, 옥사졸, 퀴누클리딘, 티아졸, 이소자졸, 푸란, 및 테트라히드로푸란에 결합된다.

"치환된 헤테로시클릴"이라는 표현은 하나 이상의 고리 구성원이 치환된 알킬 기와 치환된 아릴 기에 대해서 위에서 기술된 바와 같이 수소가 아닌 원자에 결합되는, 위에서 기술된 바와 같이 치환되지 않은 헤테로시클릴 기를 말한다. 예는, 이것으로 제한되지는 않지만, 다른 것들 중에서 2-메틸벤지미다졸릴, 5-메틸벤지미다졸릴, 5-클로로벤즈티아졸릴, 1-메틸피페라지닐과 같은 N-알킬 피페라지닐 기, 피페라진 e-N-옥사이드, N-알킬 피페라진 N-옥사이드, 2-페녹시-티오펜, 및 2-클로로피리디닐을 포함한다. 게다가, 치환된 헤테로시클릴 기는 또한 수소가 아닌 원자에 대한 결합이, 치환 및 미치환 아릴, 치환 및 미치환 아랄킬, 또는 치환되지 않은 헤테로시클릴 기의 일부인 탄소 원자에 대한 결합인 헤테로시클릴 기를 포함한다. 예는 이것으로 한정되지는 않지만 1-벤질피페리디닐, 3-페니티오모르폴리닐, 3-(피롤리딘-1-일)-피롤리디닐, 및 4-(피페리딘-1-일)-피페리디닐을 포함한다. N-메틸 피페라진, 치환된 모르폴린 기와 같은 N-알킬 치환된 피페라진 기, 및 피페라진 e N-옥사이드와 같은 피페라진 e N-옥사이드 기 및 N-알킬 피페라진 N-옥사이드와 같은 기가 일부 치환된 헤테로시클릴 기의 예이다. N-메틸 피페라진 등과 같이 N-알킬 치환된 피페라진 기와 같이 치환된 피페라진 기, 치환된 모르폴린 기, 피페라진 N-옥사이드 기, 및 N-알킬 피페라진 N-옥사이드 기와 같은 기는 R⁶ 또는 R⁷ 기로서 특히 적합한 일부 치환된 헤테로시클릴 기의 예이다.

"치환되지 않은 헤테로시클릴알킬"라는 표현은 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 알킬 기를 말하고 이때 치환되지 않은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합은 위에서 정의된 바와 같이 헤테로시클릴 기로의 결합으로 대체된다. 예를 들어, 메틸(-CH₃)은 치환되지 않은 알킬 기이다. 만일 메틸의 탄소가 피리딘의 탄소 2 (피리딘의 N에 결합된 탄소들 중의 하나) 또는 피리딘의 탄소 3 또는 4에 결합되는 것처럼, 만일 메틸 기의 수소 원자가 헤테로시클릴 기로의 결합에 의해 대체되면, 그러면 화합물은 치환되지 않은 헤테로시클릴알킬 기이다.

"치환된 헤테로시클릴알킬"이라는 표현은 치환된 아랄킬 기가 치환되지 않은 아랄킬 기에 대해서 가졌던, 치환되지 않은 헤테로시클릴알킬 기에 대해서 동일한 의미를 가진다. 그러나, 치환된 헤테로시클릴알킬 기는 또한 수소가 아닌 원자가 헤테로시클릴알킬 기의 헤테로시클릴 기에서 이중원자에, 이를 테면, 이것으로 제한되지는 않지만, 피페리디닐알킬 기의 피페리딘 고리에서 질소 원자에 결합되는 기를 포함한다. 게다가, 치환된 헤테로시클릴알킬 기는 또한 기의 알킬 부분의 탄소 결합 또는 수소 결합이 치환 및 미치환 아릴 또는 치환 및 미치환 아랄킬 기에 대한 결합에 의해 치환되는 기를 포함한다. 예는 이것으로 한정되지는 않지만 페닐-(피페리딘-1-일)-메틸 및 페닐-(모르폴린-4-일)-메틸을 포함한다.

"치환되지 않은 알킬아미노알킬"이라는 표현은 탄소 또는 수소 결합이 수소 원자에 결합되는 질소 원자에 대한 결합에 의해 치환되는 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기와, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 말한다. 예를 들어, 메틸(-CH₃)은 치환되지 않은 알킬 기이다. 만일 메틸 기의 수소 원자가 수소 원자와 에틸 기에 결합되는 질소 원자에의 결합에 의해 치환되면, 그러면 결과의 화합물은 치환되지 않은 알킬아미노알킬 기인 -CH₂-N(H)(CH₂CH₃)이다.

"치환된 알킬아미노알킬"이라는 표현은 모든 알킬아미노알킬 기에서 질소 원자에 대한 결합이 그 자체로 모든 알킬아미노알킬 기를 치환되는 것으로 한정하지 않는 것을 제외하고 치환된 알킬 기에 대해 위에서 정의된 바와 같이, 알킬 기의 하나 또는 둘다에서 탄소 또는 수소 원자에의 하나 이상의 결합이 탄소가 아닌 수소 또는 수소가 아닌 원자에의 결합에 의해 치환되는 것을 제외하고, 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 알킬아미노알킬 기를 말한다. 그러나, 치환된 알킬아미노알킬 기는 기의 질소 원자에 결합된 수소가 탄소가 아닌 그리고 수소가 아닌 원자로 치환되는 기를 포함한다.

"치환되지 않은 디알킬아미노알킬"이라는 말은 위에서 정의된 바와 같이 탄소 결합 또는 수소 결합이 위에서 정의된 바와 같이 두개의 다른 유사한 또는 다른 치환되지 않은 알킬 기에 결합되는 질소 원자에의 결합에 의해 치환되는, 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 디알킬아미노알킬"이란 표현은 치환된 알킬 기에 대해서 설명된 바와 같은 하나 이상의 알킬 기에서 탄소 또는 수소 원자에의 하나 이상의 결합이 탄소가 아닌 그리고 수소가 아닌 원자에의 결합에 의해 치환되는, 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 디알킬아미노알킬 기를 말한다. 모든 디알킬아미노알킬 기에서의 질소 원자에 대한 결합은 그 자체로 모든 디알킬아미노알킬 기를 치환되는 것으로 한정하지 않는다.

"치환되지 않은 알콕시"라는 표현은 위에서 정의된 바와 같이 수소 원자에의 결합이 달리 치환되지 않은 알킬 기의 탄소 원자에의 결합에 의해 치환되는 히드록실 기(-OH)를 말한다.

"치환된 알콕시"라는 표현은 위에서 정의된 바와 같이 수소 원자에의 결합이 달리 치환된 알킬 기의 탄소 원자에의 결합에 의해 치환되는 히드록실 기(-OH)를 말한다.

"치환되지 않은 헤테로시클릴옥시"라는 표현은 위에서 정의된 바와 같이 수소 원자에의 결합이 달리 치환되지 않은 헤테로시클릴 기의 고리 원자에의 결합에 의해 치환되는 히드록실 기(-OH)를 말한다.

"치환된 헤테로시클릴옥시"라는 표현은 위에서 정의된 바와 같이 수소 원자에의 결합이 달리 치환된 헤테로시클릴 기의 고리 원자에의 결합에 의해 치환되는 히드록실 기(-OH)를 말한다.

"치환되지 않은 헤테로시클릴옥시알킬"이라는 표현은 위에서 정의된 바와 같이 탄소 결합 또는 수소 결합이, 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 헤테로시클릴 기에 결합되는 산소 원자에의 결합에 의해 치환되는, 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 헤테로시클릴옥시알킬"이라는 표현은 치환된 알킬 기에 대해 위에서 기술된 바와 같이 헤테로시클릴옥시알킬 기의 알킬 기의 탄소 또는 수소 기에의 결합이 탄소가 아닌 그리고 수소가 아닌 원자에 결합되는, 또는 또는 위에서 정의된 바와 같이 헤테로시클릴옥시알킬 기의 헤테로시클릴 기가 치환된 헤테로시클릴 기인위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 헤테로시클릴옥시알킬 기를 말한다.

"치환되지 않은 헤테로시클릴알콕시"라는 표현은 탄소 결합 또는 수소 결합이 모 화합물에 결합되는 산소 원자에의 결합에 의해 치환되는, 그리고 위에서 정의된 바와 같이, 치환되지 않은 알킬 기의 또다른 탄소 또는 수소 결합이 치환되지 않은 헤테로시클릴 기에 결합되는, 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 헤테로시클릴알콕시"라는 표현은 헤테로시클릴알콕시 기의 알킬 기의 탄소 또는 수소 기에의 결합은 치환된 알킬 기에 대해서 기술된 바와 같이 탄소가 아닌 그리고 수소가 아닌 원자에 결합되고 또는 헤테로시클릴알콕시 기의 헤테로시클릴 기가 위에서 정의된 바와 같이 치환된 헤테로시클릴 기인, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 헤테로시클릴알콕시 기를 말한다. 더 나아가, 치환된 헤테로시클릴알콕시 기는 또한 기의 알킬 부분의 탄소 결합 또는 수소 결합이 하나 이상의 추가의 치환 및 미치환 헤테로사이클로 치환될 수 있는 기를 포함한다. 예는 피리드-2-일모르폴린-4-일메틸 및 2-피리드-3-일-2-모르폴린-4-일메틸로 제한되지 않지만 이를 포함한다.

"치환되지 않은 아릴아미노알킬"이라는 말은 탄소 결합 또는 수소 결합이 위에서 정의된 바와 같이 적어도 하나의 치환되지 않은 아릴 기에 결합되는 질소 원자에의 결합에 의해 치환되는, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 아릴아미노알킬"이라는 표현은 모든 아릴아미노알킬 기에서의 질소 원자에의 결합이 그 자체로 모든 아릴아미노알킬 기를 치환하는 것으로 한정하지 않는다는 것을 제외하고, 아릴아미노알킬 기의 알킬 기가 위에서 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기이거나 또는 아릴아미노알킬 기의 아릴 기가 치환된 아릴 기인 것을 제외하는, 위에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 아릴아미노알킬 기를 말한다. 그러나, 치환된 아릴아미노알킬 기는 기의 질소 원자에 결합된 수소가 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자로 치환되는 기를 포함한다.

"치환되지 않은 헤테로시클릴아미노알킬"이라는 표현은 탄소 또는 수소 결합이 위에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 치환되지 않은 헤테로시클릴 기에 결합되는 질소 원자에의 결합에 의해 치환되는 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 헤테로시클릴아미노알킬"이라는 표현은 헤테로시클릴 기가 위에서 정의된 바와 같은 치환된 헤테로시클릴 기이고 및/또는 알킬 기가 위에서 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기인, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 헤테로시클릴아미노알킬 기를 말한다. 모든 헤테로시클릴아미노알킬 기에서의 질소 원자에 대한 결합은 그 자체로 모든 헤테로시클릴아미노알킬 기를 치환하는 것으로 한정하지 않는다. 그러나, 치환된 헤테로시클릴아미노알킬 기는 기의 질소 원자에 결합되는 수소가 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자로 치환되는 기를 포함한다.

"치환되지 않은 알킬아미노알콕시"라는 표현은 탄소 또는 수소 결합은 모 화합물에 결합되는 산소 원자에의 결합에 의해 치환되고 치환되지 않은 알킬 기의 또다른 탄소 또는 수소 결합이 수소 원자와 위에서 정의된 치환되지 않은 알킬 기에 결합되는 질소 원자에 결합되는, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 알킬아미노알콕시"라는 말은 모 화합물이 결합되는 산소 원자에 결합된 알킬 기의 탄소 또는 수소 원자에의 결합이 치환된 알킬 기에 대해서 위에서 논의된 바와 같이 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자에의 하나 이상의 결합에 의해 치환되고, 및/또는 치환된 알킬 기에 대해서 위에서 기술된 바와 같이, 만일 아민 기에 결합된 수소가 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자에 결합되고 및/또는 만일 아민의 질소에 결합된 알킬 기가 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자에 결합되면, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬아미노알콕시 기를 말한다. 모든 알킬아미노알콕시 기에 있어서 아민과 알콕시 작용성의 존재는 그 자체로 모든 그러한 기를 치환된 알킬아미노알콕시 기로 한정하지 않는다.

"치환되지 않은 디알킬아미노알콕시"라는 말은 탄소 또는 수소 결합이 모 화합물에 결합되는 산소 원자에의 결합에 의해 치환되고 치환되지 않은 알킬 기의 또다른 탄소 또는 수소 결합이 위에서 정의된 바와 같은 두개의 다른 유사한 또는 다른 치환되지 않은 알킬 기에 결합되는 질소 원자에 결합되는, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 알킬 기를 말한다.

"치환된 디알킬아미노알콕시"라는 표현은 모 화합물에 결합되는 산소 원자에 결합된 알킬 기의 탄소 또는 수소 원자에의 결합이 치환된 알킬 기에 대해서 위에서 논의된 바와 같은 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자에의 하나 이상의 결합에 의해 치환되고 및/또는 만일 아민의 질소에 결합된 하나 이상의 알킬 기가 치환된 알킬 기에 대해서 위에서 기술된 바와 같은 탄소가 아니고 수소가 아닌 원자에 결합되면, 위에서 정의된 바와 같은 치환되지 않은 디알킬아미노알콕시 기를 말한다. 모든 디알킬아미노알콕시 기에서의 아민과 알콕시 작용성은 그 자체로 모든 그러한 기를 치환된 디알킬아미노알콕시 기로서 한정하지 않는다.

용어 히드록실 기, 아민 기, 및 술피드릴 기에 대해서 "보호된"은 Protective Group in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) 에서 설명된 것들과 같이, 거기서 설명된 과정을 사용하여 첨가되거나 제거될 수 있는 당업자들에게 알려진 보호 기와의 바람직하지 않은 반응으로부터 보호되는 이들 작용성의 형태를 말한다. 보호된 히드록실 기의 예는 이것으로 제한되지는 않지만, 이것으로 한정되지는 않지만, t-부틸디메틸-클로로실란, 트리메틸클로로실란, 트라이소프로필클로로실란, 트리에틸클로로실란과 같은, 히드록실 기와 시약의 반응에 의해 얻어진 것들과 같은 실릴 에테르; 이것으로 한정되지는 않지만 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 벤질옥시메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 테트라히드로피란일 에테르, 1-에톡시에틸 에테르, 알릴 에테르, 벤질 에테르와 같은 치환된 메틸 및 에틸 에테르; 이것으로 제한되지 않지만, 벤조일포르메이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리클로로아세테이트, 및 트리플루오로아세테이트와 같은 에스테르를 포함한다. 보호된 아민 기의 예는, 이것으로 제한되지는 않지만, 포름아미드, 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 및 벤즈아미드와 같은 아미드; 프탈리미드, 및 디티오숙시니미드와 같은 이미드; 등을 포함한다. 보호된 술피드릴 기의 예는 이것으로 제한되지는 않지만, S-벤질 티오에테르, 및 S-4-피콜릴 티오에테르와 같은 티오에테르; 헤미티오, 디티오 및 아미노티오 아세탈과 같은 치환된 S-메틸 유도체; 등을 포함한다.

"약학적으로 허용되는 염"은 무기 염기, 유기 염기, 무기산, 유기산, 또는 기초 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다. 무기 염기의 염으로서, 본 발명은 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속; 칼슘 및 마그네슘 또는 알루미늄과 같은

알칼리 토금속; 및 암모니아를 포함한다. 유기 염기의 염으로서, 본 발명은, 예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 및 트리에탄올아민을 포함한다. 무기산의 염으로서, 즉시 발명은, 예를 들어, 염산, 붕화수소산, 질산, 황산, 및 인산을 포함한다. 유기산의 염으로서, 즉시 발명은, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 및 p-톨루엔술폰산을 포함한다. 기초 아미노산의 염으로서, 즉시 발명은 예를 들어, 아르기닌, 리신 및 오르니틴을 포함한다. 산성 아미노산은 예를 들어, 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다.

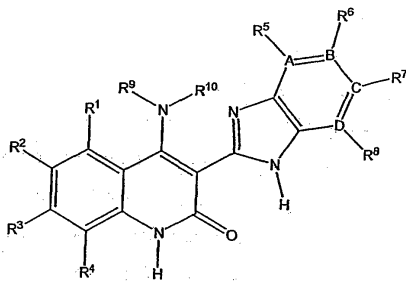
본 발명은 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제를 억제하는 방법, 및 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 글리코겐 신타아제 키나아제 3 (GSK-3), 사이클린 의존성 키나아제 2(Cdk2), 사이클린 의존성 키나아제 4 (Cdk4), MEK1, NEK-2, CHK2, CK1, Raf, 체크포인트 키나아제 1 (CHK1), 리보솜 S6 키나아제 2 (Rsk2), 및 PAR-1을 포함하는, 세린/트레오닌 키나아제의 억제 방법, 세포 분할 주기 2 키나아제 (Cdc2 키나아제), c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, FLT-3, SRC, FGR, 및 YES (Fyn)와 관련된 FYN 종양유전자 키나아제, 림프구-특이적 단백질 티로신 키나아제 (Lck), 및 Ig 및 EGF 상동성 도메인 (Tie-2)을 갖는 티로신 키나아제를 포함하는, 티로신 키나아제의 억제 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, CHK1, Rsk2, 및 PAR-1을 포함하는, 세린/트레오닌 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태의 치료 방법, 및 Cdc2 키나아제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, 및 Tie-2를 포함하는, 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

세린/트레오닌 키나아제에 관련되는 방법

한가지 양태에서, 본 발명은 세린/트레오닌 키나아제 피험자에서 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 피험자에게 화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 투여하는 것을 포함한다. 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제는 투여 후에 피험자에서 억제된다.

화학식 I은 하기 식을 가진다 :

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R²와 R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S-아릴 기, 치환 및 미치환 -S-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴

기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(아릴)_2$ 기, 치환된 및 치환되지 않은 $-S(=O)_2-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(아랄킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(아릴)_2$ 기, 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-헤테로시클릴알킬$ 기, $-N(H)-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(아릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-NH_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(아릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-O-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)-알킬$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)-알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-알킬$ 기로부터 선택되고;

R^5 와 R^8 은 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 알케닐기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환되지 않은 알키닐 기, 치환 및 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-O-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)-알킬$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)-알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-알킬$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 만일 A가 질소이면 부재일 수 있고, ; 또는 R^8 은 D가 질소이면 부재일 수 있고;

R^6 과 R^7 은 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CN$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-O-알킬$ 기, 치

환 및 미치환 $-S(=O)_2$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)$ -헤테로시클릴 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)$ (알킬) 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N$ (알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)$ (헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N$ (알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)$ (헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N$ (헤테로시클릴알킬)₂ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (아릴) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (아랄킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N$ (헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $S(=O)_2$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $S(=O)_2$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N$ (알킬)- $S(=O)_2$ -헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (아릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (아랄킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴알킬)₂, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶은 B가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 C가 질소이면 R⁷이 부재일 수 있고;

R⁹는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 $-NH_2$ 로부터 선택되거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5,6, 또는 7 고리 구성원을 가지고;

R¹⁰은 -H이거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 5,6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성할 수 있다.

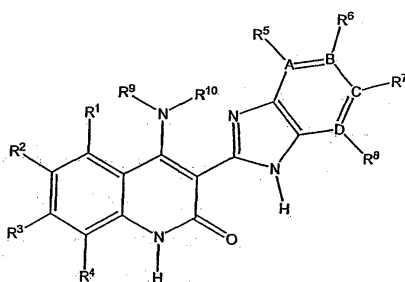
피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 본 발명의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 글리코겐 신타아제 키나아제 3, 사이클린 의존성 키나아제 2, 사이클린 의존성 키나아제 4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1s, Raf, 체크포인트 키나아제 1, 리보솜 S6 키나아제 2, 또는 형클어진 연합된 키나아제 (PAR-1)로부터 선택된다.

글리코겐 신타아제 키나아제 3에 관계된 방법

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 사용하여, 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 GSK-3이다. 일부 그러한 방법에서 GSK-3는 투여 후에 피험자에서 억제된다.

화학식 I는 하기의 식을 가진다:

(화학식 I)



상기식에서:

A, B, C, 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소로부터 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고 ;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(H)-C(=O)NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)N(H)알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)N(알킬)₂ 기, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, -CO₂H 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^2 와 R^3 는 함께 결합하여 고리식 기를 형성할 수 있고;

R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(시클로알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 치환되지 않은 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, -C(=O)-NH₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되거나, 또는 R²와 R³는 함께 결합하여 고리식 기를 형성할 수 있고;

R⁴는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂ 알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -

N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁵는 만일 A가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁶는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂ 알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 만일 B가 질소라면 R⁶은 부재일 수 있고;

R⁷는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂ 알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 아미딘 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고; 또는 만일 C가 질소라면 R⁷은 부재일 수 있고;

R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고; 또는 R⁸은 D가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁹는 -H, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아탈킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되고, 또는 R⁹ 및 R¹⁰는 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성하고;

R¹⁰는 -H이거나, 또는 R⁹ 과 R¹⁰는 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성한다.

시험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 구체예에 있어서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알키닐 기, -CNI -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 미치환 알콕시 기, 치환 또는 미치환 -S-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)₂ 알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 미치환 -

기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, $-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 또는 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기로부터 선택되고; 또는 B가 질소라면 R^6 은 부재일 수 있고;

R^7 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-OH$, 치환 또는 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 또는 미치환 알콕시 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알키닐 기, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 치환 또는 미치환 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)_2$ 알킬 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, $-S(=O)-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, $-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 또는 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기로부터 선택되고; 또는 만일 C가 질소라면 R^7 은 부재일 수 있고;

R^8 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 또는 미치환 헤테로시클릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 알키닐 기, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 치환 또는 미치환 알콕시 기, 치환 또는 미치환 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)_2$ 알킬 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-\text{알킬}$ 기, $-S(=O)-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-S(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, $-NH_2$, 치환 또는 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 또는 치환 또는 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{알킬}$ 기로부터 선택되고; 또는 R^8 은 만일 D가 질소라면 부재일 수 있고;

R^9 은 치환 또는 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 미치환 아릴 기, 치환 또는 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 또는 미치환 시클로알킬 기, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기로부터 선택되고, 또는 R^9 과 R^{10} 은 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성하고; 또는

R^{10} 은 $-H$ 이고, 또는 R^9 과 R^{10} 은 함께 결합하여 5, 6 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성한다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 처리하는 방법의 일부 구체예에서,

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬로부터 선택되고;

R^2 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CO_2H$, $-NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기로부터 선택되고;

R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{시클로알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아릴})$ 기로부터 선택되고;

R^4 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로부터 선택되고;

R^5 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되고; 또는 R^5 는 만일 A가 질소라면 부재일 수 있고;

R^6 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기로부터 선택되고; 또는 R^6 은 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁷는 -H, -Cl, -F, -Br, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기로부터 선택되고; 또는 만일 C가 질소라면 R⁷는 부재일 수 있고;

R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되고; 또는 만일 D가 질소라면 R⁸은 부재일 수 있다.

피험자에서 GSK-3을 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A나 D중 하나는 질소이고, B와 C는 둘다 탄소이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴기가 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 헤테로시클릴기가 불포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 알콕시알킬 기, 치환 및 미치환히드록시알킬 기, 치환 및 미치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알킬아미노알킬 기, 치환 및 미치환 아미노알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 미치환(헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬 기, 또는 치환 및 미치환알킬-(SO₂)-알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹은 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 미치환 아미노알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 퀴누클리디닐 기, 피페리디닐 기, 피페리디닐알킬 기, 피롤리디닐 기, 또는 아미노시클로헥실 기로부터 선택된다. 그러한 구체예에서, R⁹은 퀴누클리디닐 기이고, 더 나아간 구체예에서 R⁹은 퀴누클리딘-3-일 기이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 단일고리, 이고리, 또는 다환식 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, 또는 -CH₃ 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서 R¹은 -H 또는 -F이고, 더 나아간 그러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²은 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CH₃, -NO₂, -OMe, -CN, -CO₂H, 치환 및 미치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘 기, 치환 및 미치환 티오펜 기, 치환 및 미치환 이미다졸 기, 치환 및 미치환 피롤 기, 치환 및 미치환 3-피리디닐 기, 치환 및 미치환 4-피리디닐 기, 페닐, 2-치환된 페닐 기, 2,4-치환된 페닐 기, 4-치환된 페닐 기, 3-치환된 페닐 기, 2,6-치환된 페닐 기, 3,4-치환된 페닐 기, 치환 및 미치환 디알킬아미노 기, 또는 치환 및 미치환 알킬아미노 기로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²은 페닐, 2-클로로페닐, 2-메틸페닐, 2-에틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-니트로페닐, 3-카르복시페닐, 3-아세틸페닐, 3-아미노페닐, 3-히드록시페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-카르보메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-우레이도페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 4-니트로페닐, 4-에틸페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-아세틸페닐, 4-아세트아미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-포르밀페닐, 4-메틸티오펜, 4-디메틸아미노페닐, 4- 카르보메톡시페닐, 4-카르보에톡시페닐, 4-카르복사미도페닐, 4-(메틸술포닐) 페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2, 4-디플루오로페닐, 2-플루오로-4- 클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-아미노-4-카르보메톡시페닐, 2-아미노-4- 카르복시페닐, 2, 6-디플루오로페닐, 또는 3,4-(메틸렌디옥시) 페닐로부터 선택된 치환 및 미치환 아릴 기이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²은 -H, -Cl, -F, 또는 -CH₃로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서 R²은 -F이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴은 -H 또는 -CH₃으로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁴은 -H이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵ 및 R⁸는 -H, 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 부재한다. 일부 그러한 구체예에서, R⁵ 및 R⁸는 -H, 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 및 D는 둘다 탄소이고, R⁵는 -H이고, R⁸는 -H이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷는 -H, -F, -Cl, -OH, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶는 -H이고 R⁷는 -H이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이고, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸는 모두 -H이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OH, -CN, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 알킬아미노 기, 치환 및 미치환 디알킬아미노 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 -C(=O)-NH₂ 기로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CN, -OMe, 히드록시알킬아미노 기, 디알킬아미노 기, 디알킬아미노알킬아미노 기, 알콕시알킬아미노 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬아미노 기, 아세트아미도알킬아미노 기, 시아노알킬아미노 기, 티오알킬아미노 기, (메틸술포닐) 알킬아미노 기, 시클로알킬알킬아미노 기, 디알킬아미노알콕시 기, 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 피페리딘 기, 치환 및 미치환 이미다졸릴 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 피롤릴 기, 치환 및 미치환 피롤리딘 기, 치환 및 미치환 피페라지닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 -C(=O)-NH₂ 기로부터 선택된다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 치환 및 미치환 알킬아미노 기 또는 치환 및 미치환 디알킬아미노 기 로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R³는 디메틸아미노 기이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이고, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, 및 R¹⁰은 모두 -H이다.

피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 GSK-3에 대해서 10μM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1μM 이하이고, 0.1 μM 이하이고, 0.050 μM 이하이고, 0.030μM 이하이고, 0.025 μM 이하이고, 0.010 μM 이하이다.

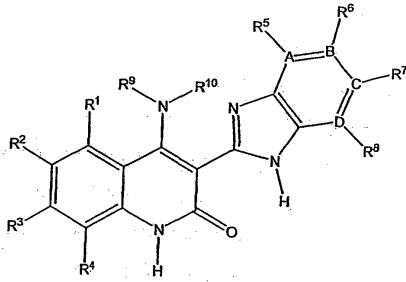
피험자에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 GSK-3 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험자는 포유동물이고 일부 그러한 구체예에서는 사람이다.

피험자에서 GSK-3에 의해 매개된 생물학적 상태 활성을 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 당뇨병이고, 일부 그러한 구체예에서 생물학적 상태는 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)이다. 다른 그러한 구체예에서, 생물학적 상태는 알츠하이머병 또는 양극 장애이다.

사이클린 의존성 키나아제 2에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 사용하여 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 Cdk2이다. 일부 그러한 방법에서, Cdk2는 투여후에 피험자에서 억제된다. Cdk2를 저해하는 방법에 있어서, 화학식 I는 하기 식을 갖는다:

(화학식 I)



상기식에서:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1, R^4, R^5 , 및 R^8 는 -H 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^5 는 만일 A가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 R^8 는 만일 D가 질소라면 부재일 수 있고;

R^2 와 R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^6 은 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R^7 는 부재일 수 있고;

R^9 는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^{10} 은 -H이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R^2 와 R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고, 또는 만일 B가 질소라면 R^6 은 부재일 수 있고 만일 C가 질소라면 R^7 는 부재일 수 있다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 또는 D 중의 하나는 질소이고, B와 C는 모두 탄소이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 1-12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 사슬 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 치환 및 미치환헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 1-8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 1-8 탄소 원자를 갖는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 아미노알킬 기, 알킬아미노알킬 기, 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 피롤리딘, 피롤리딘알킬, 피페리딘, 피페리딘알킬, 또는 퀴누클리딘로부터 선택된다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹는 -H이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 또는 치환 및 미치환 피리디닐 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 디할로페닐, 카르복시페닐, 아미노페닐, 아미노카르복시페닐, 메틸카르복시페닐, 또는 히드록시페닐로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, 2, 6-디플루오로페닐, 4-카르복시페닐, 3-아미노페닐, 2-아미노-4- 메틸카르복시페닐, 3-메틸카르복시페닐, 또는 3-히드록시페닐로부터 선택된다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 아미노알킬아미노 기, 또는 치환된 아릴 기로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, 2-아미노프로필아미노 기, 또는 4-카르복사미도페닐로부터 선택되고, 또는 R³는 -H, -F, -Cl, -Br, 또는 -CH₃로부터 선택된다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵ 또는 R⁸는 -H이고, 또는 둘다 -H이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 와 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 치환 및 미치환 -N(알킬)(피페리딘), 치환 및 미치환 피페리딘, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 또는 치환 및 미치환 피페라지닐 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 만일 B가 질소라면 R⁶은 부재일 수 있고; 또는 R⁷는 만일 C가 질소라면 부재일 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶와 R⁷는 -H, -F, -Cl, -OH, 치환 및 미치환 -N(메틸)(4-피페리딘), N-모르폴리닐 기, 또는 4-N-메틸피페라지닐 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 만일 B가 질소라면 R⁶는 부재일 수 있고; 또는 R⁷는 만일 C가 질소라면 부재일 수 있다. 다른 그러한 구체예에서, R⁶와 R⁷는 모두 -H이고, B 와 C 는 둘다 탄소이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵와 R⁸는 둘다 -H이고, A와 D 는 둘다 탄소이다.

피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 Cdk2에 대해서 10 μM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 M 이하이고, 0.1 μM 이하이고, 0.050 μM 이하이고, 0.030 μM 이하이고, 0.025 μM 이하이고, 또는 0.010 μM 이하이다.

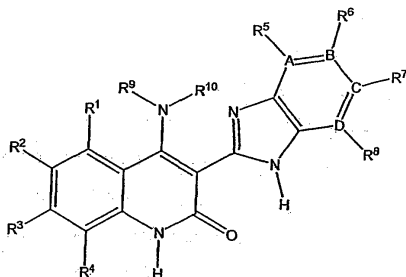
피험자에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험자는 포유동물이고 또는 사람이다.

피험자에서 Cdk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

체크포인트 키나아제 1에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 사용하여, 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 CHK1이다. 일부 그러한 방법에서, CHK1는 투여후에 피험자에서 억제된다. CHK1를 억제하는 방법에서, 화학식 I는 하기 식을 가진다:

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기로부터 선택되고;

R²와 R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂ 알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(아랄킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-NH₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아릴) 기,

치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁴는 -H 또는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기로부터 선택되고;

R⁵와 R⁸는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 A가 질소라면 R⁵은 부재일 수 있고; 또는 만일 D가 질소라면 R⁸은 부재일 수 있고;

R⁶ 과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 만일 B가 질소라면 R⁶은 부재일 수 있고; 만일 C가 질소라면 R⁷은 부재일 수 있고;

R⁹는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알미노알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖고;

R¹⁰은 -H이고, 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 가진다.

피험자에서 CHKI를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHM 활성화에 의해 매개된 생물학적 생태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택되고;

R²와 R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-NH₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶은 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 C가 질소라면 R⁷은 부재일 수 있다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B와 C는 둘다 탄소이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 히드록시알킬 기, 치환 및 미치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알킬아미노알킬 기, 또는 치환 및 미치환 아미노알킬 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹은 2-아미노-4-메틸-펜틸, 2-아미노-3-메틸-부틸, 2-아미노-부틸, 2, 2-디메틸-3-아미노-프로필, 1-아미노메틸-프로필, 2-히드록시-3-아미노-프로필, 3-아미노프로필, 2-디메틸아미노-에틸, 2-메틸아미노-에틸, 2-히드록시-에틸, 또는 2-아미노-에틸로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 치환 및 미치환 페닐프로필 기, 치환 및 미치환 페닐메틸 기, 또는 치환 및 미치환 페닐 기로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 페닐, 4-아미노메틸-페닐메틸, 2-(2-아미노-에틸옥시)-페닐메틸, 4-(2-아미노-에틸옥시)-페닐메틸, 4-술폰아미도-페닐메틸, 1-벤질-2-아미노-에틸, 또는 2-아미노-3-페닐-프로필로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 치환 및 미치환 시클로헥실 기, 치환 및 미치환 시클로헥실알킬 기, 치환 및 미치환 피롤리딘 기, 치환 및 미치환 피롤리딘알킬 기, 치환 및 미치환 테트라히드로푸라닐알킬 기, 치환 및 미치환 피페리딘 기, 치환 및 미치환 피페리딘알킬 기, 치환 및 미치환 피페라지닐알킬 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알킬 기, 또는 치환 및 미치환 퀴놀리딘 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁹은 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 1-시클로헥실에틸, 2-아미노-시클로헥실, 4-아미노-시클로헥실, 피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 1-에틸-피롤리딘-2-일, 피롤리딘-2-일메틸, 1-에틸-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-1-일메틸, 1-메틸-피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-1-일프로필, 2-옥소-피롤리딘-1-일프로필, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 피페리딘-3-일, 1-에틸-피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일, 1-벤질-피페리딘-4-일, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 피페리딘-1-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 4-메틸-피페라진-1-일프로필, 모르폴린-4-일메틸, 모르폴린-4-일프로필, 또는 퀴놀리딘-3-일로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R⁹은 퀴놀리딘-3-일이다. 더 나아가 그러한 구체예에서 R⁹은 피페리딘-3-일메틸이다. 다른 그러한 구체예에서, R⁹은 피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 또는 피롤리딘-2-일메틸로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 치환 및 미치환 이미다졸릴알킬 기, 치환 및 미치환 피리디닐 기, 치환 및 미치환 피리디닐알킬 기, 치환 및 미치환 피리디닐아미노알킬 기, 치환 및 미치환 피리미디닐알킬 기, 치환 및 미치환 피라지닐알킬 기, 치환 및 미치환 인돌릴알킬 기, 치환 및 미치환 벤지미다졸릴알킬 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 3-(이미다졸-1-일)-프로필, 3-(이미다졸-4-일)-프로필, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 2-메톡시-피리딘-5-일, 2-(피페리딘-4-일옥시)-피리딘-3-일, 2-(피페리딘-3-일옥시)-피리딘-5-일, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-에틸, 2-(2-카르복사미도-피리딘-5-일아미노)-에틸, 2-(4-아미노-5-니트로-피리딘-2-일아미노)-에틸, 피리딘-2-일프로필, 피라진-2-일, 2-메틸-4-아미노-피라진-5-일, 5-플루오로-인돌-3-일메틸, 벤지미다졸-2-일메틸, 벤지미다졸-5-일메틸, 2-피페리딘-4-일-벤지미다졸-5-일메틸, 및 벤지미다졸-2-일메틸로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 단일고리, 이고리, 및 다환식 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹과 R¹⁰은 함께 결합되어 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 가진다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, -CH₃, 치환 및 미치환 피페라지닐 기, -OCH₃, 치환 및 미치환 페닐옥시 기, 치환 및 미치환 피페리딘알콕시 기, 치환 및 미치환 퀴놀리딘알콕시 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알콕시 기, 또는 -NCH₃로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R¹은 4-메틸-피페라진-1-일, 4-에틸-피페라진-1-일, 4-아미노-페닐옥시, 3-디메틸아미노-페닐옥시, 3-아세트아미도-페닐옥시, 4-아세트아미도-페닐옥시, 또는 2-(모르폴린-4-일)-에틸옥시로부터 선택된다. 여전히 다른 그러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²와 R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지

쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHKI를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHKI 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 2-치환 페닐 기, 3-치환 페닐 기, 4-치환 페닐 기, 2,4-미치환 페닐 기, 2,6-미치환 페닐 기, 치환 또는 미치환 피롤 기, 치환 및 미치환 티오펜 기, 치환 및 미치환 테트라히드로피리딘 기, 또는 치환 및 미치환 피리딘 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHKI를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHM 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 페닐, 2-클로로페닐, 2-에틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-아세틸페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-카르복시페닐, 3-히드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-니트로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-아세틸페닐, 4-메톡시카르보닐페닐, 4-카르복시페닐, 4-아미노페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-디메틸아미노페닐, 4-에틸페닐, 4-포르밀페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 4-메틸티오페닐, 4-니트로페닐, 4-(메틸술포닐)-페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-아미노 메톡시카르보닐페닐, 2-아미노-4-카르복시페닐, 또는 2,6-디플루오로페닐로부터 선택된 치환 및 미치환 아릴 기이다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 2-히드록시페닐, 2-톡시페닐, 3-히드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-아미노페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 및 4-메톡시페닐로부터 선택된다.

피험자에서 CHM를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHKI 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 1-*tert*-부톡시카르보닐-피롤-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-3-일, 1,2,5,6-테트라히드로피리딘-4-일, 4-(*tert*-부톡시카르보닐)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 벤조[1,3]디

옥솔-5-일, 또는 벤조[b]티오펜-2-일로부터 선택된 치환 및 미치환 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬 기이다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 티오펜-2-일 또는 티오펜-3-일로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R²는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일로부터 선택된다.

피험자에서 CHKI를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHM 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, -CH₃, -OH, -OCH₃, -CO₂H, 또는 -CO₂CH₃-로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -Cl이다.

피험자에서 CHM를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHM 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -NH₂, -N(H)(메틸), -N(메틸)₂, -N(H)(2-메틸-프로필), -N(H)(2,2-디메틸-프로필), -N(H)(2-메틸-부틸), -N(H)(헵틸), -N(H)(시클로헥실메틸), -N(메틸)(이소부틸), -N(메틸)(시클로헥실메틸), -N(H)(벤질), -N(H)(피페리딘-4-일), -N(H)(피롤리딘-2-일메틸), -N(H)(2-디메틸아미노메틸-푸란-5-일메틸), -N(H)(3-메틸-티오펜-2-일메틸), -N(H)(3-페닐옥시-티오펜-2-일메틸), -N(H)(2-에틸-5-메틸-이미다졸-4-일메틸), -N(H)(5-메틸-이속사졸-3-일메틸), -N(H)(티아졸-2-일메틸), -N(H)(피라진-2-일메틸), 또는 -N(메틸)(1-메틸-피페리딘-4-일)로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 알킬 부분이 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-시클로알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-메틸 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-시클로헥실 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-페닐 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-페닐알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-푸란 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-티오펜알킬 기로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R²는 -N(H)-C(=O)-메틸, -N(H)-C(=O)-프로필, -N(H)-C(=O)-이소프로필, -N(H)-C(=O)-벤질옥시메틸, -N(H)-C(=O)-벤질아미노메틸, -N(H)-C(=O)-시클로헥실 기, -N(H)-C(=O)-4-에틸-페닐, -N(H)-C(=O)-4-시아노-페닐, -N(H)-C(=O)-2-페닐-에틸 기, -N(H)-C(=O)-푸란-2-일, -N(H)-C(=O)-티오펜-2-일메틸 기, 또는 -N(H)-C(=O)-피라진-2-일로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 알킬 부분이 1 내지 12 탄소를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기인 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(페닐) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(페닐알킬) 기로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R²는 -N(H)-C(=O)-N(H)(이소프로필), -N(H)-C(=O)-N(H)(헵틸), -N(H)-C(=O)-N(H)(페닐), -N(H)-C(=O)-N(H)(2-에톡시페닐), -N(H)-C(=O)-N(H)(2-메틸티오펜), -N(H)-C(=O)-N(H)(3-트리플루오로메틸페닐), -N(H)-C(=O)-N(H)(3,5-디메틸페닐), 또는 -N(H)-C(=O)-N(H)(벤질)로부터 선택된다.

피험자에서 CHM를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHM 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 미치환헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -OH, -OCH₃, 2-디메틸아미노-에톡시, 피롤리딘-2-일메톡시, 또는 2-옥소-피롤리딘-1-일에톡시로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 2-치환된 페닐 기, 3-치환된 페닐 기, 4-치환된 페닐 기, 2,4-치환된 페닐 기, 치환 또는 미치환 피롤 기, 치환 및 미치환 티오펜 기, 치환 및 미치환 피페리딘 기, 치환 및 미치환 피페라진 기, 치환 및 미치환 모르폴린 기, 치환 및 미치환 아제판 기, 치환 및 미치환 피롤 기, 치환 및 미치환 이미다졸 기, 치환 및 미치환 피리딘 기, 또는 치환 및 미치환 벤조디옥솔 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 2-메톡시-페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸-페닐, 3-아세틸페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-메톡시카보닐-페닐, 3- 카르복시페닐, 4-아세틸페닐, 4-카르복사미도페닐, 4-카르복시페닐, 4- 시아노페닐, 4-포르밀페닐, 4-메톡시카보닐-페닐, 4-메틸술포닐- 페닐, 2, 4-디클로로페닐, 2-아미노-4-메톡시카보닐페닐, 또는 2-아미노-4-메톡시카보닐-페닐로부터 선택된 치환 및 미치환 아릴 기이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 피롤리딘-1-일, 3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일, 3-아세트아미도-피롤리딘-1-일, 3-히드록시-피롤리딘-1-일, 3-메틸술포닐-피롤리딘-1-일, 3-트리플루오로아세트아미도-피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 2-히드록시-피페리딘-1-일, 3-카르복사미드-피페리딘-1-일, 3-카르복시-피페리딘-1-일, 3-메톡시카보닐-피페리딘-1-일, 3-(피리딘-4-일)-피롤리딘-3-일, 4-카르복사미도-피페리딘-1-일, 4- 카르복시-피페리딘-1-일, 4-에톡시카보닐-피페리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1- 일, 4-(피리딘-2-일메틸)-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 아제판-1-일, 피롤-1-일, 3-아세틸-피롤-1-일, 3-카르복시-피롤-1-일, 이미다졸-1-일, 2-메틸-이미다졸-1-일, 2-에틸-이미다졸-1-일, 2-이소프로필-이미다졸-1-일, 또는 벤조 [1,3]디옥솔-5-일로부터 선택된 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -NH₂, -N(H)(메틸), -N(H)(2-메틸프로필), -N(H)(2-아세트아미도에틸), -N(H)(2-아미노에틸), -N(H)(2-시아노에틸), -N(H)(2-디에틸아미노-에틸), -N(H)(2-디메틸아미노-에틸), -N(H)(2-히드록시에틸), -N(H)(2-메톡시에틸), -N(H)(2-티오에틸), -N(H)(3-디메틸아미노프로필), -N(H)(3-히드록시프로필), -N(H)(3-메톡시프로필), -N(H)(2-메틸술포닐-에틸), -N(H)(시클로프로필), -N(H)(4-히드록시-시클로헥실), -N(H)(1-히드록시-시클로헥실메틸), -N(메틸)₂, -N(에틸)₂, -N(메틸)(에틸), -N(메틸)(2-디메틸아미노-에틸), -N(H)(모르폴린-4-일에틸), -N(H)(피롤리딘-1-일에틸), -N(H)(1-메틸-피롤리딘-2-일에틸), -N(H)(피롤리딘-1-일프로필), -N(H)(2-옥소-피롤리딘-1-일프로필), -N(H)(피페리딘-3-일메틸), -N(H)(피페리딘-1-일에틸), -N(H)(피리딘-2-일메틸), -N(H)(피리딘-2-일에틸), -N(H)(피리딘-3-일에틸), 또는 -N(H)(피리딘-4-일에틸)로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 -CO₂H로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^3 은 -C(=O)-모르폴린-4-일, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(메틸)₂, 또는 -CO₂H로부터 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H 또는 -CH₃로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^4 는 -H이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 구체예에서, R^5 및 R^8 는 -H 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 부재일 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, A와 D는 둘다 탄소이고, R^5 는 -H이고, R^8 은 -H이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 과 R^7 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환

-S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 만일 B가 질소라면 R⁶는 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R⁷는 부재일 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶와 R⁷는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 또는 -CH₃으로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷은 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶는 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R⁷는 부재일 수 있다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷는 치환 및 미치환 피롤리딘 기, 치환 및 미치환 피페리딘알킬 기, 치환 및 미치환 피페라지닐 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 티오모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 디자에판일 기, 치환 및 미치환 옥사제판일 기, 또는 피리디닐알킬 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷는 3-(아세틸-메틸-아미노)-피롤리딘-1-일, 3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일, 3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일, 3-(N-옥시도-N, N-디메틸아미노)-피롤리딘-1-일, 3-(피롤리딘-1-일)-피롤리딘-1-일, 2-(피롤리딘-1-일메틸)-피롤리딘-1-일, 4-(피페리딘-1-일)-피페리딘-1-일, 1-아세틸-피페라진-4-일, 1-카르복시메틸-피페라진-4-일, 1-메틸-피페라진-4-일, 1-에틸-피페라진-4-일, 1-시클로헥실-피페라진-4-일, 1-이소프로필-피페라진-4-일, 모르폴린-4-일, 2-디메틸아미노-모르폴린-4-일, 2,6-디메틸-모르폴린-4-일, 2-디메틸아미노-5-메틸-모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일 1-옥사이드 1-메틸-[1,4]디자에판-4-일, 2-디메틸아미노메틸-[1,4]옥사제판-일, 또는 피리딘-4-일메틸로부터 선택된다.

피험자에서 CHM를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHM 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷는 -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶는 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 R⁷는 C가 질소라면 부재일 수 있다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷은 -OH, 치환 및 미치환 알콕시알콕시 기, 치환 및 미치환 피롤리딘옥시 기, 치환 및 미치환 테트라히드로푸라닐옥시 기, 치환 및 미치환 피롤리딘알콕시 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알콕시 기, 치환 및 미치환 피리디닐옥시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(피롤리딘) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(피페리딘) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(피페리딘알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(피리디닐알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(알킬)(피페리딘) 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷는 -OH, 메톡시, 2-메틸옥시-에틸옥시, 4-아세트아미도-페닐옥시, 1-메틸-피롤리딘-3-일옥시, 피리딘-3-일옥시, 3-(피롤리딘-1-일)-프로필옥시, 테트라히드로푸란-2-일메틸옥시, 2-(모르폴린-4-일)-에틸옥시, 3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시, -NH₂, -N(H)(2-(메틸옥시메틸)-피롤리딘-4-일), -N(H)(피페리딘-3-일), -N(H)(1,3-디메틸-피페리딘-4-일), -N(H)(1-(에톡시카보닐)-피페리딘-4-일), -N(메틸)(1-메틸피페리딘-1-일), -N(H)(피페리딘-1-일메틸), 또는 -N(H)(피리딘-2-일메틸)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶와 R⁷는 -H 또는 -N(메틸)(1-메틸피페리딘-1-일)로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷는 -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 -CO₂H로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶는 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R⁷는 부재일 수 있다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶와 R⁷는 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-피롤리딘 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-피페리딘 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-피라지닐 기, 치환된 및 미치환 -C(=O)-디아자비시클로헥탄일 기, -

C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(피페리딘) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(피리디닐) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(피롤리디닐알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(피페리디닐알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(피페리디닐)로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷는 -S(=O)₂-N(메틸)₂, -C(=O)-3-아미노-피롤리딘-1-일, -C(=O)-3-(디메틸카르바모일)-피롤리딘-1-일, -C(=O)-3-히드록시-피롤리딘-1-일, -C(=O)-4-디메틸아미노-피페리딘-1-일, -C(=O)-3-히드록시-피페리딘-1-일, -C(=O)-4-(피페리딘-1-일)-피페리딘-1-일, -C(=O)-피리딘-3-일, -C(=O)-피페라진-1-일, -C(=O)-1-아세틸-피페라진-4-일, -C(=O)-1-시클로헥실-피페라진-4-일, -C(=O)-1-(에톡시카보닐메틸)-피페라진-4-일, -C(=O)-1-히드록시에틸-피페라진-4-일, -C(=O)-1-이소프로필-피페라진-4-일, -C(=O)-1-메틸-피페라진-4-일, -C(=O)-2-메틸-피페라진-4-일, -C(=O)-모르폴린-4-일, -C(=O)-2-메틸-2, 5-디아자-비시클로 [2.2. 1] 헵탄-5-일, -C(=O)-N(메틸)(2-디메틸아미노-에틸), -C(=O)-N(에틸)(2-디메틸아미노-에틸), -C(=O)-N(H)(피페리딘-4-일), -C(=O)-N(H)(피페리딘-3-일), -C(=O)-N(H)(1-에톡시카보닐-3-메톡시-피페리딘-4-일), -C(=O)-N(H)(1-아자-비시클로 [2.2. 1] 헵탄-3-일), -C(=O)-N(H)(2-(피롤리딘-1-일)-에틸), -C(=O)-N(H)(2-(피페리딘-1-일)-에틸), -C(=O)-N(메틸)(1-메틸-피롤리딘-3-일), 또는 -C(=O)-N(메틸)(1-메틸-피페리딘-4-일)로부터 독립적으로 선택된다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, B와 C는 둘다 탄소이고 R⁶는 -H이고 R⁷는 -H이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이고, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸는 모두 -H이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이고, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, 및 R¹⁰은 모두 -H이다.

피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 CHK1에 대해서 10 μM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μM 이하이고, 0.1 μM 이하이고, 0.050 μM 이하이고, 0.030 μM 이하이고, 0.025 μM 이하이고, 0.010 μM 이하이고, 또는 0.001 μM 이하이다.

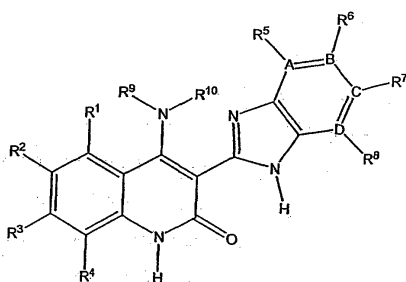
피험자에서 CHK1를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험자는 포유동물이거나 사람이다.

피험자에서 CHK1 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

리보솜 S6 키나아제 2 에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 사용하여 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 Rsk2이다. 일부 그러한 방법에서, Rsk2는 투여 후에 피험자에서 억제된다. Rsk2의 억제 방법에서, 화학식 I는 하기 식을 가진다:

(화학식 I)



상기식에서:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치

환 및 미치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N($ 알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^2 와 R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-S-$ 아릴 기, 치환 및 미치환 $-S-$ 아랄킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N($ 알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 아릴) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 아랄킬) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 아릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 아랄킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 아릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 아랄킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N($ 알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 아릴) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 아랄킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 아릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 아랄킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^2 와 R^3 은 함께 결합하여 고리식 고리를 형성하고,

R^4 , R^5 , 및 R^8 은 $-H$ 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^5 는 만일 A가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 D가 질소라면 R^8 은 부재일 수 있다.

R^6 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-CO_2H$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N($ 알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-$ 알킬 기, $-CO_2H$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N($ 알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, $-C(=O)-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N($ 알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N($ 알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 $-N($ 헤테로시클릴) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N($ 알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-N($ 헤테로시클릴알킬) $_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고; 또는 R^7 은 만일 C가 질소라면 부재일 수 있고;

R^9 은 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 아릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 아랄킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고; 또는 R^9 와 R^{10} 은 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성하고;

R^{10} 은 $-H$ 이고, 또는 R^9 과 R^{10} 은 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성한다.

피험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되고;

R^2 와 R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 -CO₂H로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^2 와 R^3 은 함께 결합하여 고리식 기를 형성하고,

R^6 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환된 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되고; 또는 R^6 은 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고;

R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^7 은 만일 C가 질소라면 부재일 수 있다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D는 질소이고, B 와 C는 둘다 탄소이다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 는 -H, 1-12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 는 -H, 1-12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 는 -H, 1-12 탄소 원자를 갖는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 미치환 시클로알킬 기, 알콕시알킬 기, 아미노알킬 기, 알킬아미노알킬 기, 디알킬아미노알킬 기, 아미노시클로헥실 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^9 는 피롤리딘, 피롤리딘알킬, 피페리딘, 피페리딘알킬, 퀴누클리딘, 또는 아미노시클로헥실 기로부터 선택된다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알킬 기, 또는 치환 및 미치환 모르폴리닐알콕시 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^1 은 -H 또는 -F로부터 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R^1 은 -H이다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CH₃, -OCH₃, -CO₂H, 치환 및 미치환 아릴 기, 또는 치환 및 미치환 피리디닐 기로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^2 는 -H, -Br, -I, -CH₃, -CO₂H, -NH₂, 또는 4-히드록시페닐로부터 선택된다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -OCH₃, 치환 및 미치환 이미다졸릴, 치환 및 미치환 디알킬아미노알콕시, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시로부터 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^3 은 -H 또는 -F로부터 선택된다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H이다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 는 -H이고; 또는 부재일 수 있다.

시험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험자에서 Rsk2 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 은 -H, -F, -Cl, -Me, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알콕시 기, 치환 및 미치환 피페리딘 기, 또는 치환 및 미치환 피페라지닐 기로부터 선택되고; 또는 부재일 수 있다.

피험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Rsk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 여기서 R^7 은 -H, -F, -Me, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 피롤리디닐 기, 치환 및 미치환 피페리디닐 기, 또는 치환 및 미치환 피페라지닐 기로부터 선택되고; 또는 부재일 수 있다.

피험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Rsk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^8 은 -H이고; 또는 부재일 수 있다.

피험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Rsk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC_{50} 값은 CHK1에 대해서 10 μM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC_{50} 값은 1 μM 이하이고, 0.1 μM 이하이고, 0.050 μM 이하이고, 0.030 μM 이하이고, 0.025 μM 이하이고, 0.010 μM 이하이고, 또는 0.001 μM 이하이다.

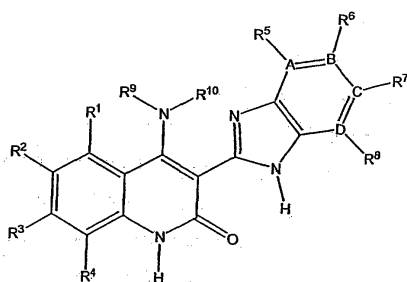
피험자에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 Rsk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험자는 포유동물이거나 사람이다.

피험자에서 Rsk2 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

PAR-1에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 사용하여, 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하는 방법 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나아제는 PAR-1이다. 일부 그러한 방법에서, PAR-1은 투여후에 피험자에서 억제된다. PAR-1를 억제하는 방법에 있어서, 화학식 I은 다음 식을 갖는다:

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D은 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아랄킬 기로부터 선택되고;

R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-

C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헥테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헥테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헥테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헥테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헥테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 미치환 -C(=O)-헥테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헥테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헥테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헥테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헥테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헥테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헥테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헥테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아랄킬기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헥테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헥테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R⁴, R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 둘 다 탄소이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아미노알킬기 또는 치환 및 비치환 알킬술포닐알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 알킬술포닐알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 치환 및 비치환 메틸아미노에틸기, 치환 및 비치환 디메틸아미노에틸기, 치환 및 비치환 메틸술포닐에틸기, 치환 및 비치환 퀴누클리딘일기, 치환 및 비치환 피페라진일알킬기, 치환 및 비치환 피페리딘일기, 치환 및 비치환 피페리딘일알킬기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, 치환 및 비치환 피롤리딘일알킬기, 치환 및 비치환 이미다졸일알킬기 또는 치환 및 비치환 시클로헥실기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노에틸, 메틸술포닐에틸, 1-아미노시클로헥실, 퀴누클리딘일, 4-메틸피페라진-1-일프로필, 1-벤질피페리딘일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일에틸, 이미다졸-5-일에틸, 피롤리딘-1-일에틸, 1-메틸피롤리딘-2-일에틸 또는 피롤리딘-3-일 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘일기이다. 다른 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘-3-일기이다. 또 다른 그러한 구체예에서, R⁹는 -H이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 단환, 이환 또는 다환 포화 헤테로시클릴기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl 또는 치환 및 비치환 피페라진일 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl 또는 4-에틸피페라진-1-일 중에서 선택된다. 또 다른 그러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기 또는 치환 및 비치환 아랄킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²은 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 치환 및 비치환 페닐기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 2-아미노-4-카르복시메틸페닐, 2-메틸페닐, 2-에틸페닐, 2-메톡시페닐, 2, 4-디클로로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2, 6-디플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-카르복시페닐, 3-아세틸페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-메틸카르복시페닐, 4-아세틸페닐, 4-디메틸아미노페닐, 4-시아노페닐, 4-카르복시아미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-메틸카르복시페닐, 4-메틸술포닐페닐 또는 페닐 중에서 선택되는 치환 및 비치환 아릴기이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 메틸, 메톡시 또는 -CO₂H 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -Cl이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치

환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기 또는 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, -OH, 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기, 디알킬아미노알콕시기 또는 치환 및 비치환 피롤리딘일알콕시기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R³은 -H, -Cl, 메톡시, 2-(디메틸아미노) 에틸-1-옥시 및 피롤리딘-2-일메틸옥시 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 치환 및 비치환 페닐기 또는 치환 및 비치환 불포화 헤테로시클릴기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R³은 2-아미노-4-카르복시페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 4-메틸술폰페닐, 2-에틸-이미다졸-1-일, 2-메틸-이미다졸-1-일, 이미다졸-1-일 및 3-아세틸피롤-1-일 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 포화 헤테로시클릴기이다. 일부 그러한 구체예에서, R³은 치환 및 비치환 티오모르폴린일기, 치환 및 비치환 피페라진일기, 치환 및 비치환 피페리딘일기 또는 치환 및 비치환 피롤리딘일기 중에서 선택되는 포화 헤테로시클릴기이다. 다른 그러한 구체예에서, R³은 3-페닐티오모르폴린-4-일기, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일기, 4-메틸카르복시피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일 또는 3-아세트아미도피롤리딘-1-일 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기 또는 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기 중에서 선택되는데, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 치환 및 비치환 -N(H)(히드록시알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(아미노알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(디알킬아미노알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(알킬카르복시아미도알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(알콕시알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(아릴술폰일알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(알킬술폰일알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(시클로알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(모르폴린일알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(피페리딘일알킬) 또는 치환 및 비치환 -N(H)(피롤리딘온일알킬) 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -N(H)(2-히드록시에틸), -N(H)(2-아미노에틸), -N(H)(디메틸아미노에틸), -N(H)(2-디에틸아미노에틸), -N(H)(3-디메틸아미노프로필), -N(H)(2-아세트아미도에틸), -N(H)(2-메톡시에틸), -N(H)(2-메틸술폰에틸), -N(H)(2-페닐술폰에틸), -N(H)(시클로프로필), -N(메틸)(에틸), -N(메틸)₂, -N(H)(2-모르폴린-4-일-2-페닐에틸), -N(H)(2-피페리딘-1-일에틸) 또는 -N(H)(3-피롤리딘온-1-일프로필) 중에서 선택된다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 및 D는 둘 다 탄소이고, R⁵는 -H이며, R⁸은 -H이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우에 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우에 부재한다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, -OH 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 모르폴린일기, 치환 및 비치환 피페라진일기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, -OH 또는 피롤리딘일알콕시 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우에 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우에 부재한다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, 메틸, 모르폴린-4-일, 4-이소프로필- 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, -OH; 및 3-(피롤리딘-1-일)프로필-1-옥시 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 그러한 구체예에서, B 및 C는 둘 다 탄소이고, R⁶ 및 R⁷은 둘 다 -H이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이고, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 모두 -H이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 PAR-1에 대하여 10 µM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 µM 이하, 0.1 µM 이하, 0.050 µM 이하, 0.030 µM 이하, 0.025 µM 이하, 또는 0.010 µM 이하이다.

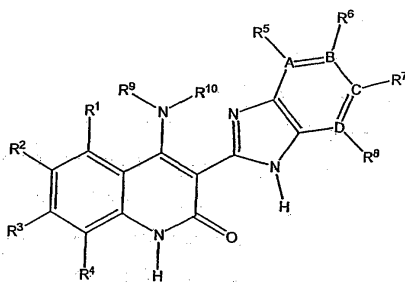
피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 피험자는 포유류 또는 인간이다.

피험자에게서 PAR-1을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 Wnt 경로에 의해 조절되거나, 및/또는 평면 세포 극성 경로에 의해 조절된다. 일부 경우에서, 생물학적 상태는 일부 구체예에서 인간과 같은 포유류의 Wnt 경로의 이상 조절에 의해 유발되는 암이다. 따라서, 일부 구체예에서 본 발명은 피험자에게서 Wnt 경로를 조절하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 Wnt β-카테인 시그널링을 조절하는 방법을 제공한다.

티로신 키나제에 관한 방법

다른 양태에서, 본 발명은 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 티로신 키나제는 Cdc2 키나제, Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, FLT-3 또는 Tie-2이다. 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Cdc2 키나제, Fyn, Lck 또는 Tie-2이고, 일부 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ 또는 FLT-3이다. 본 발명의 방법은 피험자에게 하기 화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 투여하는 단계를 포함한다. 티로신 키나제를 저해하는 방법에서, 티로신 키나제는 투여 후 피험자에게서 저해된다. 화학식 I은 하기 구조를 가진다:

(화학식 I)



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및

비치환 $-S(=O)_2$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2$ -헤테로시클릴기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N$ (알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-S(=O)$ -헤테로시클릴기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (아릴)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 $-N$ (아릴) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (아랄킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (아랄킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 $-N$ (헤테로시클릴) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (헤테로시클릴알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -아릴기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -아릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -아랄킬기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -아랄킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)- $C(=O)$ -헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -아릴, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -아릴, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -아랄킬, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (아릴)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (아릴) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (아랄킬)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (아랄킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴알킬) $_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -알킬기, $C(=O)-O$ -아릴기- $C(=O)-O$ -아랄킬기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R^4 는 $-H$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되며;

R^5 및 R^8 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우, 부재할 수 있고; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우, 부재할 수 있으며;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-S$ -헤테로시클릴기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N$ (알킬) $_2$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 $-N$ (헤테로시클릴) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 $-N$ (헤테로시클릴알킬) $_2$ 기 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

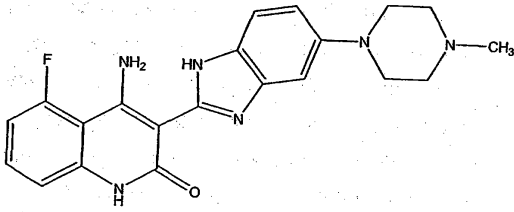
R^9 는 $-H$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 FLT-3이다. 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 c-Kit이다. 또 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 c-ABL이다. 또 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 FGFR3이다. 또 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 p60src이다. 또 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 VEGFR3이다. 또 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 PDGFR α 이다. 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 PDGFR β 이다.

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 가진다.

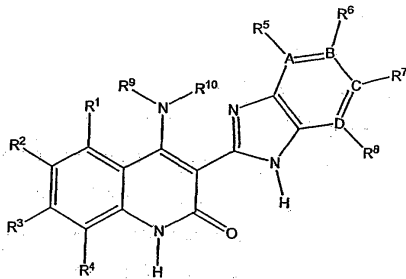
(화학식 I)



세포 분할 주기 2 키나제에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Cdc2, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3이다. 일부 그러한 구체예에서, Cdc2 또는 다른 키나제는 투여 후 피험자에게서 저해된다. Cdc2를 저해하는 방법에서, 화학식 I은 하기 구조를 가진다:

(화학식 I)



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되며;

R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기,

치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬기}$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{아릴}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{아릴}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{아랄킬}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬기}$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아릴기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{아릴기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{아릴})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아랄킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{아랄킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{아랄킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2\text{기}$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{알킬기}$, $C(=O)-O-\text{아릴기}$, $-C(=O)-O-\text{아랄킬기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴기}$ 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬기}$ 중에서 선택되고;

R^4 는 $-H$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되며;

R^5 및 R^8 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우, 부재할 수 있고; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우, 부재할 수 있으며;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-S-\text{헤테로시클릴기}$, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})_2\text{기}$, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 또는 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2\text{기}$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^9 는 $-H$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-S-\text{헤테로시클릴기}$, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬기}$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬기})$, 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2\text{기}$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴기}$ 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬기}$ 중에서 선택되며;

R^2 및 R^3 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-O-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴기}$, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-S(=O)-\text{알킬기}$, 치환 및 비치환 $-S(=O)-\text{헤테로시클릴기}$, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{아릴기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{아릴기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{아릴})_2\text{기}$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{아랄킬기})$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{아}$

알킬)기, 치환 및 비치환 $-N(\text{아랄킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{아릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{아릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{아랄킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{아랄킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{아릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{아릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{아랄킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아랄킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{아랄킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{아랄킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, $C(=O)-O-\text{아릴}$ 기, $-C(=O)-O-\text{아랄킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}$ 기 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기 중에서 선택되고;

R^4 는 $-H$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되며;

R^5 및 R^8 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우, 부재할 수 있고; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우, 부재할 수 있으며;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-S-\text{헤테로시클릴}$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})_2$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 또는 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 둘다 탄소이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 는 $-H$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 $-NH_2$ 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 는 $-H$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 히드록시알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기 또는 치환 및 비치환 아미노알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 는 $-H$, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 축합 불포화 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되는데, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화, 또는 치환 및 비치환 아미노알킬기이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 4-아미노메틸벤질기, 벤즈이미다졸일기, 퀴누클리딘일기, 피페리딘일기, 피페리딘일알킬기, 피롤리딘일기, 피롤리딘일알킬기, N-알킬피롤리딘일알킬기, 이미다졸일알킬기, 테트라히드로푸란일알킬기, 아미노시클로헥실기, 히드록시시클로헥실기 또는 2,2-디메틸-3-아미노프로필기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘일기이다. 다른 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘-3-일기이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 단환, 이환 및 다환 포화 헤테로시클릴기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 치환 및 비치환 피페리딘일옥시, 치환 및 비치환 모르폴린일 또는 치환 및 비치환 피페라진일 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, 메톡시, N-메틸피페리딘-3-일옥시, N-메틸피페리딘-4-일옥시, 모르폴린-4-일, N-메틸피페라진-4-일 또는 N-에틸피페라진-4-일 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기 또는 -CO₂H 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 치환 및 비치환 페닐기, 치환 및 비치환 티오펜기, 치환 및 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘일기, 치환 및 비치환 피리딘일기, 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기, 치환 및 비치환 피리딘일알콕시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기 또는 -CO₂H 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 페닐, 2-히드록시페닐, 2-아미노-4-카르복시페닐, 2,6-디플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-카르복시페닐, 3-아세틸페닐, 3-아미도페닐, 3-히드록시페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-카르복시아미도페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐 또는 4-카르복시페닐 중에서 선택되는 치환 및 비치환 아릴기이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 메틸, 메톡시 또는 -CO₂H 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -CO₂H이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환

아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기 또는 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 페닐기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기, 디알킬아미노알콕시기, 치환 및 비치환 피롤리딘일알콕시기, 치환 및 비치환 피롤리딘온알콕시, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기 또는 치환 및 비치환 -N(H)(피롤리딘일알킬)기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 메톡시, 3-아세트아미도페닐기, 4-카르복시아미도페닐기, 4-카르복시페닐기, 2-알킬이미다졸일기, N-알킬피페라진일기, 3-치환 피롤리딘일기, 4-카르복시아미도피페리딘일기, 디메틸아미노기 또는 -N(H)(시클로헥실알킬)기 중에서 선택되는데, 여기서 상기 시클로헥실 부분은 히드록시로 치환된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시 및 디메틸아미노기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H 또는 -CH³ 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H, -F, -OH 또는 포화 헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵은 A가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재한다. 일부 그러한 구체예에서, A 및 D는 둘다 탄소이고, R⁵은 -H이며, R⁸은 -H이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, -OH, 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알콕시기, 치환 및 비치환 피롤리딘일알콕시기, 치환 및 비치환 피페리딘일알콕시기, 치환 및 비치환 테트라히드로푸란일알콕시기, 치환 및 비치환 모르폴린일알콕시기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(피페리딘일)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(피페리딘일)기, 치환 및 비치환 -N(H)(피페리딘일알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, 치환 및 비치환 모르폴린일기, 치환 및 비치환 피페라진일기, 치환 및 비치환 디아제핀일기, 치환 및 비치환 트리아졸일기, 치환 및 비치환 티오모르폴린 1-옥시드기, 치환 및 비치환 피리딘일알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, -OH, 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환

및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(피페리딘일)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-(모르폴린-4-일)기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-(피페라진-1-일)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -CN 또는 -OH 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 그러한 구체예에서, B 및 C는 둘다 탄소이고, R⁶ 및 R⁷은 둘다 -H이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이고, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 모두 -H이다.

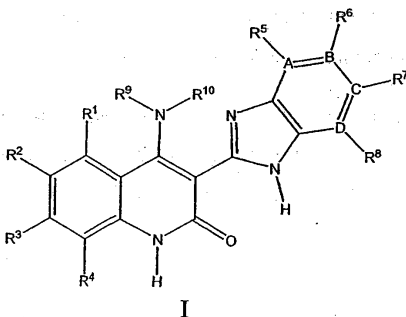
피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β 또는 FLT-3에 대하여 10 μ M 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μ M 이하, 0.1 μ M 이하, 0.050 μ M 이하, 0.030 μ M 이하, 0.025 μ M 이하 또는 0.010 μ M 이하이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 피험자는 포유류 또는 인간이다.

피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3을 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Cdc2 키나제, c-Kit, p60src, c-ABL, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 암이다.

SRC, FGR, YES에 관련된 FYN 발암 유전자에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Fyn이다. 일부 그러한 방법에서, Fyn은 투여 후 피험자에게서 저해된다. Fyn을 저해하는 방법에서 화학식 I은 하기 구조를 갖는다:



상기 식에서:

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹ 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 아릴기 또는 치환 및 비치환 아랄킬기 중에서 선택되고;

R⁴는 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵은 A가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재하며;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH,

치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수 있고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 중에서 선택되고;

R¹⁰은 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 둘다 탄소이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되는데, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 치환 및 비치환 퀴놀리딘일기, 치환 및 비치환 피페리딘일기, 치환 및 비치환 N-알킬피페리딘일기, 치환 및 비치환 피페리딘일알킬기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, 치환 및 비치환 N-알킬-피롤리딘일 또는 치환 및 비치환 피롤리딘일알킬기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁹는 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 퀴놀리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일, 3-피페리딘일메틸 또는 피롤리딘-3-일 중에서 선택된다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹ 및 R³은 독립적으로 -H 또는 -F 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 치환 및

비치환 아틸기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 수가 1 내지 4인 치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 치환 아틸기 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R^2 는 -H, -Cl, -Br 및 -I 중에서 선택된다. 또 다른 그러한 구체예에서, R^2 는 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -F이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 는 -H이거나; 또는 B가 질소인 경우, R^5 는 부재한다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기$ 또는 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$ 또는 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$ 중에서 선택되는데, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화 또는 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬기$ 이고; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 그러한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F 또는 -Cl 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 그러한 구체예에서, B는 탄소이고, R^6 은 -H이거나; 또는 C는 탄소이고, R^7 은 -H이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 및 R^7 은 독립적으로 치환 및 비치환 피페리딘일기, 치환 및 비치환 모르폴린일기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(피페리딘일)기$ 또는 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 4-알킬피페라진-1-일기, 4-알킬-2-알킬-피페라진-1-일기, 4-알킬-3-알킬피페라진-1-일기, 모르폴린-4-일기, 2-디알킬아미노알킬-5-알킬모르폴린-4-일기, 3-디알킬아미노피롤리딘-1-일기, 3-디알킬아미노알킬피롤리딘-1-일기, $-N(알킬)(1-알킬피페리딘일)기$ 또는 $-N(알킬)-C(=O)-알킬기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 4-메틸피페라진-1-일기, 4-에틸피페라진-1-일기, 4-이소프로필피페라진-1-일기, 4-메틸-2-메틸피페라진-1-일기, 4-에틸-2-메틸피페라진-1-일기, 4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일기, 4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일기, 4-메틸-3-메틸피페라진-1-일기, 모르폴린-4-일기, 2-디메틸아미노메틸-5-메틸모르폴린-4-일기, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일기, 3-디메틸아미노메틸피롤리딘-1-일기, $-N(메틸)(1-메틸피페리딘-4-일)기$ 또는 $-N(메틸)-C(=O)-메틸기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

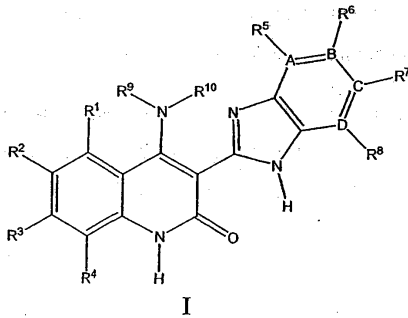
피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 본 화합물의 IC_{50} 값은 Fyn에 대하여 10 μM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC_{50} 값은 1 μM 이하, 0.1 μM 이하, 0.050 μM 이하, 0.030 μM 이하, 0.025 μM 이하 또는 0.010 μM 이하이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 피험자는 포유류 또는 인간이다.

피험자에게서 Fyn을 저해하는 방법 및 피험자에게서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 자가면역 질환이고, 일부 그러한 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 류마티스관절염 또는 전신성 홍반성 낭창이다. 다른 그러한 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 기관 이식 거부 반응이다.

림프구 특이적인 단백질 티로신 키나제에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Lck이다. 일부 그러한 방법에서, Lck는 투여 후 피험자에게서 저해된다. Lck를 저해하는 방법에서, 화학식 I은 하기 구조를 가진다:



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹, R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되고;

R⁴는 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵은 A가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재하며;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하며;

R⁹은 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 중에서 선택되고;

R¹⁰은 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 둘다 탄소이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 -H, 아미노알킬기, 알킬아미노알킬기, 디알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되는데, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다. 일부 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴놀리딘일기, 피페리딘일기, N-알킬피페리딘일기, 피페리딘일알킬기, 피롤리딘일기 또는 피롤리딘일알킬기 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R⁹는 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹ 및 R³은 독립적으로 -H 또는 -F 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I 또는 탄소 원자 수가 1 내지 4인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br 및 메틸 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R²는 -H, -Cl 및 -Br 중에서 선택된다. 또 다른 구체예에서, R²는 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³은 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A는 탄소이고, R⁵는 -H이거나; 또는 D는 탄소이며, R⁸은 -H이다. 일부 그러한 구체예에서, A 및 D는 둘다 탄소이고, R⁵ 및 R⁸은 둘다 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되는데, 여기서 상기 헤테로시클릴 부분은 포화, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기이고; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다. 일부 그러한 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F 또는 -Cl 중에서 선택되고; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 그러한 구체예에서, B는 탄소이고, R⁶은 -H이거나; 또는 C는 탄소이고, R⁷은 -H이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 치환 및 비치환 피페라진일기, 치환 및 비치환 모르폴린일기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(피페리딘일)기 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 4-알킬피페라진-1-일기, 4-알킬-2-알킬-피페라진-1-일기, 4-알킬-3-알킬-피페라진-1-일기, 모르폴린-4-일기, 2-디알킬아미노알킬-5-알킬모르폴린-4-일기, 3-디알킬아미노피롤리딘-1-일기, 3-디알킬아미노알킬피롤리딘-1-일기, -N(알킬)(1-알킬피페리딘일)기 또는 -N(알킬)-C(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 4-메틸피페라진-1-일기, 4-에틸피페라진-1-일기, 4-이소프로필피페라진-1-일기, 4-메틸-2-메틸피페라진-1-일기, 4-에틸-2-메틸피페라진-1-일기, 4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일기, 4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일기, 4-메틸-3-메틸피페라진-1-일기, 모르폴린-4-일기, 2-디메틸아미노메틸-5-메틸모르폴린-4-일기, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일기, 3-디메틸아미노메틸피롤리딘-1-일기, -N(메틸)(1-메틸피페리딘-4-일)기 또는 -N(메틸)-C(=O)-메틸기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

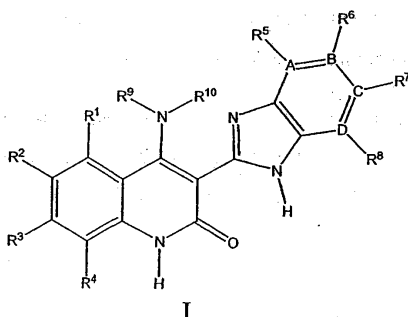
피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 본 화합물의 IC₅₀ 값은 Lck에 대하여 10 µM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 µM 이하, 0.1 µM 이하, 0.050 µM 이하, 0.030 µM 이하, 0.025 µM 이하 또는 0.010 µM 이하이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 피험자는 포유류 또는 인간이다.

피험자에게서 Lck를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 자가면역 질환이고, 일부 그러한 구체예에서 상기 생물학적 상태는 류마티스관절염 또는 전신성 홍반성 낭창이다. 다른 그러한 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 기관 이식 거부 반응이다.

Tie-2에 관한 방법

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Tie-2이다. 일부 그러한 방법에서, Tie-2는 투여 후 피험자에게서 저해된다. Tie-2를 저해하는 방법에서, 화학식 I은 하기 구조를 가진다:



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치

환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되며;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -CO₂H, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기 또는 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R² 및 R³은 함께 결합하여 고리기를 형성할 수 있고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재하고;

R⁶은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고;

R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치

환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴알킬기- $C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N(H)$ (헤테로시클릴알킬)기, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -알킬기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^8 은 독립적으로 $-H$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^9 은 $-H$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, $-NH_2$ 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^9 및 R^{10} 은 함께 결합하여 5, 6 또는 7 개의 고리 구성원을 가진 고리를 형성하며;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되고;

R^2 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R^6 은 $-H$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴)기 또는 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고;

R^7 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (알킬)기, 치환 및 비치환 $-N(H)$ (헤테로시클릴)기 또는 치환 및 비치환 $-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 둘다 탄소이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, $-NH_2$ 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기(상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다), 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기(상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다) 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기(상기 헤테로시클릴 부분은 포화이다) 중에서 선택된다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 알콕시기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^9 은 $-H$ 또는 퀴누클리딘일 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R^9 은 $-H$ 이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$, 치환 및 비치환 피페리딘일옥시기, 치환 및 비치환 피페리딘일알콕시기, 치환 및 비치환 모르폴린일옥시기 또는 치환 및 비치환 모르폴린일알콕시기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^1 은 $-H$ 또는 $-Cl$ 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, R^1 은 $-H$ 이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, 치환 및 비치환 피리딘일알콕시기 중에서 선택된다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵는 -H이거나, 또는 A가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶은 -H, 치환 및 비치환 모르폴린일기, 치환 및 비치환 모르폴린일알콕시기, 치환 및 비치환 피롤리딘일기, 치환 및 비치환 피롤리딘일알콕시기, 치환 및 비치환 피페리딘일기, 치환 및 비치환 피페리딘일옥시기, 치환 및 비치환 피페라진일기 또는 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 B가 질소인 경우 부재할 수 있다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁷은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 모르폴린일기, 치환 및 비치환 피리딘일알킬기 또는 치환 및 비치환 피페라진일기 중에서 선택되거나; 또는 C가 질소인 경우 부재할 수 있다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁸은 -H이거나, 또는 D가 질소인 경우 부재한다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 본 화합물의 IC₅₀ 값은 Tie-2에 대하여 10 µM 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 µM 이하, 0.1 µM 이하, 0.050 µM 이하, 0.030 µM 이하, 0.025 µM 또는 0.010 µM이다.

피험자에게서 Tie-2를 저해하는 방법 및/또는 피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 피험자는 포유류 또는 인간이다.

피험자에게서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 암이다.

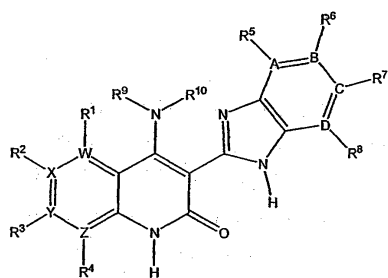
피험자에게서 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 일부 구체예에서, 본 화합물, 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 제제 또는 약물의 성분이다. 일부 그러한 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제 활성화는 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFRα 또는 PDGFRβ 활성화 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제 활성화는 GSK-3, Cdk2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FLT-3, Fyn, Lck 또는 Tie-2 활성화 중에서 선택된다. 다른 그러한 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제 활성화는 CHK1 활성화이다.

다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 혼합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 전술한 여러 가지 구체예에 기재된 R¹ 내지 R¹⁰ 값 중 어떠한 것을 가진 화합물을 제공한다.

또한, 본 발명은 약물의 제조 및 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFRα 또는 PDGFRβ 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태의 치료에서 화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 혼합물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 화학식 IB의 화합물을 사용하여 피험자에게서 GSK-3을 저해하는 방법 및 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 피험자의 GSK-3 저해용 약물 제조 및 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 IB의 화합물의 용도를 제공한다. 한 가지 양태에서, GSK-3을 저해하는 방법 또는 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법은 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 본 명세서에 기재된 다른 키나제 중 임의의 것을 저해하는 방법 및 화학식 IB의 화합물을 사용하여 그러한 키나제에 의해 매개되는 임의의 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, GSK-3은 투여 후 피험자에게서 저해된다. 화학식 IB는 하기 구조를 가진다:

(화학식 IB)



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

W, X, Y 및 Z는 독립적으로 탄소 및 질소로 구성된 군 중에서 선택되며, W, X, Y 및 Z 중 하나 이상은 질소이고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R¹은 W가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R²은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -OH, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 시클로알켄일기, 치환 또는 비치환 시클로알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴기, -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂기, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬)기 또는 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R² 및 R³은 X 및 Y가 모두 탄소일 경우 함께 결합하여 고리기를 형성할 수 있거나; 또는 R²는 X가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, -CO₂H, -CN, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(시클로알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -NO₂, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)기 또는 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R² 및 R³은 X 및 Y가 모두 탄소일 경우, 결합하여 함께 고리기를 형성할 수 있거나; 또는 R³은 Y가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^1 은 W가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -OH, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 시클로알켄일기, 치환 또는 비치환 시클로알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 또는 치환 또는 비치환 아릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 는 X가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, -CO₂H, -CN, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(시클로알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기 또는 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R^3 은 Y가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^4 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^4 는 Z가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^5 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^6 은 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 알콕시기 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^7 은 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 알콕시기 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^8 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수 있다.

화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이다. 일부 그러한 구체예에서, R_5 는 -H이고, R^6 은 -H이며, R^7 은 -H이고, R^8 은 -H이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 둘다 탄소이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, W는 질소이다. 일부 그러한 구체예에서, X, Y 및 Z는 모두 탄소이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, X는 질소이다. 일부 그러한 구체예에서, W, Y 및 Z는 모두 탄소이다.

화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, Y는 질소이다. 일부 그러한 구체예에서, W, X 및 Z는 모두 탄소이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, Z는 질소이다. 일부 그러한 구체예에서, W, X 및 Y는 모두 탄소이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, W, X, Y 및 Z 중 두 개는 질소 원자이다. 일부 그러한 구체예에서, X 및 Z는 질소 원자이고, W 및 Y는 탄소 원자이다.

GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알콕시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 시클로알킬기 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 비치환 알콕시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 시클로알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기(상기 헤테로시클릴기는 포화이다), 치환 또는 비치환 아릴알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환(헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기 또는 치환 또는 비치환 알킬 -(SO₂)-알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹는 치환 또는 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 시클로알킬기 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기 중에서 선택된다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘일기, 피페리딘일기, 피롤리딘일기 및 아미노시클로헥실기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘일기이고, 일부 그러한 구체예에서, R⁹는 퀴누클리딘-3-일기이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹는 단환, 이환 또는 다환 포화 헤테로시클릴기 중에서 선택된다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl 또는 -CH₃기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R¹은 -H 또는 -F이다. 다른 그러한 구체예에서, R은 -H이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CH₃, -NO₂, -OMe, -CN, -CO₂H, 치환 또는 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘기, 치환 또는 비치환 티오펜기, 치환 또는 비치환 이미다졸기, 치환 또는 비치환 3-피리딜기, 치환 또는 비치환 4-피리딜기, 2-치환 페닐기, 2,4-이치환 페닐기, 4-치환 페닐기, 3-치환 페닐기, 2,6-이치환 페닐기, 페닐, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기 또는 치환 또는 비치환 알킬아미노기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F 또는 -CH₃이다. 다른 그러한 구체예에서, R²는 -F이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 페닐, 2-클로로페닐, 2-메틸페닐, 2-에틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-니트로페닐, 3-카르복시페닐, 3-아세틸페닐, 3-아미노페닐, 3-히드록시페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-카르보메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-우레이도페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 4-니트로페닐, 4-에틸페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-아세틸페닐, 4-아세트아미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-포르밀페닐, 4-메틸티오펜, 4-디메틸아미노페닐, 4-카르보메톡시페닐, 4-카르보에톡시페닐, 4-카르복시아미도페닐, 4-(메틸술포닐)페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-아미노-4-카르보메톡시페닐, 2-아미노-4-카르복시페닐, 2,6-디플루오로페닐 또는 3,4-(메틸렌디옥시) 페닐 중에서 선택되는 치환 또는 비치환 아릴기이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H 또는 -CH₃이다. 일부 그러한 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법

의 일부 구체예에서, R^5 및 R^8 은 독립적으로 -H 또는 포화 헤테로시클릴기 중에서 선택되거나, 또는 부재한다. 일부 그러한 구체예에서, R^5 및 R^8 은 독립적으로 -H 또는 포화 헤테로시클릴기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서 R^5 는 -H이고, R^8 은 -H이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -OH 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^6 은 -H이고, R^7 은 -H이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 는 -H이고, R^6 은 -H이며, R^7 은 -H이고, R^8 은 -H이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OH, -CN, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기 또는 -C(=O)-NH₂기 중에서 선택된다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CN, -OMe, 히드록시알킬아미노기, 디알킬아미노기, 디알킬아미노알킬아미노기, 알콕시알킬아미노기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬아미노기, 아세트아미도알킬아미노기, 시아노알킬아미노기, 알콕시알킬아미노기, 티오알킬아미노기, (메틸술포닐)알킬아미노기, 시클로알킬알킬아미노기, 디알킬아미노알콕시기, 헤테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 피페리딘일기, 치환 또는 비치환 이미다졸일기, 치환 또는 비치환 모르폴린일기, 치환 또는 비치환 피롤일기, 치환 또는 비치환 피롤리딘일기, 치환 또는 비치환 피페라진일기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기 또는 -C(=O)-NH₂기 중에서 선택된다. 일부 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OH, -CN, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기 및 -C(=O)-NH₂기 중에서 선택된다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 치환 또는 비치환 알킬아미노기 또는 치환 또는 비치환 디알킬아미노기 중에서 선택된다. 일부 그러한 구체예에서, R^3 은 디메틸아미노기이다.

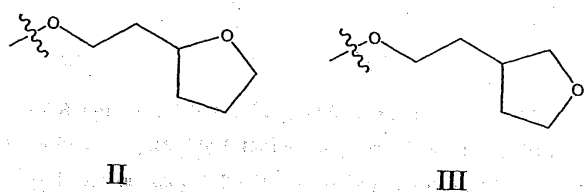
피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^{10} 은 모두 -H이다.

화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, 본 화합물의 IC₅₀ 값은 GSK-3에 대하여 10 μ M 이하이다. 다른 그러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μ M 이하, 0.1 μ M 이하, 0.050 μ M 이하, 0.030 μ M 이하, 0.025 μ M 이하 또는 0.010 μ M 이하이다.

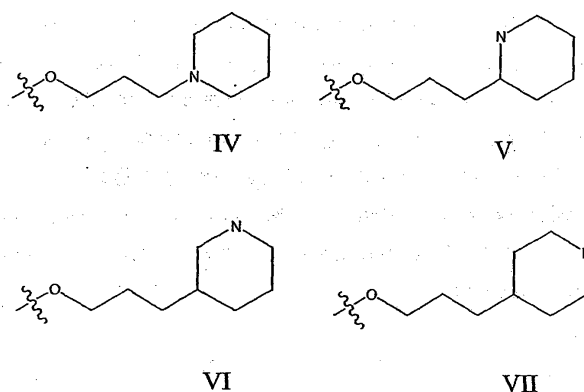
피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 피험자는 포유류이고, 일부 구체예에서는 인간이다.

피험자에게서 GSK-3를 저해하는 방법 및/또는 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 저해하는 방법의 일부 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 당뇨병이고, 일부 그러한 구체예에서 상기 생물학적 상태는 비인슐린 의존성 소아 당뇨병(NIDDM)이다. 다른 그러한 구체예에서, 상기 생물학적 상태는 알츠하이머 질환 또는 쌍극성 장애이다.

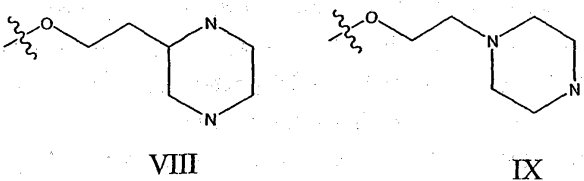
헤테로시클릴기를 포함하는 기에서, 헤테로시클릴기는 다양한 방식으로 부착될 수 있다. 예를 들면, 헤테로시클릴알콕시기에서 헤테로시클릴기는 여러 가지 고리 구성원을 통하여 헤테로시클릴알콕시기의 알콕시기의 메틸렌 탄소에 결합될 수 있다. 한정하는 것은 아니지만, 헤테로시클릴알콕시기의 헤테로시클릴기가 테트라히드로푸란인 경우, 그 기는 하기 두 화학식에 해당하는 식 -OCH₂CH₂(테트라히드로푸란일)로 나타낼 수 있다:



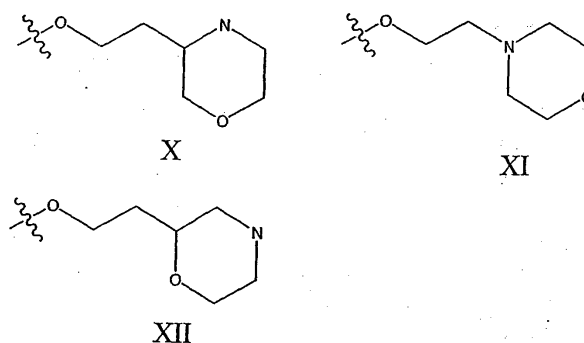
상기 식에서, 화학식 II는 $-OCH_2CH_2$ (2-테트라히드로푸란일) 또는 $-OCH_2CH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)기로 나타낼 수 있고, 화학식 III은 $-OCH_2CH_2$ (3-테트라히드로푸란일) 또는 $-OCH_2CH_2$ (테트라히드로푸란-3-일)기로 나타낼 수 있다. 헤테로시클릴기가 N 함유 이종환, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 또는 피롤리딘인 경우, 그 이종환은 N 함유 이종환 내 고리 탄소 원자를 통하여 질소 원자를 통하여 메틸렌 탄소에 결합될 수 있다. 이들 양자가 바람직하다. $-OCH_2CH_2CH_2$ (헤테로시클릴)기에 대하여 헤테로시클릴기가 피페리딘인 경우, 하기 화학식이 가능하고 바람직하다:



화학식 IV는 $-O(CH_2)_3$ (N-피페리딘일) 또는 $-O(CH_2)_3$ (1-피페리딘일) 또는 $-O(CH_2)_3$ (피페리딘-1-일)기의 예이다. 화학식 V는 $-O(CH_2)_3$ (2-피페리딘일) 또는 $-O(CH_2)_3$ (피페리딘-2-일)기의 예이다. 화학식 VI는 $-O(CH_2)_3$ (3-피페리딘일) 또는 $-O(CH_2)_3$ (피페리딘-3-일)기의 예이다. 화학식 VII은 $-O(CH_2)_3$ (4-피페리딘일) 또는 $-O(CH_2)_3$ (피페리딘-4-일)기의 예이다. $-OCH_2CH_2$ (헤테로시클릴)기에 대하여 헤테로시클릴기가 피페라진인 경우, 하기 화학식이 가능하고 바람직하다:

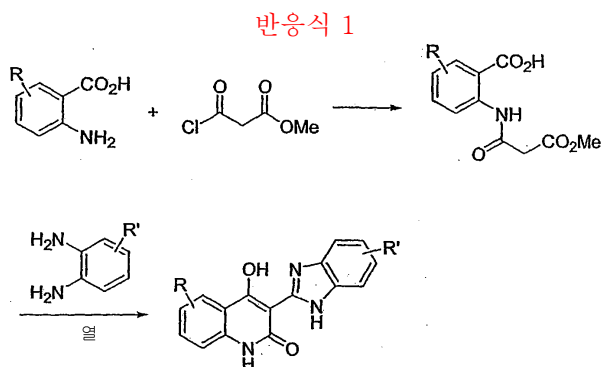


화학식 VIII은 $-O(CH_2)_2$ (2-피페라진일) 또는 $-O(CH_2)_2$ (피페라진-2-일)기의 예이고, 화학식 IX는 $-O(CH_2)_2$ (1-피페라진일) 또는 $-O(CH_2)_2$ (N-피페라진일) 또는 $-O(CH_2)_2$ (피페라진-1-일)기의 예이다. $-OCH_2CH_2$ (헤테로시클릴)기에 대하여 헤테로시클릴기가 모르폴린인 경우, 하기 구조식이 가능하고 바람직하다:

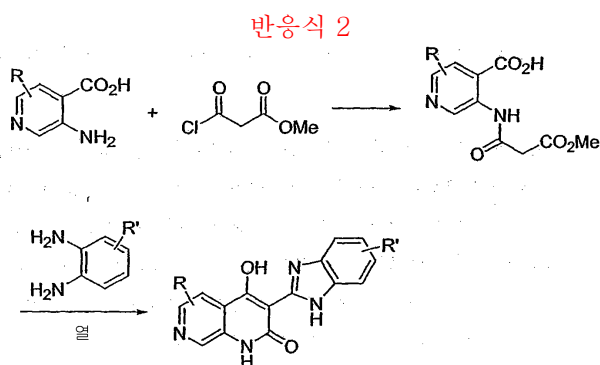


화학식 X는 $-O(CH_2)_2(3\text{-모르폴린일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{모르폴린-3-일})$ 기의 예이고, 화학식 XI는 $-O(CH_2)_2(4\text{-모르폴린일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-모르폴린일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{모르폴린-4-일})$ 기의 예이며, 구조식 XII은 $-O(CH_2)_2(2\text{-모르폴린일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{모르폴린-2-일})$ 기의 예이다. $-OCH_2CH_2(\text{헤테로시클릴})$ 기에서 헤테로시클릴기가 피롤리딘인 경우, 이용 가능한 화학식으로 $-O(CH_2)_2(1\text{-피롤리딘일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-피롤리딘일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피롤리딘-1-일})$, $-O(CH_2)_2(2\text{-피롤리딘일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피롤리딘-2-일})$ 및 $-O(CH_2)_2(3\text{-피롤리딘일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피롤리딘-3-일})$ 이 있음이 관찰된다.

화학식 I 및 IB의 화합물은 반응식 1 내지 6 및 실시예에 나타난 바와 같이 간단한 출발 분자로부터 합성될 수 있다. 반응식 1에 나타난 바와 같이, 일반적으로 화학식 I의 화합물의 히드록시 유도체는 아민 및 카르복실산기로 치환된 방향족 화합물을 사용하여 제조할 수 있다. 그 다음, 이러한 화합물은 반응식 3 및 5 및 실시예에 기재된 방법을 사용하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 IB의 화합물과 같은 화학식 I의 이중환 유사체의 히드록시 유도체는 반응식 2에 나타난 바와 같이 화합물의 적절한 헤테로방향족 유사체를 사용하여 유사하게 제조할 수 있다. 그 다음, 이들은 반응식 4 및 5에 기재된 방법을 사용하여 화학식 IB의 화합물과 같은 화학식 I의 이중환 유사체로 전환시킬 수 있다.



반응식 1에서, 치환 방향족 화합물, 예컨대 치환 또는 비치환 2-아미노벤조산을 아실 할로젠화물, 예컨대 메틸 2-(클로로 카르보닐)아세테이트와 반응시켜서 아민을 생성하고, 이를 치환 또는 비치환 1,2-디아미노벤젠과 반응시킨다. 얻어지는 생성물은 화학식 I의 화합물의 4-히드록시-치환 유사체이다.

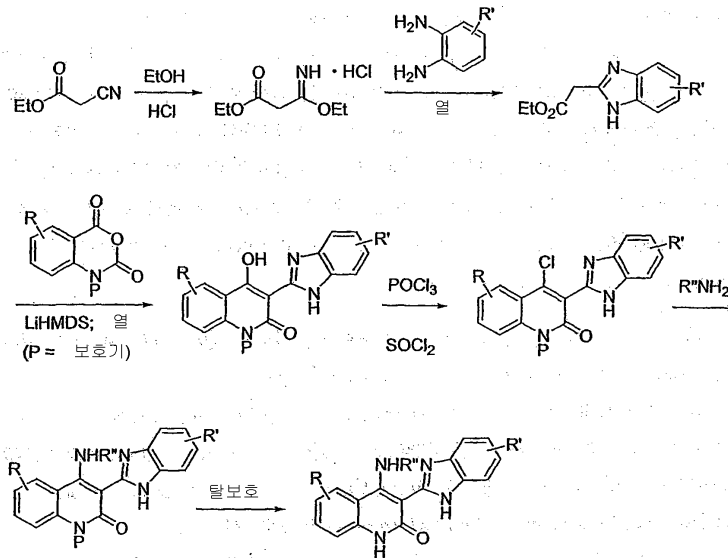


반응식 2에 나타난 바와 같이, 치환 피리딘, 예컨대 치환 또는 비치환 3-아미노-피리딘-4-카르복실산을 아실 할로젠화물, 예컨대 메틸 2-(클로로 카르보닐)아세테이트와 반응시켜서 아민을 생성하고, 이를 치환 또는 비치환 1,2-디아미노벤젠 또는 피리딘 유사체와 반응시킨다. 얻어지는 생성물은 화학식 I 또는 IB의 4-히드록시-치환 이중환 유사체이다. 상이한 치환 패턴으로 출발 피리딘, 예컨대 2-아미노니코틴산(2-아미노피리딘-4-카르복실산)을 사용하면, 질소가 최종 화합물의 피리딘 고리 내 상이한 위치에 있는 화합물이 제공된다. 당업자라면, 반응식 2에 설명된 절차를 변경하여 화학식 I 및 IB의 화합물의 다양한 4-히드록시 이중환 유사체를 생성할 수 있음을 알 것이다.

반응식 3은 화학식 I의 다양한 화합물의 합성을 할 수 있는 일반 합성 경로를 예시한다. 반응식 3을 조사한 바, 화학식 I의 화합물의 4-히드록시 치환 유사체가 옥시염화인 또는 염화티오닐과 반응시킴으로써 4-클로로 유도체로 전환될 수 있는 것으로 나타났다. 그 다음, 4-클로로 유도체를 적절한 아민, 예컨대 알킬아민, 디알킬아민, 헤테로시클릴아민, 시클로알킬아민, 방향족 아민 등과 반응시켜서 화학식 I의 해당 보호된 화합물을 생성할 수 있다. 탈보호시키면, 화학식 I의 최종 소정의 화합물을 얻는다.

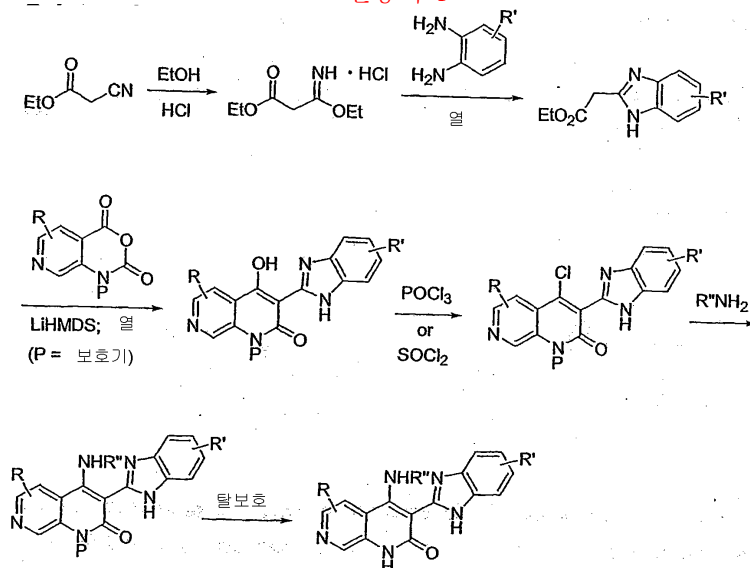
이사토산 무수물을 합성하는 데 사용되는 다양한 2-아미노벤조산 출발 물질은 시중 구입하거나, 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반 이사토산 무수물 합성 방법은 문헌(J. Med. Chem. 1981,24 (6), 735 및 J. Heterocycl. Chem. 1975,12 (3), 565)에 기재되어 있으며, 본 명세서에서 충분히 설명하는 모든 목적에 대하여 그 전체를 참고 인용한다.

반응식 3



반응식 4는 화학식 IB의 다양한 이종환 화합물을 합성할 수 있는 일반 합성 경로를 예시한다. 반응식 4을 조사한 바, 화학식 IB의 4-히드록시 치환 유사체를 옥시염화인 또는 염화티오닐과 반응시킴으로써 4-클로로 유도체로 전환시킬 수 있는 것으로 나타났다. 그 다음, 4-클로로 유도체는 적절한 아민, 예컨대 알킬아민, 디알킬아민, 헤테로시클릴아민, 시클로알킬아민, 방향족 아민 등과 반응시켜서 화학식 IB의 해당 보호된 화합물을 생성할 수 있다. 탈보호하면, 화학식 I의 화합물의 최종의 소정 이종환 유사체가 얻어진다.

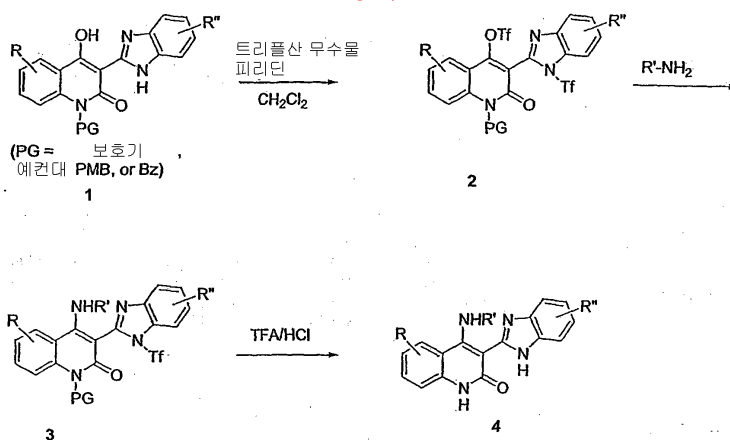
반응식 4



반응식 5는 화학식 I의 다양한 화합물을 합성할 수 있는 일반 합성 경로를 나타낸다. 반응식 5를 조사한 바, 화학식 I의 화합물의 4-히드록시 치환 유사체의 히드록시기를 트리플레이트화제, 예컨대 트리플산 무수물로 트리플화함으로써 이탈기

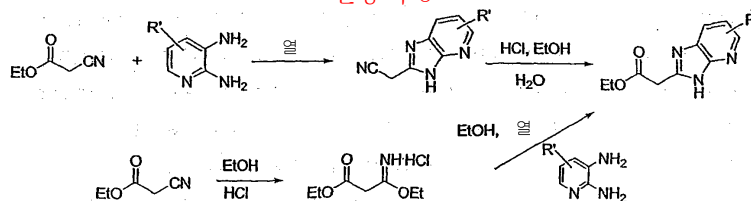
로 전환시킬 수 있는 것으로 나타났다. 그 다음, 생성된 트리플레이트를 매우 다양한 질소 친핵체, 예컨대 3-아미노퀴누클리딘 및 다른 아민과 반응시켜서 화학식 I의 화합물의 보호된 유사체를 생성할 수 있다. 얻어진 생성물을 탈보호하면, 화학식 I의 소정 화합물이 얻어진다. 유사한 절차를 사용하여 화학식 I의 이중환 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 5



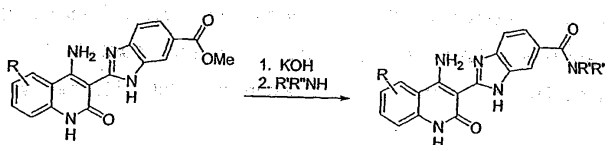
헤테로방향족 디아민은 간단히 제조하고, 화학식 I 및 IB의 화합물의 전구체 및 화학식 I 및 IB의 화합물의 이중환 유사체로서 사용할 수 있으며, 여기서 A, B, C 또는 D 중 하나 이상은 반응식 6에 나타난 바와 같이 질소이다.

반응식 6



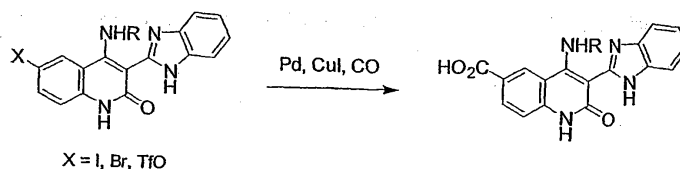
반응식 6에 나타난 바와 같이, 에틸 시아노아세테이트와 같은 화합물은 2 개의 아미노기, 예컨대 치환 또는 비치환 1,2-디아미노피리딘을 함유하는 치환 또는 비치환 이중환과 축합하여 치환 또는 비치환 2-이미다졸[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트를 얻으며, 이어서 산성 매질 중에서 가수분해하여 치환 또는 비치환 에틸 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트를 얻는다. 대안의 경로로서, 치환 또는 비치환 에틸 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트는 3-에톡시-3-이미노프로판오에이트의 염산염 및 치환 또는 비치환 1,2-디아미노피리딘과 같은 화합물로부터 얻을 수 있다. 치환 또는 비치환 에틸 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트를 적절한 방향족 화합물과 반응시키면, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 이중환 유사체를 얻으며, 여기서 A, B, C 또는 D 중 하나는 질소 원자이다.

반응식 7

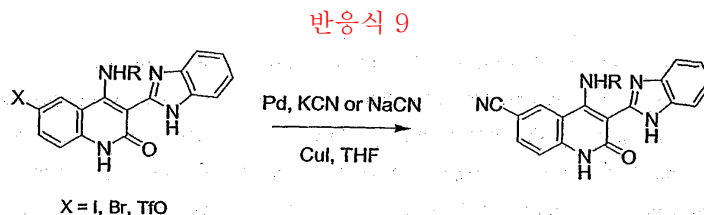


벤즈이미다졸 고리 상의 치환기의 도입은 합성 초기 단계로 한정할 필요는 없으며, 퀴놀린은 고리의 형성 후 수행할 수 있다. 예를 들면, 아미드는 반응식 7에 나타난 고급 산 중간체를 다양한 아민과 커플링함으로써 얻을 수 있다.

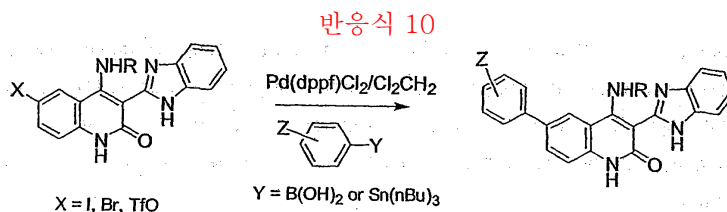
반응식 8



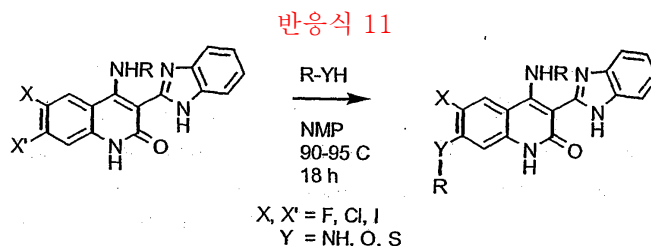
C-6 또는 C-7 할로겐화물을 산 기로 전환시키는 것은 본 명세서에서 충분히 설명하는 모든 목적을 위해 그 전체를 참고로 포함하는 하기 문헌의 절차를 사용하여 수행하였다(Koga, H.; et al., Tet. Let., 1995, 36, 1, 87-90; 및 Fukuyama, T.; et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3125-3126).



C-6 또는 C-7 할로겐화물을 시아노기로 전환시키는 것은 본 명세서에서 충분히 설명하는 모든 목적을 위해 그 전체를 참고로 포함하는 하기 문헌의 절차를 사용하여 수행하였다(Anderson, B. A.; et al., J. Org.Chem., 1998, 63, 8224-828). 반응식 9에 대한 바람직한 조건은 하기 방법26에 기재되어 있다.



C-6 또는 C-7 할로겐화물을 아릴기로 전환시키는 것은 후술되는 바와 같은 표준 스톱키 또는 스틸 절차를 사용하여 수행하였다.



디할로퀴놀론을 사용한 추가 작용기화는 디할로퀴놀론을 친핵체, 예컨대 아민, 알콜 및 티올과 반응시킴으로써 반응식 11에 나타난 바와 같이 수행하였다.

화학식 I 및 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 혼합물은 본 명세서에 기재된 목적에 사용할 수 있는 약물을 제조하는 데 사용할 수 있고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 여러 가지 생물학적 상태를 치료하는 데 사용할 수 있다.

약학 제제는 본 명세서에 기재된 것과 같은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 전술한 구체예 중 임의의 화합물을 포함할 수 있다.

또한, 본 발명은 본 발명의 1 이상의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 혼합함으로써 제조할 수 있는 조성물을 제공하여 VEGF-RTK의 화성에 관련된 다양한 장애, 특히 암과 연관된 혈관 형성, 또는 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFR α 및 PDGFR β 와 관련된 장애를 치료 또는 경감할 수 있다. 본 발명의 조성물은 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제를 저해하는 약물 및 약학 제제와 같은 제제를 형성하는 데 사용할 수 있고, 그러한 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 데 사용할 수 있다. 그러한 조성물은, 예를 들면 과립, 분말, 산제, 캡슐, 시럽, 좌제, 주사제, 에멀션, 엘릭서, 현탁액 또는 용액의 형태일 수 있다. 본 조성물은 다양한 투여 경로, 예를 들면 경구 투여, 점비 투여, 장내 투여, 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사 또는 복강내 주사용으로 조제될 수 있다. 하기 제형은 예로서 제공되는 것이며, 본 발명을 한정하는 것으로 해석해서는 안된다.

경구, 흡입 및 설하 투여를 위하여, 산제, 좌제, 과립, 정제, 알약, 캡슐, 젤캡 및 캐플릿이 고상 제형으로서 허용 가능하다. 이들은, 예를 들면 본 발명의 1 이상의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성체 또는 이들의 혼합물을 1 종 이상의 첨가제, 예컨대 전분 또는 기타 첨가제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 적당한 첨가제는 수크로스, 글리토스, 셀룰로스 당, 만니톨, 덱스트란, 전분, 한천, 알기네이트, 카세인, 알부민, 합성 또는 반합성 중합체 또는 클리세리드이다. 임의로, 경구 제형은 투여를 돕기 위하여 다른 성분, 예컨대 비활성 희석제, 또는 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 또는 보존제, 예컨대 파라벤 또는 소르브산, 또는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 토코페롤 또는 시스테인, 붕괴제, 결합제, 농후제, 완충제, 감미제, 향미제 또는 방향제를 함유할 수 있다. 정제 및 알약은 당업계에 공지된 적당한 코팅 물질로 더 처리할 수 있다.

경구 투여용 액상 제형은 약학적으로 허용가능한 에멀션, 시럽, 엘릭서, 좌제 및 용액의 형태일 수 있으며, 비활성 희석제, 예컨대 물을 함유할 수 있다. 약학 제제 및 약물은 멸균액, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 오일, 물, 알콜 및 이들의 조합을 사용하여 액상 현탁액 또는 용액으로서 제조할 수 있다. 약학적으로 적당한 계면활성제, 현탁제, 유화제를 경구 또는 비경구 투여를 위해 첨가할 수 있다.

전술한 바와 같이, 현탁액은 오일을 포함할 수 있다. 그러한 오일로는, 한정하는 것은 아니지만, 땅콩유, 목화씨유, 옥수수유 및 올리브유가 있다. 또한, 현탁액 제제는 지방산의 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세리드 및 아세틸화 지방산 글리세리드를 함유할 수 있다. 현탁액 제제는 알콜, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 에탄올, 이소프로필 알콜, 헥사데실 알콜, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 에테르, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 폴리(에틸렌글리콜), 석유 탄화수소, 예컨대 광물유 및 광유; 및 물도 현탁액 제제에 사용할 수 있다.

점비 투여를 위하여, 약학 제제 및 약물은 적당한 용매(들) 및 임의의 다른 화합물, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 안정화제, 향미생물제, 항산화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체 이용 조절제 및 이들의 조합을 함유하는 분무 또는 에어로졸일 수 있다. 에어로졸 제제용 추진제는 압축 공기, 질소, 이산화탄소 또는 탄화수소계 저비점 용매를 포함할 수 있다.

일반적으로, 주사용 제형은 수성 현탁액 또는 유성 현탁액을 포함하며, 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 주사용 제형은 용액상 또는 현탁액 형태일 수 있는데, 이는 용매 또는 희석제로 제조할 수 있다. 허용가능한 용매 또는 비휘발은 멸균수, 링거액 또는 등장 염수용액을 포함한다. 대안으로, 멸균 오일을 용매 또는 현탁제로서 사용할 수 있다. 바람직하게는, 오일 또는 지방산, 예컨대 천연 또는 합성 오일, 지방산, 모노, 디 또는 트리글리세리드는 비휘발성이다.

주사를 위하여, 약학 제제 및/또는 약물은 전술한 바와 같은 적당한 용액으로 재구성(reconstitution)에 적당한 분말일 수 있다. 이들의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 냉동 건조, 회전 건조 또는 분무 건조 분말, 무정형 분말, 과립, 침전물 또는 미립자가 있다. 주사를 위하여 제제는 임의로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체 이용 조절제 및 이들의 조합을 함유할 수 있다.

장내 투여를 위하여, 약학 제제 및 약물은 장, S자 결장 및/또는 직장에 화합물을 방출하기 위하여 좌제, 연고, 관장제, 정제 또는 크림의 형태일 수 있다. 장내 좌제는 본 발명의 1 이상의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 호변이성체를 적당한 비휘발, 예컨대 코코아 버터 또는 폴리메틸렌 글리콜과 혼합함으로써 제조하며, 정상 저장 온도에서는 고상으로 존재하고, 체내, 예컨대 장내 방출에 적당한 온도에서 액상으로 존재한다. 또한, 오일은 연질 젤라틴형 및 좌제의 제조에 사용될 수 있다. 물, 염수, 수성 덱스트로스 및 관련 당 용액 및 글리세롤은 현탁액 제제의 제조에 사용할 수 있는데, 또한 현탁액, 예컨대 폴ifen, 카르보머, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 카르복시메틸 셀룰로스, 뿐만 아니라 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

전술한 이러한 대표적인 제형 이외에도, 일반적으로 약학적으로 허용가능한 부형제 및 담체가 당업계에 공지되어 있으며, 따라서 본 발명에 포함된다. 그러한 부형제 및 담체는, 예를 들면 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub.Co., New Jersey(1991))에 기재되어 있으며, 본 명세서에서 충분히 설명하는 모든 목적에 대하여 그 전체를 참고 인용한다.

본 발명의 제제는 후술되는 바와 같은 단기 작용, 급방, 장기 작용 및 서방형으로 설계할 수 있다.

또한, 본 조성물은 예를 들면, 교질 입자 또는 리포솜, 또는 다른 캡슐화 제형을 포함하거나, 또는 장기간 저장 및/또는 전달 효과를 제공하기 위한 장기간 방출 형태로 투여될 수 있다. 그러므로, 약학 제제 및 약물은 펠렛 또는 실린더로 압축되고, 데포 주사 또는 스텐트와 같은 임플란트로서 근육내 또는 피하 이식될 수 있다. 그러한 임플란트는 공지된 비활성 물질, 예컨대 실리콘 및 생분해성 폴리머를 사용할 수 있다.

특수 제형은 질환, 피험자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 규정식, 투여 간격, 투여 경로, 배설물 및 약물의 조합에 따라 조절할 수 있다. 유효량을 함유하는 상기 제형의 어느 것도 일상 실험의 경계 내에 있으며, 따라서 본 발명의 범주 내에 있다.

치료학적으로 유효한 투여량은 투여 경로 및 제형에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물 또는 화합물들은 고 치료학적 지수를 나타내는 제제이다. 치료학적 지수는 LD₅₀과 ED₅₀ 간의 비율로서 표현할 수 있는, 독성과 치료학적 효과 간의 투여율이다. LD₅₀은 개체군의 50%에게 치명적인 투여량이고, ED₅₀은 개체군의 50%에게 치료학적으로 유효한 투여량이다. LD₅₀과 ED₅₀은 동물 세포 배양 또는 실험 동물에게서 표준 약학적 절차에 의해 결정된다.

본 발명의 문맥 내에서 "치료하는"은 장애 또는 질환과 관련된 징후의 경감, 또는 그러한 징후의 더 이상의 진행 또는 악화의 절반 감소, 또는 질환 또는 장애의 방지 또는 예방을 의미한다. 예를 들면, VEGF-RTK의 저해제가 필요한 피험자를 치료하는 문맥 내에서, 성공적인 치료는 종양 또는 환부 조직을 공급하는 모세관의 증식 감소, 암 성장 또는 종양, 모세관의 증식 또는 환부 조직과 관련된 증상의 경감, 모세관 증식의 중지 또는 암과 같은 질환의 증식 또는 암 세포의 증식 중지를 포함할 수 있다. 또한, 치료는 다른 요법과 함께 본 발명의 약학 제제를 투여하는 것을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 및 약학 제제는 수술 절차 및/또는 방사선요법 이전, 도중 또는 이후에 투여할 수 있다. 또한, 본 발명은 안티센스 및 유전자요법에 사용되는 것을 비롯하여 다른 항암 약물과 함께 투여할 수 있다. 적당한 조합은 종양학 및 의학 분야의 전문가가 결정할 수 있다.

본 발명에 따른 약학 제제 및 약물은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 전술한 화합물 중 어느 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약물 및 약학 제제를 제조하는 데 사용할 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, 약물 및 약학 제제는 화학식 I 또는 화학식 IB의 화합물의 임의의 구체예 중 임의의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또한, 본 발명은 효소, 예컨대 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Cdc2, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFR α 및 PDGFR β 의 저해를 위하여, 또는 후에 더 상세하게 설명되는 이러한 효소 중 어느 것과 관련된 질환 또는 상태의 치료를 위한, 화학식 I 또는 화학식 IB의 화합물의 임의의 구체예 중 임의의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명은 효소 저해제, 예컨대 티로신 키나제 저해제 또는 세린/트레오닌 키나제 저해제, 약학 제제, 또는 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Cdc2, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFR α 및 PDGFR β 를 저해하거나, 또는 후에 보다 상세하게 설명되는 그러한 효소 중 임의의 것과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 약물의 용도를 제공한다.

혈관 내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제의 저해제가 필요한 피험자를 치료하는 방법은 본 발명에 따른 약학 제제, 약물 또는 화학식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예의 임의의 화합물의 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

환자에게서 종양 성장을 저해하는 방법은 화학식 I 또는 IB의 임의의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량을 암 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

환자에게서 혈관 형성 및 암 성장을 저해하는 방법은 본 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 다양한 종양 유형을 가진 피험자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 방법은 암 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 효소, 예컨대 티로신 키나제를 저해하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자, 포유류 피험자 또는 세포 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 티로신 키나제는 VEGF이다.

본 발명은 2형 당뇨병을 가진 피험자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 방법은 당뇨병 전증 또는 당뇨병 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 환자에게서 인슐린 의존성 진행을 자극하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 방법은 혈장 글루코스 레벨을 감소시키고, 글리코젠 흡수를 증가시키며, 인슐린을 증가시키고, 글루코스 신타제 활성을 상향조절하며, 예컨대 피부, 근육 및 지방 세포 내에서 글리코젠 합성을 자극하는 방법을 포함한다.

본 발명은 알츠하이머 질환을 피험자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 방법은 타우 인산화를 감소시키고, 신경섬유의 다발성 병변의 발생을 감소시키며, 알츠하이머 질환의 진행을 늦추는 방법을 포함한다.

본 발명은 중추 신경계 장애를 가진 피험자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 방법은 쌍극성 장애를 치료하고; 글루타메이트에 의해 유발되는 비정상적으로 높은 레벨의 자극을 받은 뉴런의 생존율을 증가시키며; 급성 손상, 예컨대 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상 및 박테리아 손상과 관련된 신경 변성을 감소시키고; 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, AIDS 관련 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및 다발성 경화증과 관련된 만성 신경 손상을 감소시키는 것을 포함한다.

본 발명은 피험자에게서 면역 반응을 연장시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 방법은 시토킨의 면역자극 효과를 연장 및/또는 강화시키고, 면역요법, 예컨대 중앙 면역요법을 위한 시토킨의 포텐셜을 증강시키는 것을 포함한다.

본 발명은 피험자의 세포 내 중심체의 분해를 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 상기 피험자는 암 환자이다.

본 발명은 암 환자의 암 세포에서 DNA 복구를 차단하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 환자에게서 Cdc25 및 Wee1의 인산화를 촉진하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물을 피험자, 예컨대 인간 피험자에게 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 세포의 세포 주기 정지를 조절 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 세포를 화학식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 한 가지 방법에서, 상기 세포는 p53 유전자에 결함이 있거나 및/또는 p53 돌연변이를 갖거나 및/또는 p53이 결핍되어 있다. 일부 구체예에서, 상기 세포는 암 세포, 예컨대 p53이 결핍된 것이다. 일부 구체예에서, G2/M 체크포인트에서의 정지는 예방 또는 저해된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 환자, 예컨대 인간 환자를 본 발명의 임의의 화합물로 치료하는 것을 포함하며, 일부 그러한 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 환자를 다른 치료제, 예컨대 화학요법제 또는 방사선 또는 열로 치료하는 것을 더 포함한다.

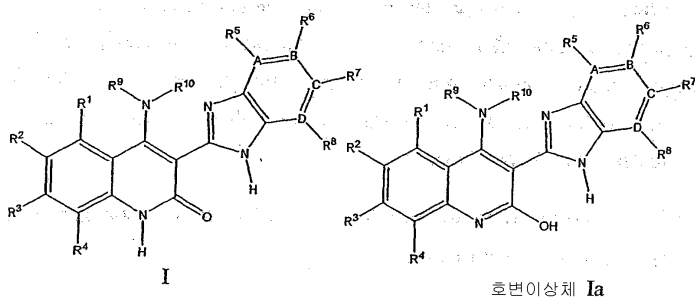
약학 제제 및 약물을 제조하는 방법은 전술한 화합물 중 임의의 것을 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하는 것을 포함한다.

전술한 바와 같이, 화학식 I 및 IB의 화합물, 화학식 I 및 IB의 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 혼합물은 CHK1의 유용한 저해제이다. 대부분의 이러한 화합물의 이점 중 하나는 이들이 다른 효소, 예컨대 CHK2 및 FLT-1, VEGFR2 및 FGFR1에 대한 CHK1의 선택성을 나타낸다는 것이다. 일부 구체예에서, CHK1에 대한 IC₅₀ 값은 본 발명의 저해제가 CHK2와 비교하였을 때 CHK1에 대해 1,000 배, 100 배 또는 10 배 이상 선택성이라는 것을 나타낸다. 본 발명의 CHK1 저해제는 단독으로 또는 다른 항암 약물 또는 요법과 조합하여 암 환자에게 투여할 수 있다. 본 발명의 CHK1 저해제는 p53 암에 대하여 특히 유용하다. 일부 구체예에서, 본 발명의 CHK1 저해제가 치료에 유용한 암으로는 유방암, 특히 인간 유방암 및 결장암이 있다.

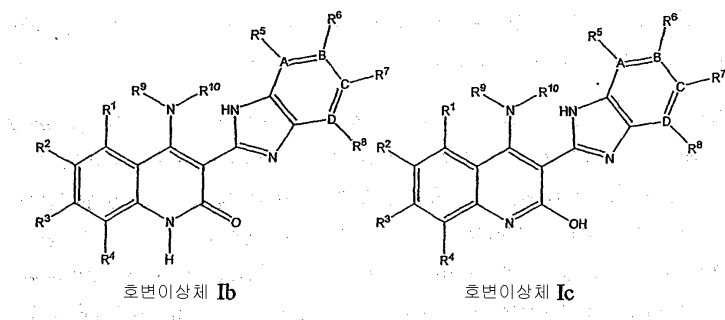
본 발명의 CHK1 저해제는 병용요법용으로 특히 유용한데, 그 이유는 이들이 항암 약물, 예컨대 캄프토테신, 독소루비신, 시스플라틴, 이리노테칸(CPT-11), 알킬화제, 토포이소머라제 I 및 II 저해제 및 방사선 치료와 조합하여 사용할 때 상승 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문이다. 본 발명의 CHK1의 저해제를 항암 약물, 예컨대 캄프토테신, 시스플라틴, 이리노테칸 또는 독소루비신과 함께 병용요법에 사용할 때, 이소볼로그래프는 항암 약물의 양이 CHK1 저해제와 통상의 항암 약물 간의 상승 상호작용(첨가전)으로 인하여 감소될 수 있다는 것을 보여준다. 그러므로, 본 발명은 화학식 I 및 IB의 화합물을 항암 약물과 조합하여 포함하는 약학 제제, 그러한 제제 및 약물의 제조에서의 상기 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 화합물은 키나제를 저해하는 데 사용할 수 있고, 다양한 피험자에게서 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 데 사용할 수 있다. 적당한 피험자로는 동물, 예컨대 포유류 및 인간이 있다. 적당한 포유류로는, 한정하는 것은 아니지만, 영장류, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 여우원숭이, 유인원 및 원숭이; 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니피그; 토끼 및 산토끼; 소; 말; 돼지; 염소; 양; 유대류; 및 육식 동물, 예컨대 고양이과, 개과 및 곰과가 있다. 일부 구체예에서, 피험자 또는 환자는 인간이다. 다른 구체예에서, 피험자 또는 환자는 설치류, 예컨대 마우스 또는 래트이다. 일부 구체예에서, 피험자 또는 환자는 인간 이외의 동물이고, 일부 그러한 구체예에서, 피험자 또는 환자는 인간 이외의 포유류이다.

본 발명의 유기 화합물이 호변이상의 현상을 나타낼 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서 내의 화학 구조식이 가능한 호변이성체 중 하나만을 나타낼 수 있기 때문에, 본 발명은 도시된 화학식의 임의의 호변이상 형태를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 예를 들면, 화학식 I은 1 개의 호변이성체, 호변이성체 Ia와 함께 나타낸다.



화학식 I의 다른 호변이성체, 호변이성체 Ib 및 호변이성체 Ic는 아래에 나타낸다:



명백히, 동일 유형의 호변이성체가 화학식 IB의 화합물에 대해 일어난다.

이와 같이 일반적으로 설명된 본 발명은 예시에 의해 제공되고, 본 발명을 한정하려는 것이 아닌 하기 실시예를 참고로 보다 용이하게 이해될 것이다.

실시예

실시에 화합물의 명명은 어드밴스트 케미스트리 디벨롭먼트 인코포레이티드 제품인 ACD 명칭 버전 5.07 소프트웨어 (November 14, 2001), 캄노베이션 소프트웨어 인코포레이티드 제품인 ChemInnovation NamExpert + Nomenclator™ 브랜드 소프트웨어 및 캄브리지소프트 코포레이션(미국 매사추세츠주 캄브리지 소재) 제품인 ChemOffice® Ultra software package version 7.0으로 입수 가능한 AutoNom version 2.2를 사용하여 제공하였다. 일부 화합물 및 출발 물질은 표준 IUPAC 명명법을 사용하여 명명하였다.

하기 약어는 화학 용어에 관한 응용을 통하여 사용하였다:

AcOH : 아세트산

ATP: 아데노신 트리포스페이트

BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

Boc: N-tert-부톡시카르보닐

Bn: 벤질

BSA: 소 혈청 알부민

Cbz: 카르보벤질옥시

DEAD: 디에틸 아조카르복실레이트

DIEA: 디이소프로필아민

DMA: N,N-디메틸아세트아미드

DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

DMF: N,N-디메틸포름아미드

DMSO: 디메틸설폭시드

dppf: 1,1'-(디페닐포스피노)페로센

DTT: DL-디티오프레이톨

ED₅₀: 개체군의 50%에 치료학적으로 유효한 투여량

EDC 또는 EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염

EDTA: 에틸렌 디아민 테트라아세트산

EtOAc: 에틸 아세테이트

EtOH: 에탄올

Fmoc: 9-플루오렌일메틸

HBTU: O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

HPLC: 고성능 액상 크로마토그래피

IC₅₀ 값: 측정치 활성의 50% 감소를 유발하는 저해제의 농도

KHMDS: 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드

LC/MS: 액상 크로마토그래피/질량 분광계

LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

MeOH: 메탄올

NMP: N-메틸피롤리돈

Pd(dba)₂: 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐

PPTS: 피리디늄 p-톨루엔술포네이트

Pyr: 피리딘

SEMCl: 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드

TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드

TEA: 트리에틸아민

TES: 트리에틸실릴

TFAA: 무수 트리플루오로아세트산

THF: 테트라히드로푸란

TMS: 트리메틸실릴

화합물의 정제 및 특성화

본 발명의 화합물은 2690 분리 모듈을 갖춘 워터스 밀레니엄 크로마토그래피 시스템(미국 매사추세츠 밀포드 소재)을 사용하여 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC)에 의해 특성화하였다. 분석 컬럼은 알테크사(미국 일리노이주 디어필드 소재)의 C-18 역상, 4.6 x 250 mm였다. 구배 용출제는 통상적으로 5% 아세트오니트릴/95% 물로 출발하여 100% 아세트오니트릴로 40 분에 걸쳐 진행하도록 사용하였다. 모든 용매는 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)을 함유하였다. 화합물은 220 또는 254 nm에서 자외선(UV) 흡수에 의해 검출하였다. HPLC 용매는 버딕 앤드 잭슨(미국 미시건주 머스키건 소재) 제품 또는 피셔 사이언티픽(미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재) 제품이었다. 일부 경우에서, 순도는 유리 또는 플라스틱 배킹 실리카겔 플레이트, 예컨대 Baker-Flex 실리카 겔1 B2-F 가요성 시트를 사용하여 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 평가하였다. TLC 결과는 자외광 하에 육안으로, 또는 널리 알려진 이오딘 증기 및 기타 다양한 염색 기술에 의해 용이하게 검출하였다.

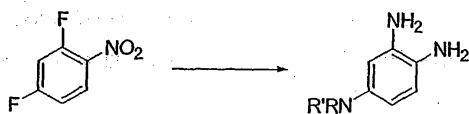
질량 분광 분석은 두 개의 LCMS 기구: 워터스 시스템(Alliance HT HPLC 및 Micromass ZQ mass spectrometer; 컬럼: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 용매 시스템: 수중 5-95% 아세트오니트릴, 0.05% TFA 함유; 유속 0.8 ml/분; 분자량 범위 150-850; 콘 전압 20 V; 컬럼 온도 40°C) 또는 휴렛 팩커드 시스템(Series 1100 HPLC; 컬럼: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 용매 시스템: 수중 1-95% 아세트오니트릴, 0.05% TFA 함유; 유속 0.4 ml/분; 분자량 범위 150-850; 콘 전압 50 V; 컬럼 온도 30°C) 중 하나로 수행하였다. 모든 질량은 양성자화 모이온의 것으로서 보고하였다.

GCMS 분석은 휴렛 팩커드 기구(HP6890 시리즈 가스 크로마토그래피, 질량 선택성 검출기 5973 장착함; 분사기 부피: 1 μ L; 초기 컬럼 온도: 50°C; 최종 컬럼 온도: 250°C; 램프 시간: 20 분; 가스 유속: 1 mL/분; 컬럼: 5% 페닐 메틸 실록산, 모델 #HP 190915-443, 치수: 30.0 m x 25 μ m x 0.25 μ m) 상에서 수행하였다.

정제용 분리는 Flash 40 크로마토그래피 시스템 및 KP-Sil, 60A(바이오티지, 미국 버지니아주 샬럿빌 소재)를 사용하거나, 또는 C-18 역상 컬럼을 이용하는 HPLC에 의해 수행하였다. Flash 40 바이오티지 시스템에 사용되는 통상적인 용매는 디클로로메탄, 메탄올, 에틸 아세테이트, 헥산 및 트리에틸아민이었다. 역상 HPLC에 사용되는 통상의 용매는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴과 물의 다양한 농도를 가진다.

다양한 작용기화 아릴 디아민은 시중 구입하거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조하거나, 하기 일반 방법에 의해 제조하였다. 아릴 디아민 및 실시예의 일부는 미국 가출원 제60/405,729호에 설명된 방법에 의해 제조하였다. 따라서, 미국 가출원 제60/405,729호는 설명된 방법 및 실시예를 비롯하여 본 명세서에서 충분히 설명되는 모든 목적을 위해 그 전체를 참고 인용한다.

방법 1



2,4-디플루오로니트로벤젠(1.0 당량)을 아세톤과 드라이아이스로 충전된 드라이아이스 콘텐서가 장착된 건조한 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 암모니아를 콘텐서에 응축시키고, 생성된 용액을 7 시간 동안 환류 교반하였다. 황색 침전물이 1 시간 이내에 형성되었다. 7 시간 후, 응축기를 제거하고, 액체 암모니아를 수 시간에 걸쳐 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(85:15 헥산:에틸 아세테이트, 생성물 R_f = 0.32, 오염물 R_f = 0.51); GC/MS m/z 156.1(M^+), R_t 11.16 분.

생성된 5-플루오로-2-니트로페닐아민(1.0 당량) 및 아민(1.1 당량), 예컨대 N-메틸 피페라진을 NMP 중에 용해시키고, 트리ethyl아민(2.0 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 그 다음, 용액을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공 건조시켜서 2-니트로-디아미노 생성물을 얻었다. 대안으로, 동일 생성물을 시판 5-클로로-2-니트로페닐아민으로부터 130°C에서 1 내지 2 일 동안 가열한 것을 제외하고는 동일 조건 하에 얻었다. 일부 실시예에서, 5-플루오로-2-니트로페닐아민 또는 5-클로로-2-니트로페닐아민 상의 치환은 순수 아민(5 당량) 중에서 각각 100°C 또는 130°C에서 수행하였다. 생성물을 동일 방식으로 분리하였다. LC/MS m/z 237.1(MH^+), R_t 1.304 분.

니트로아민(1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)을 무수 에탄올 중에 실온에서 현탁하였다. 반응 플라스크를 비운 후, H_2 로 채웠다. 그 다음, 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새도록 교반하였다. 생성된 용액을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 진공 농축하여 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다.

방법 2



둥근 바닥 플라스크에 2,3-디플루오로-6-니트로페닐아민(1 당량) 및 충분한 NMP를 채워서 점성 슬러리를 제조하였다. 아민(5 당량), 예컨대 N-메틸 피페라진을 가하고, 용액을 100°C로 가열하였다. 2 시간 후, 용액을 냉각시키고, 물에 부었다. 담황색 고형물이 형성되었으며, 여과하고, 건조시켰다. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 225.1(MH^+), R_t 0.335 분.

방법 3



1,3-디플루오로-2-니트로벤젠의 0.1 M DMF 용액에 Et_3N (2 당량)을 가한 후, 아민(1 당량), 예컨대 모르폴린을 가하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. LC/MS m/z 227.2(MH^+), R_t

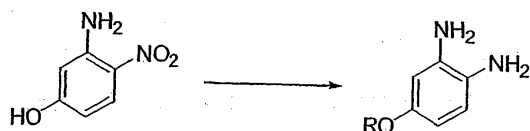
2.522 분. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였으며, 농축시켰다. 암모니아를, 미정제 생성물을 함유하는 가압 용기로 응축시켰다. 가압 용기를 밀봉하고, $100^\circ C$ (400 psi 이상)로 가열하였다. 72 시간 후, 가압 용기를 냉각시키고, 암모니아를 증발시켜서 붉은 고형물을 얻었다. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 194.1(MH⁺), R_t 1.199 분.

방법 4



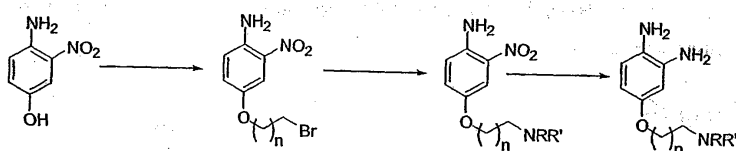
NaH(1.3 당량)을 함유하는 멸균 NMP 용액에 알콜(1.0 당량), 예컨대 2-메틸옥시에탄올을 가하였다. 그 다음, 생성된 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 그 다음, NMP 중의 5-플루오로-2-니트로페닐아민을 서서히 가하였다. 그 다음, 혼합물을 $100^\circ C$ 로 가열하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 포획된 고형물을 물로 세척하였으며, 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하였다. LC/MS m/z 213.2(MH⁺), R_t 2.24 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 183.1(MH⁺), R_t 0.984 분.

방법 5



디이소프로필 아조디카르복실레이트(1.1 당량)를 $0^\circ C$ 테트라히드로푸란 중의 3-아미노-4-니트로페놀(1.0 당량), 트리페닐포스핀(1.1 당량) 및 알콜, 예컨대 N-(2-히드록시에틸)모르폴린(1.0 당량)에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(98:2 CH₂Cl₂:메탄올)로 정제하여 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민을 암적갈색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 268.0(MH⁺), R_t 1.01 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 238.3(MH⁺), R_t 0.295 분.

방법 6



4-아미노-3-니트로페놀(1 당량), K₂CO₃(2 당량) 및 2-부탄온으로 충전한 플라스크에 알킬 디브로마이드, 예컨대 1,3-디브로모프로판(1.5 당량)을 가하였다. 그 다음, 생성된 혼합물을 $80^\circ C$ 로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 물로 희석하였다. 그 다음, 용액을 CH₂Cl₂(3x)로 추출하였으며, 합한 유기층을 농축시켜서 고형물을 얻은 다음, 펜탄으로 세척하였다. LCMS m/z 275.1(MH⁺), R_t 2.74 분.

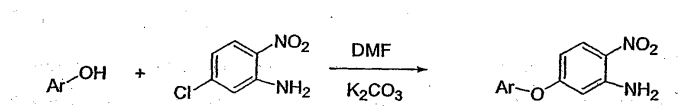
상기 제조된 브롬화물의 아세토니트릴 용액, 아민, 예컨대, 피롤리딘(5 당량), Cs₂CO₃(2 당량) 및 Bu₄Ni(0.1 당량)를 $70^\circ C$ 로 48 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하였으며, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 농축시켜서 소정의 니트로아민, 2-니트로-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)페닐아민을 얻었다. LCMS m/z 266.2(MH⁺), R_t 1.51 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다.

방법 7



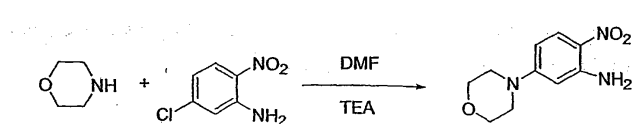
아세토니트릴 중의 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(1 당량)의 현탁액에 아민, 예컨대 모르폴린(4 당량)을 얻었다. 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄하여 소정의 화합물을 담황색 분말로 얻었다. LC/MS m/z 225.0(MH⁺), R_t 1.79 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다.

방법 8



페놀(1 당량) 및 5-클로로-2-니트로아닐린(1 당량)을 DMF에 용해시키고, 고형물 K_2CO_3 (2 당량)을 한 번에 가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMF의 대부분을 증류 제거하였으며, 물을 잔류물에 가하여 침전물을 얻었다. 고형물을 건조시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피(2-10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 환원시켜서, 미정제 생성물을 얻었으며, 더 이상의 정제없이 사용하였다.

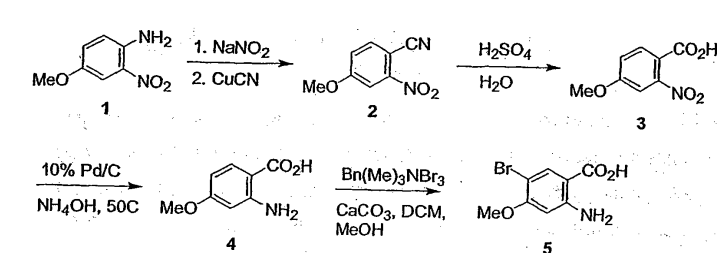
방법 9



모르폴린(1 당량) 및 5-클로로-2-니트로아닐린(1 당량)을 DMF에 용해시키고, TEA(2 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 밤새도록 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 DMF를 증류 제거하였으며, 물을 잔류물에 가하여 미정제 생성물을 침전물로서 얻었다. 고형물을 건조시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피(2-10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 소정의 생성물, 5-모르폴린-4-일-2-니트로-페닐아민을 얻었다.

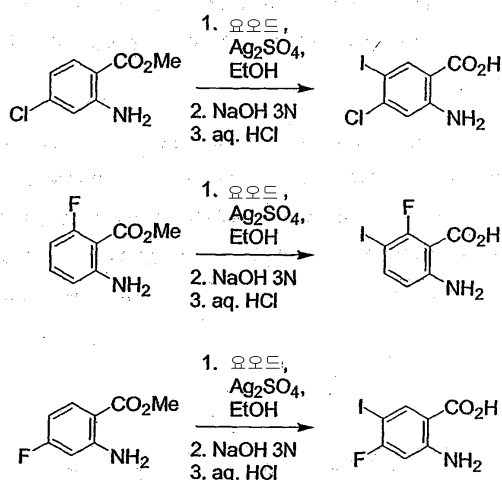
이소토산 무수물을 제조하는 데 사용되는 다양한 2-아미노벤조산은 시중 공급원으로부터 얻거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조하거나, 하기 일반 방법에 의해 제조하였다. 일반 이소토산 무수물 합성법은 문헌(J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 735 및 J. Heterocycl. Chem. 1975, 12 (3), 565)에 기재되어 있다.

방법 10



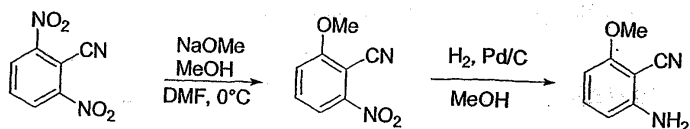
화합물 1 내지 3은 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 미국 특허 제4,287,341호의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 화합물 3은 50℃에서 48 시간에 걸쳐서 NH_4OH 중의 10% Pd/C의 표준 수소화 조건을 사용하여 환원시켰다. 빙초산으로 중화시키고, 여과하였으며, 물 및 에테르로 세척함으로써 생성물을 침전시켰다. 수율은 약 50%였다. 화합물 5는 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 미국 특허 제5,716,993호에 개시된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

방법 11



아닐린 함유 화합물의 요오드화: 요오드화는 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 하기 문헌에 설명된 것과 유사한 절차를 사용하여 수행하였다: J. Med. Chem. 2001, 44, 6, 917-922. EtOH 중의 안트라닐 산 에스테르를 황산은(1 당량)과 I_2 (1 당량)의 혼합물에 가하였다. 반응은 통상적으로 실온에서 3 시간 후 수행하였다. 반응물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 흡수시키고, 수성 포화 NaHCO_3 (3x), 물(3x), 염수(1x)로 세척하였으며, 건조시키고(MgSO_4), 여과하였으며, 농축시켰다. 미정제 생성물(~5 g)을 MeOH(60-100 ml), NaOH 6 N(25 ml) 및 물(250 ml)에 용해시켰다. 반응은 통상적으로 4 시간 동안 70 내지 80°C에서 가열한 후 행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하고, 수성 HCl로 중화시켰으며, 여과하여 고형물을 수집하고, 이 고형 생성물을 물로 세척하였다. 생성물을 진공 건조시켰다.

방법 12



2-아미노-6-메톡시-벤조니트릴

표제 화합물을 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 하기 문헌에 설명된 것과 유사한 절차에 따라 2,6-디니트로벤조니트릴로부터 제조하였다: Harris, V.N.; Smith, C; Bowden, K.; J. Med. Chem. 1990, 33, 434; 및 Sellstedt, J. H. et al. J. Med. Chem. 1975, 18, 926. LC/MS m/z 405.4(MH⁺), R_t 1.71 분.

방법 13

2-아미노-4-플루오로벤젠카르보니트릴

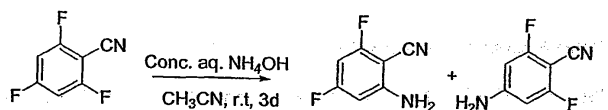
표제 화합물을 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 하기 문헌에 이미 기재된 바와 같이, 진한 HCl 중의 SnCl_2 로 환원시킴으로써 시판 2-니트로-4-플루오로벤젠카르보니트릴로부터 얻었다: Hunziker, F. et al. Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. 1981, 16 (5), 391. GC/MS m/z: 136.1(M⁺, 100%), R_t 9.26 분.

방법 14

2-아미노-5-플루오로벤젠카르보니트릴

표제 화합물을 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 하기 문헌에 이미 기재된 바와 같이, 진한 HCl 중의 SnCl_2 로 환원시킴으로써 시판 2-니트로-5-플루오로벤젠카르보니트릴로부터 합성하였다: Hunziker, F. et al. Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. 1981, 16 (5), 391. GC/MS m/z: 136.1(M⁺, 100%), R_t 8.87 분.

방법 15



도시된 화합물을, 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 WO 97/14686호의 절차에 따라 합성하였다. 2,4,6-트리플루오로벤조니트릴을 CH_3CN 과 진한 수성 NH_4OH 의 혼합물(1:2)에 용해시키고, 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 건조시켰으며(Na_2SO_4), 증발시켜서 2-아미노-4,6-디플루오로벤조니트릴 및 4-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴의 대략 1:1 혼합물을 얻었다. 소정의 2-아미노-4,6-디플루오로벤조니트릴을 고 R_f 를 가진 화합물로서 실리카 겔 상의 크로마토그래피(EtOAc /헥산 1:2)에 의해 분리하였다; R_f : LC/MS m/z 155.1(MH^+), R_t 2.08 분; GC/MS m/z 154.1(M^+), R_t 9.35 분.

방법 16

2-아미노-6-트리플루오로메틸벤젠카르보니트릴

2-플루오로-6-트리플루오로메틸벤젠카르보니트릴을 EtOH 중의 NH_3 의 포화 용액에서 100°C 로 밤새도록 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(EtOAc /헥산 1:5)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. GC/MS m/z 186.1(M^+), R_t 10.1 분.

방법 17

5-아세틸-2-아미노벤젠카르보니트릴

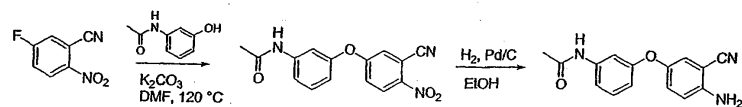
표제 화합물을, 본 명세서에서 충분히 설명되는 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용하는 문헌(Goidl, J.O. and Claus, T.H., 미국 특허 제4,814,350호)에 기재된 바와 같은 시판 전구체로 부터 얻었다. GC/MS m/z : 160(M^+ , 45%), R_t 15.04 분; LC/MS m/z : 161.2(MH^+), R_t 1.75 분.

방법 18

디메틸(1,4-옥사자피히드로에핀-2-일메틸)아민

표제 화합물을 (2S,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린에 대해 전술한 합성 경로에 따라 3-아미노프로판-1-올로부터 얻었다(또한, Harada H. et al., Chem. Pharm. Bull., 1995, 43 (8), 1364 및 Freifelder, M. et al., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 4320, 본 명세서에서 충분히 설명되는 모든 목적을 위하여 그 전체를 참고 인용함). LC/MS m/z 159.1(MH^+), R_t 0.39 분.

방법 19



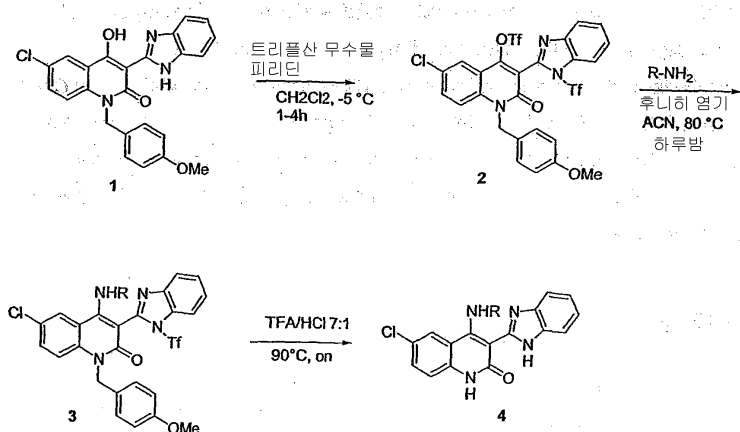
단계 1: 2-니트로-5-(3-아세트아미도)페녹시벤젠 카르보니트릴

5-플루오로-2-니트로벤젠카르보니트릴 및 3-아세트아미도페놀을 DMF 에 용해시키고, 고형 K_2CO_3 (2 당량)을 한 번에 가하였다. 반응 혼합물을 120°C 로 밤새도록 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 DMF 를 증류 제거하였으며, 물을 잔류물에 가하였다. 이와 같이 얻어진 고형물을 여과 제거하고, 건조시켜서 소정 생성물을 얻었다. LC/MS m/z : 298.1(MH^+), R_t 2.55 분.

단계 2: 2-아미노-5-(3-아세트아미도)페녹시벤젠 카르보니트릴

2-니트로-5-(3-아세트아미도)페녹시벤젠 카르보니트릴을 EtOH 에 용해시키고, 10% Pd/C 를 가하였다. 반응 플라스크를 비우고, H_2 로 3 회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 H_2 1 atm 하에 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(2-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z : 268.2(MH^+), R_t 2.28 분

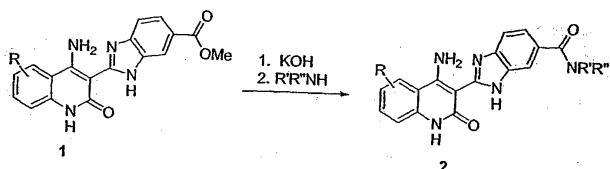
방법 20



3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-히드록시-1-(4-메톡시벤질)-1H-퀴놀린-2-온(1) (1 당량)을 피리딘(20 당량)의 존재 하에 염화메틸렌 또는 클로로포름(0.01 M)에 현탁시켰다. 혼합물을 가온하여 가용화가 최대가 되게 하였다. 그 다음, 혼합물을 -5°C로 냉각시키고, 트리플산 무수물(8 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5°C에서 반응이 종결될 때 까지(1 내지 4 시간) 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 를 가하였다. 수상을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 추출물을 수집하였으며, 1 M 시트르산 용액(x1), 1 M NaHCO_3 용액, 물(x1)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜서 표제 화합물, 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)술포닐]-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드로퀴놀린(트리플루오로메틸)술포네이트(2)를 고형물로서 얻었다.

아세트니트릴(0.15 M) 중의 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)술포닐]벤즈이미다졸-2-일}-4-히드로퀴놀린(트리플루오로메틸)술포네이트(2) (1 당량), 적당한 아민(1.2 당량) 및 후니히 염기(4 당량)의 용액을 80°C로 20 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였으며, 포화 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 농축시키고, 이와 같이 얻어진 생성물(3)을 다음 단계에서 직접 사용하였다. 화합물 3을 트리플루오로아세트산과 진한 HCl의 혼합물(7:1)에 용해시키고, 90°C로 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물을 가하였다. 수용액을 EtOAc로 세척한 다음, 포화 NaHCO_3 를 첨가하여 염기성이 되게 하였다. 이와 같이 형성된 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하였으며, 건조시켜서 소정의 생성물(4)을 얻었다.

방법 21



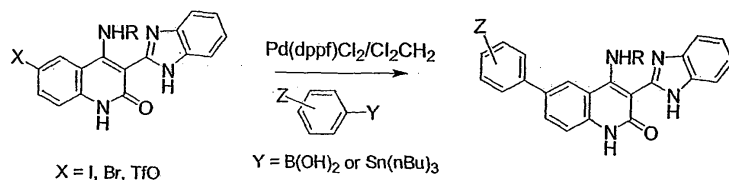
미정제 메틸 에스테르(1)를 EtOH와 30% 수성 KOH의 1:1 혼합물에 용해시키고, 70°C에서 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl로 산성화하여 침전물을 얻었다. 고형물을 여과하고, 물로 세척하였으며, 건조시켜서 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복시산을 갈색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z : 321.1(MH⁺), R_f 2.26 분.

DMF 중의 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실산(1 당량), 아민(1 당량), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염, 1.2 당량), HOAT(1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1.2 당량) 및 트리에틸아민(2.5 당량)의 혼합물을 23°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 물을 가하고, 이와 같이 형성된 침전물을 여과 제거하였으며, 건조시켜서 소정의 아마이드 생성물(2)을 얻었다.

방법 22

EtOH:NMP(1:1) 중의 MeNH_2 의 8 M 용액 중의 7-플루오로퀴놀린온에 마이크로파 조사를 5 분 동안 220°C에서 4 회 행하였다. 냉각 후, 물을 가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압 하에 용매를 증발시키고, 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. 다른 1차 및 2차 아민을 NMP와 1:1로 사용하였다.

방법 23

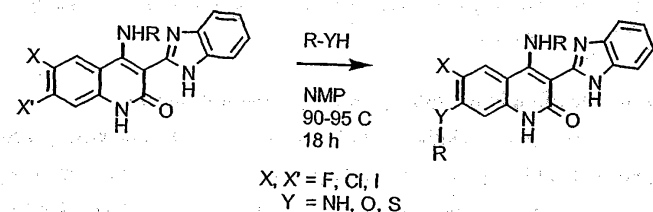


C-6 또는 C-7 할로겐화물의 아릴기로로의 전환은 후술되는 바와 같은 표준 스킴키 또는 스틸 절차를 사용하여 수행하였다.

스스키법: 1 드램(4 ml) 바이알에 퀴놀론(1 당량), 보론산(1.2-1.5 당량), Pd(dppf)Cl₂.Cl₂CH₂(0.2 당량), DMF(0.5-1 ml) 및 TEA(4 당량)를 연속적으로 가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 캡핑하였으며, 85°C로 12 시간 동안 가열하였다. 종결되었을 때, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 주사기 필터 디스크로 여과하였다. 그 다음, 맑은 용액을 TEA(2 액적)로 중화시키고, 정제용 HPLC로 직접 주사하였다. 생성물을 동결 건조시켰다.

스틸법: 1 드램(4 ml) 바이알을 퀴놀론(1 당량), 주석 시약(1.8 당량), Pd(dppf)Cl₂.Cl₂CH₂(0.2 당량) 및 DMF(0.5-1 ml)를 연속적으로 가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 캡핑하였으며, 60 내지 85°C로 4 시간 동안 가열하였다. 종결되었을 때, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 주사기 필터 디스크로 여과하였다. 그 다음, 맑은 용액을 TEA(2 액적)로 중화시키고, 정제용 HPLC로 직접 주사하였다. 생성물을 동결 건조시켰다.

방법 24



디할로퀴놀론, 예컨대 디플루오로퀴놀론(12-15 mg)을 1 드램(2 ml) 바이알에 넣었다. NMP(건조 및 아르곤으로 5 분 동안 예비 퍼지됨)을 바이알(0.5 ml)에 가하였다. 선택된 아민 시약(40-50 mg)을 다음에 가하였다. 아민이 HCl 염인 경우, 반응물을 TEA(~1.2-1.5 당량)로 중화시켰다. 반응물을 다시 아르곤으로 약 5 초 동안 퍼지하고, 바로 캡핑하였다. 반응물을 90 내지 95°C에서 18 시간 동안 가열 블록에서 가열하였다. 반응 후, HPLC 또는 LCMS를 행하였다. HPLC용 샘플을 취한 후, 바이알을 아르곤으로 다시 퍼지하고 캡핑하였다. 일부 커플링 파트너는 종결에 도달하는 데 24 또는 48 시간이 소요되었다. 퍼질과 같은 덜 친핵성인 아민은 종결에 도달하는 데 강염기를 첨가할 것이 요구된다. 이러한 경우, 탄산세슘(사용된 아민을 기준으로 2 당량)을 반응물에 가하였다. 종결되었을 때, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 주사기 필터 디스크로 여과하였다. 그 다음, 맑은 용액을 TFA(2 액적)로 중화하고, 정제용 HPLC로 직접 주사하였다. 생성물을 동결 건조시켰다.

실시예 1: 4-아미노-3-벤즈이미다졸-2-일-6-(4-메틸피페라진일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트

에탄올 중의 1,2-페닐렌디아민(1.0 당량) 및 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판오에이트 염산염(1.3 당량)의 용액을 90°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 제거하였다. 물 및 CH₂Cl₂를 잔류물에 가하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 용매를 제거하였다. 회수된 고형물을 정제하지 않고 사용하였다. LC/MS m/z 205.2(MH⁺), R_t 1.44 분.

단계 2: 5-(4-메틸피페라진일)벤젠카르보니트릴

5-플루오로-2-니트로벤젠카르보니트릴(1.02 당량) 및 N-메틸피페라진(1.0 당량)을 NMP에 용해시켰다. 트리에틸아민(2.1 당량)을 가하고, 생성된 용액을 100°C로 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, H₂O에 부었다. 형성된 침전물을 여과하여 소정의 생성물을 녹색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 247.3(MH⁺), R_t 1.46 분.

단계 3: 2-아미노-5-(4-메틸피페라진일)벤젠카르보니트릴

5-(4-메틸피페라진일)-2-니트로벤젠카르보니트릴(1.0 당량)을 EtOAc에 용해시켰다. 플라스크를 질소로 퍼지하고, 10% Pd/C(0.1 당량)를 가하였다. 플라스크를 비우고, H₂로 3 회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 3 일 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트에 통과시켜서 여과하고, 필터 패드를 EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공 제거하여 황색 고형물을 얻었으며, 실리카 젤 크로마토그래피(5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)에 의해 정제하여 소정의 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 217.3(MH⁺), R_t 0.95 분.

단계 4: 4-아미노-3-벤즈이미다졸-2-일-6-(4-메틸피페라진일)히드로퀴놀린-2-온

에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트(1.1 당량) 및 2-아미노-5-(4-메틸피페라진일)벤젠카르보니트릴(1.0 당량)을 1,2-디클로로에탄에 용해시킨 다음, SnCl_4 (11 당량)를 가하였다. 혼합물을 밤새도록 환류 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 진공 농축시켰다. NaOH (3 M)를 고형물에 가하고, 혼합물을 80°C로 0.5 시간 동안 가열하였다. 고형물을 여과하고, H_2O , CH_2Cl_2 및 아세톤으로 세척하였다. LC/MS로, 생성물이 아세톤층과 고형물에 존재하는 것으로 나타났다. 이들 분획을 합하고, 실리카 겔 크로마토그래피(1% Et_3N 을 함유하는 CH_2Cl_2 중의 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 375.4(MH⁺), R_t 1.65 분.

실시예 2: 4-아미노-3-벤즈이미다졸-2-일-5-(2-모르폴린-4-일에톡시)히드로퀴놀린-2-온**단계 1: 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴**

4-(히드록시에틸)모르폴린(1.02 당량)을 NMP 중의 NaH (1.2 당량)에 가하였다. 10 분 후, 6-아미노-2-플루오로벤젠카르보니트릴(1.0 당량)을 NMP에 가하였다. 생성된 혼합물을 100°C로 1 시간 동안 가열하였다. 그 다음, 혼합물을 냉각시키고, H_2O 에 부었다. 수층을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 진공 농축시켜서 갈색 겔을 얻었다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(5:1:95 MeOH: Et_3N : EtOAc)에 의해 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 248.3(MH⁺), R_t 1.26 분.

단계 2: 4-아미노-3-벤즈이미다졸-2-일-5-(2-모르폴린-4-일에톡시) 히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 406.4(MH⁺), R_t 1.67 분.

실시예 3: 4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일-6-니트로히드로퀴놀린-2-온**단계 1: 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민**

다이소프로필 아조디카르복실레이트(1.1 당량)를 0°C THF 중의 4-아미노-3-니트로페놀(1.0 당량), 트리페닐포스핀(1.1 당량) 및 N-(2-히드록시에틸)모르폴린(1.0 당량)의 교반 용액에 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 방치하여 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(98:2 CH_2Cl_2 :MeOH)로 정제하여 암적 갈색 오일을 얻었다. LC/MS m/z 268.0(MH⁺), R_t 1.01 분.

단계 2: 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠-1,2-디아민

EtOH 중의 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민(1.0 당량)의 용액에 Pd/C (0.1 당량)을 가하였다. 반응 용기를 반복적으로 수소로 퍼지한 다음, 수소 분위기(1 atm) 하에 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 셀라이트 플러그에 통과시켜 여과하고, 플러그를 EtOH 로 세척하였다. 디아민을 정제하지 않고 사용하였다. LC/MS m/z 238.3(MH⁺), R_t 0.295 분.

단계 3: 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

표제 화합물은 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10:1:2 CH_2Cl_2 :MeOH: EtOAc)로 정제하여 암적갈색 오일을 얻었다. LC/MS m/z 334.4(MH⁺) R_t 1.08 분.

단계 4: 4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]-6-니트로히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트 및 5-니트로안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(1% Et_3N 을 함유하는 CH_2Cl_2 중의 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 451.2(MH⁺), R_t 1.89 분.

실시예 4: 4-아미노-5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성

표제 화합물은 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트 및 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 1)에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 535.4(MH⁺), R_t 1.44 분.

실시예 5: [2-(4-아미노-2-옥소(3-히드로퀴놀일))벤즈이미다졸-5-일]-N,N-디메틸카르복시아미드의 합성

단계 1: 2-[(에톡시카르보닐)메틸]벤즈이미다졸-5-카르복실산

표제 화합물은 3,4-디아미노벤조산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)로 정제하여 소정의 생성물을 회백색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 249.1(MH⁺), R_t 1.35 분.

단계 2: 에틸 2-[5-(N,N-디메틸카르바모일)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

2-[(에톡시카르보닐)메틸]벤즈이미다졸-5-카르복실산(1.0 당량)을 THF에 용해시켰다. HBTU(1.1 당량) 및 디이소프로필에틸아민(2.0 당량)을 가한 후, 디메틸아민(THF 중의 2.0 M, 1.1 당량)을 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)로 정제하여 소정의 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 276.2(MH⁺), R_t 1.18 분.

단계 3: [2-(4-아미노-2-옥소(3-히드로퀴놀일))벤즈이미다졸-5-일]-N,N-디메틸카르복시아미드

표제 화합물은 에틸 2-[5-(N,N-디메틸카르바모일)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성된 고형물을 여과 수집하고, 물, 이어서 아세톤으로 세척하여 소정의 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 348.3(MH⁺), R_t 1.87 분.

실시예 6: 4-아미노-3-[5-(모르폴린-4-일카르보닐)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성

2-[(에톡시카르보닐)메틸]벤즈이미다졸-5-카르복실산(1.0 당량)을 THF에 용해시켰다. HBTU(1.1 당량) 및 이소프로필에틸아민(2.0 당량)을 가하고, 이어서 모르폴린(1.1 당량)을 가하였다. 반응물을 실온에서 3 일 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(5-10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 농축시키고, 무수 1,2-디클로로에탄에 용해시켰다. 안트라닐로니트릴(1.0 당량)을 가하고, 이어서 SnCl₄(5.0 당량)를 가하였으며, 반응물을 90°C로 밤새도록 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 NaOH(2 M)에 재용해시켰으며, 90°C로 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 고형물을 수집하고, 물, 이어서 아세톤으로 세척하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 390.2 (MH⁺), R_t 1.95 분.

실시예 7: 4-아미노-3-[5-(2-티에닐)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: 4-브로모벤젠-1,2-디아민**

EtOH 중의 4-브로모-2-니트로아닐린(1.0 당량) 및 SnCl₂(2.2 당량)의 용액을 3 시간 동안 환류 가열하였다. 이 후, 용액을 얼음에 붓고, 2 M NaOH로 pH 10이 되게 하고, Et₂O로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc:헥산)로 정제하여 담황색 고형물을 얻었다. LC/MS m/z 187.1(MH⁺), R_t 1.33 분.

단계 2: 2-니트로-4-(2-티에닐)페닐아민

4-브로모벤젠-1,2-디아민(1.0 당량) 및 Na₂CO₃(2.0 당량)을 실온에서 DMF/H₂O(5:1)에 용해시켰다. 질소를 반응 혼합물에 5 분 동안 버블링하고, PdCl₂(dppf)₂(0.1 당량)를 가하였다. 23°C에서 대략 10 분 동안 교반한 후, DMF 중의 2-티오벤보론산(1.1 당량)을 가하고, 반응물을 90°C로 12 시간 동안 가열하였다. 이 후, 용액을 농축시키고, EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 흑색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% EtOAc:헥산)로 정제하여 오렌지색 고형물을 얻었다. LC/MS m/z 221.1(MH⁺), R_t 2.67 분.

단계 3: 에틸 2-[5-(2-티에닐)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

2-니트로-4-(2-티에닐)페닐아민(1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)을 실온에서 무수 EtOH에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고, 이어서 H₂로 채웠다. 반응 플라스크를 비우고, 이어서 H₂로 채웠다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 3 시간 동안 교반하였다. 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판오에이트 염산염(2.0 당량)을 가하고, 생성된 혼합물을 12 시간 동안 환류 가열하였다. 이 후, 용액을 셀라이트의 플러그에 통과시켜 여과하고, 농축시켰으며, 2 N HCl 50 ml에 용해시키고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 수층을 진한 NH₄OH(aq)로 pH 12가 되게 하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜서 갈색 오일을 얻었으며, 실리카 겔 크로마토그래피(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)로 정제하여 황색 고형물을 얻었다. LC/MS m/z 287.1(MH⁺), R_t 1.98 분.

단계 4: 4-아미노-3-[5-(2-티에닐)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-[5-(티에닐)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 359.2(MH⁺), R_t 2.68 분.

실시예 8: 4-아미노-3-{5-[1-(1,2,4-트리아졸일)]벤즈이미다졸-2-일}히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: 플루오로-2-니트로페닐아민**

이 합성은 방법 1에 따라 수행하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(85:15 헥산:EtOAc, 생성물 R_f = 0.32, 오염물 R_f = 0.51). GC/MS m/z 156.1(M⁺), R_t 11.16 분.

단계 2: 2-니트로-5-[1-(1,2,4-트리아졸일)]페닐아민

NMP 중의 5-플루오로-2-니트로페닐아민(1.0 당량), 1H-1,2,4-트리아졸(3.0 당량) 및 NaH(3.0 당량)를 100℃로 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 서서히 빙수에 부었다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공 건조시켜서 소정의 생성물을 얻었다. 생성된 고형물을 EtOH로부터 재결정하여 순수 생성물을 담황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 206.2(MH⁺), R_t 1.88 분.

단계 3: 에틸 2-{5-[1-(1,2,4-트리아졸일)]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트

표제 화합물을 2-니트로[1-(1,2,4-트리아졸일)]페닐아민을 사용하여 실시예 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 272.1(MH⁺), R_t 1.19 분.

단계 4: 4-아미노-3-{5-[1-(1,2,4-트리아졸일)]벤즈이미다졸-2-일}히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-{5-[1-(1,2,4-트리아졸일)]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 오일을 모으고, 실리카 겔 크로마토그래피(92:7:1 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N). LC/MS m/z 344.3(MH⁺), R_t 2.01 분.

실시예 9: 4-아미노-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성**N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)아세트아미드**

LiHMDS(2.5 당량)를 -78℃ THF 중의 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트(1.0 당량)에 가하였다. 1 시간 후, THF 중의 2-아미노클로로벤젠카르보니트릴(0.82 당량)을 가하였다. 반응물을 230℃로 가운하고, 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 NH₄Cl(포화 수용액)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 진공 농축시켜서 갈색 고형물을 얻었다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(5:1 EtOAc:헥산)로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 396.1(MH⁺), R_t 1.79 분. N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)아세트아미드(1.0 당량)를 70℃로 2 시간 동안 NaOMe(MeOH 중의 0.5 M, 18 당량) 중에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 생성된 고형물을 여과하였으며, 물로 세척하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 396.4(MH⁺), R_t 2.13 분.

실시예 10: 4-아미노(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: 2-니트로-5-피페리딜페닐아민**

표제 화합물은 피페리딘(3.0 당량)을 사용하여 방법 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. 소정의 생성물을 황색 결정 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 222.2(MH⁺), R_t 2.53 분.

단계 2: 에틸 2-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 2-니트로-5-피페리딜페닐아민을 사용하여 실시예 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. 소정의 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 288.3(MH⁺), R_t 1.31 분.

단계 3: 4-아미노(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다. 아크릴산아미드를 그대로 NaOMe 고리화 단계에서 사용하였다. 소정의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(96.5:3.0:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N, R_f 0.2)로 정제한 후 얻었다. LC/MS m/z 360.4(MH⁺), R_t 1.83 분.

실시예 11: 4-아미노-3-{5-3-(디메틸아미노)피롤리딘일벤즈이미다졸-2-일}-6-클로로히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: [1-(3-아미노-4-니트로페닐)피롤리딘-3-일]디메틸아민**

표제 화합물은 3-(디메틸아미노)피롤리딘(3.0 당량)을 사용하여 방법 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 251.3(MH⁺), R_t 1.25 분.

단계 2: 에틸 2-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘일]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트

표제 화합물은 11-(3-아미노니트로페닐)피롤리딘-3-일]디메틸아민을 사용하여 실시예 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. 소정의 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 317.4(MH⁺), R_t 1.36 분.

단계 3: 4-아미노{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘일]벤즈이미다졸-2-일}-6-클로로히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 2-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘일]벤즈이미다졸-2-일}-N-(4-클로로-2-시아노페닐)아세트아미드를 사용하여 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 423.4(MH⁺), R_t 1.71 분.

실시예 12: 4-아미노-3-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 에틸 2-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

표제 화합물은 (3-아미노니트로페닐)디메틸아민을 사용하여 실시예 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성된 황갈색 필름을 실리카 겔 크로마토그래피 (5:1:94 MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂)로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS 248.3 m/z(MH⁺), R_t 1.24 분.

단계 2: 4-아미노[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 2-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]-N-(2-시아노페닐)아세트아미드를 사용하여 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 320.2(MH⁺), R_t 1.72 분.

실시예 13: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-5-카르보니트릴의 합성

단계 1: 에틸 2-(4-시아노벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 4-아미노니트로벤조니트릴을 사용하여 합성하였다. LC/MS m/z 230.2(MH⁺), R_t 1.29 분.

단계 2: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

표제 화합물은 에틸 2-(5-시아노벤즈이미다졸-2-일)아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다(아크릴산 아미드는 검출되지 않았으므로 NaOMe 단계는 필요하지 않았다). LC/MS m/z 302.3(MH⁺), R_t 2.62 분.

실시예 14: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-5-카르복시아미드의 합성

EtOH 중의 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-5-카르보니트릴(실시예 13)(1.0 당량)을 유리 가압 용기에 넣고, 0°C로 냉각시켰으며, HCl(g)을 15 분 동안 버블링하였다. 그 다음, 가압 용기를 밀봉하고, 실온으로 하였으며, 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 유리 가압 용기에서 EtOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. NH₃(g)를 15 분 동안 버블링하고, 가압 용기를 밀봉하였으며, 80°C로 5 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 미정제 생성물을 역상 HPLC로 정제하였다. LC/MS m/z 319.2(MH⁺), R_t 1.70 분.

실시예 15: 4-아미노-5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성

표제 화합물은 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9(단계 1)에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 아크릴산 아미드를 NaOMe 고리화 단계에서 정제하지 않고 사용하였다. 미정제 최종 생성물을 역상 HPLC(DMSO/5% TFA)로 정제하였다. LC/MS m/z 406.4(MH⁺), R_t 1.56 분.

실시예 16: 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 5-모르폴린-4-일 니트로페닐아민

표제 화합물은 모르폴린을 사용하여 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 224.1(MH⁺), R_t 1.89 분.

단계 2: 에틸 2-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

실시에 9에 기재된 바와 같이 제조한 5-모르폴린-4-일-2-니트로페닐아민(1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)를 실온에서 무수 EtOH에 현탁하였다. 반응 플라스크를 비운 후, H₂로 채웠다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판오에이트 염산염(2.0 당량)을 가하고, 생성된 혼합물을 밤새도록 환류 가열하였다. 생성된 용액을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 가압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 현탁하고, pH가 11이 될 때까지 진한 NH₄OH를 가하였다. 이와 같이 형성된 NH₄Cl을 여과 제거하였다. 2 상을 분리하고, 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 담록색 분말로서 얻었다. LC/MS m/z 290.3(MH⁺), R_t 1.31 분.

단계 3: 4-히드록시(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

-78℃, 질소 분위기 하에 무수 THF 중의 에틸 2-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)아세테이트(1.0 당량)에 LiHMDS(THF 중의 1 M, 3.1 당량)를 가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 무수 THF 중의 1-벤질벤조[d]1,3-옥사자피리딘-2,4-디온(1.05 당량)을 적가하고, 생성된 용액을 0℃로 1 시간에 걸쳐 가온하였다. 생성된 혼합물을 염화암모니아의 수용액으로 켄칭하고, 유기층을 분리하였다. 수층을 CH₂Cl₂(4회)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축시켰으며, 미정제 물질을 톨루엔에 용해시켰으며, 16 시간 동안 환류 가열하였다. 톨루엔을 진공 제거하고, 미정제 물질을 더 이상의 정제없이 사용하였다. 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 453.1(MH⁺), R_t 2.91 분. 미정제 4-히드록시(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1.0 당량)을 트리플루오로술폰산에 용해시키고, 40℃로 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고, 6 N NaOH(aq)로 중화시켰으며, 이 때 황색 침전물이 형성되었다. 미정제 고형물을 원심분리에 의해 분리하고, 역상 HPLC로 정제하여 소정의 생성물을 담록색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 363.3(MH⁺), R_t 1.77 분.

실시에 17: 3-[5-(3-아미노피롤리딘일)벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: N-[1-(3-아미노-4-니트로페닐)피롤리딘-3-일](tert-부톡시)카르복시아미드

표제 화합물은 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘(1.01 당량)과 디이소프로필에틸아민(2.0 당량)을 사용하여 방법 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. 생성물을 오렌지색 결정 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 323.3(MH⁺), R_t 2.53 분.

단계 2: 에틸 2-(5-(3-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]피롤리딘일)벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 N-[1-(3-아미노-4-니트로페닐)피롤리딘-3-일](tert-부톡시)카르복시아미드를 사용하여 실시에 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 323.3(MH⁺), R_t 2.53 분.

단계 3: 3-[5-(3-아미노피롤리딘일)벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-(5-{3-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]피롤리딘일}벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시에 16에 기재된 절차를 따라 합성하였다. 생성물은 벤질기의 개열 후(실시에 15의 절차 참조) 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 362.3(MH⁺), R_t 1.55 분.

실시에 18: 3-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1:(3-아미노-4-니트로페닐)[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아민

표제 화합물은 1,1,4-트리메틸에틸렌디아민(1.01 당량)과 디이소프로필에틸아민(2.0 당량)을 사용하여 실시에 8에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 담록색 결정 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 239.3(MH⁺), R_t 1.29 분.

단계 2: 에틸 2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 (3-아미노-4-니트로페닐)[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아민을 사용하여 실시에 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. 소정의 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 305.2(MH⁺), R_t 1.17 분.

단계 3: 3-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시에 16에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 담록색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 468.4 (MH⁺), R_t 2.26 분.

단계 4: 3-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 3-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 재료를 역상 HPLC로 정제하여 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 378.4(MH⁺), R_t 1.99 분.

실시예 19: 4-[(2,메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온**단계 1: 4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-벤질히드로퀴놀린-2-온**

건조한 둥근 바닥 플라스크 중의 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1.0 당량) 및 POCl_3 의 용액을 80°C 로 2 시간 동안 가열하였다. 과량의 POCl_3 을 진공 제거하고, 미정제 물질을 물로 켄칭하였다. 미정제 생성물을 여과 수집하고, 실리카 겔 크로마토그래피(1:9 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하였다. 4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 적색 고형물로서 단리하였다. LC/MS m/z 471.4(MH^+), R_t 2.35 분.

단계 2: 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1.0 당량) 및 EtOH의 용액을 2-메톡시에틸아민(10 당량)으로 실온에서 처리하였다. 생성된 용액을 16 시간 동안 환류 가열한 다음, 용매를 진공 제거하였다. 미정제 고형물을 수중 고주파음 처리하고, 여과하였으며, 다시 헥산 중에서 고주파음 처리하고, 여과하였다. 미정제 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 510.4(MH^+), R_t 2.20 분.

단계 3: 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 탈벤질화하여 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 420.2(MH^+), R_t 1.57 분. 4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온이 부산물로서 생성되었다(하기 참조).

실시예 20: 4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화의 부산물로서 얻었으며, 역상 HPLC에 의해 황색 고형물로서 단리하였다. LC/MS m/z 406.2 (MH^+), R_t 1.39 분.

실시예 21: 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온**

표제 화합물은 0-메틸히드록실아민을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물은 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 392.2(MH^+), R_t 1.82 분.

실시예 22: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘 카복실레이트**

표제 화합물은 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온

생성물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘 카복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. t-부톡시카르보닐기를 반응 조건 하에서 제거하였다. LC/MS m/z 445.4(MH^+), R_t 1.73 분.

실시예 23: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-피페리딜메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)메틸)피페리딘 카복실레이트**

표제 화합물은 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노메틸피페리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-피페리딜메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀린]아미노)메틸)피페리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 459.6(MH⁺), R_t 1.71 분.

실시예 24: 4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

단계 1: 4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 1,1-디메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

단계 2: 4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 433.4(MH⁺), R_t 1.55 분.

실시예 25: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 2-아미노메틸테트라히드로푸란을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 446.5(MH⁺), R_t 2.19 분.

실시예 26: 4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 1-tert-부톡시카르보닐-1-메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

단계 2: 4-{[2m(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. t-부톡시카르보닐기는 반응 조건 하에 제거하였다. LC/MS m/z 419.4(MH⁺), R_t 1.50 분.

실시예 27: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀린]아미노)피롤리딘카르복실레이트

표제 화합물은 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피롤리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀린]아미노)피롤리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 431.4(MH⁺), R_t 1.50 분.

실시예 28: 4-(((2S)-2-아미노-4-메틸펜틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4-(((2S)-2-아미노-4-메틸펜틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸펜틸아민을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 4-(((2S)-2-아미노-4-메틸펜틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-(((2S)-2-아미노-4-메틸펜틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈보호 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 461.4(MH⁺), R_t 1.78 분.

실시예 29: 4-(((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노)-3-[5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: t-부톡시카르보닐 보호된 4-(((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부틸아민을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 4-(((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-(((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. t-부톡시카르보닐을 반응 조건 하에 제거하였다. LC/MS m/z 447.5(MH⁺), R_t 2.96 분.

실시예 30: 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 밀봉 유리관 중의 암모니아를 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 탈벤질화하고, 역상 HPLC로 정제하여 담황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 362.3(MH⁺), R_t 1.61 분.

실시예 31: 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트를 사용하여 실시예 16에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 백색 고형물로서 얻고, 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 368.4(MH⁺), R_t 2.99 분.

단계 2: 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

실시예 32: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(메틸아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 메틸아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 291.3(MH⁺), R_t 1.64 분.

실시예 33: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(에틸아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 에틸아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 305.3(MH⁺), R_t 2.01 분.

실시예 34: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 2-아미노메틸테트라히드로푸란 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 361.2(MH⁺), R_t 1.74 분.

실시예 35: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(4-피페리딜메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

보호된 표제 화합물은 1-tert-부톡시카르보닐-4-아미노메틸피페리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈보호 및 탈벤질화 후 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 374.3(MH⁺), R_t 1.29 분.

실시예 36: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(4-플루오로페닐)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 4-플루오로아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 371.2(MH⁺), R_t 1.92 분.

실시예 37: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(메톡시아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

3-벤즈이미다졸-2-일-4-(메톡시아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 0-메틸히드록실아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물을 얻었다. LC/MS m/z 307.3(MH⁺), R_t 1.77 분.

실시예 38: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(벤즈이미다졸-6-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

3-벤즈이미다졸-2-일-4-(벤즈이미다졸-6-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 5-아미노벤즈이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 393.4(MH⁺), R_t 1.41 분.

실시예 39: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(페닐아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

3-벤즈이미다졸-2-일-4-(페닐아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 353.4(MH⁺), R_t 2.38 분.

실시예 40: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(퀴누클리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 3-아미노퀴누클리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 386.4(MH⁺), R_t 1.82 분.

실시예 41: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(이미다졸-5-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(이미다졸-5-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 4-아미노메틸-1H-이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 357.4(MH⁺), R_t 1.34 분.

실시예 42: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(모르폴린-4-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 4-아미노모르폴린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 362.4(MH⁺), R_t 1.42 분.

실시예 43: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드라지노히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 히드라진 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 292.3(MH⁺), R_t 1.19 분.

실시예 44: 3-벤즈이미다졸-2-일-2-옥소히드로퀴놀린-4-카르보니트릴의 합성

3-벤즈이미다졸-2-일-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1 당량)을 DMA에 용해시키고, CuCN(10 당량)을 한 번에 가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 가하였으며, 오렌지색 침전물을 여과 제거하였다. 고형물을 70℃에서 1 시간 동안 수화된 FeCl₃의 용액으로 처리하였다. 현탁액을 원심분리하고, 용액을 제거하였다. 잔존하는 고형물을 6 N HCl(2 회), 포화 Na₂CO₃(2 회), 물(2 회)로 세척하고, 동결 건조하였다. 생성된 분말을 트리플산 1 ml에 용해시키고, 60℃로 밤새도록 가열하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물을 서서히 가하였다. 포화된 LiOH를 현탁액에 pH 8까지 적가한 다음, 고형물을 여과하고, 물(3 회)로 세척하였다. 역상 HPLC로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 287.1(MH⁺), R_t 1.89 분.

실시예 45: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온

단계 1: 에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(96.5:3.0:0.5, CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N)로 정제한 다음, 톨루엔으로부터 재결정하여 표제 화합물을 담황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 233.1(MH⁺), R_t 1.73 분.

단계 2: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(98.5:1.5, CH₂Cl₂:MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 396.2(MH⁺), R_t 3.60 분.

단계 3: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 주황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 414.2(MH⁺), R_t 2.47 분.

단계 4: tert-부틸 3-([3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘카르복실레이트

표제 화합물은 1-tert-부톡시카르보닐 아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(99:1 CH₂Cl₂:MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 578.5(MH⁺), R_t 3.05 분.

단계 5: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온

tert-부틸 3-([3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘-카르복실레이트를 실시예 16에 기재된 바와 같이 탈벤질화하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 388.4(MH⁺), R_t 1.61 분.

실시예 46: 4-아미노-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

단계 1: 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세트니트릴

에틸 시아노아세트레이트(1.5 당량) 및 2,3-디아미노피리딘(1 당량)을 185℃로 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 흑색 고형물을 에테르로 분쇄하였다. 이로써, 소정의 생성물을 암갈색 분말로서 얻었다. LC/MS m/z 159.1(MH⁺), R_t 0.44 분.

단계 2: 에틸 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세테이트

3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세트니트릴을 EtOH에 현탁시키고, 기상 HCl로 3 시간 동안 버블링하였다. 초기에 현탁액이 용해된 것으로 보였지만, 침전물이 거의 즉시 형성되기 시작하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 차가운 포화 NaHCO₃ 용액을 신중하게 가하였다. 또한, 고형 NaHCO₃를 pH 값이 7이 되도록 가하였다. 그 다음, 수상을 EtOAc로

추출하고, 유기 추출물을 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압 하에 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 10% MeOH, 1% Et_3N 함유)로 정제하여 소정의 생성물을 담갈색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 206.1(MH⁺), R_t 0.97 분.

단계 3: 4-아미노(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

LiHMDS(3.0 당량)를 -78°C에서 THF 중의 에틸 3H-이미다조[4,5b]피리딘-2-일아세테이트(1.0 당량)에 가하였다. 20 분 후, THF 중의 2-아미노벤젠카르보니트릴(1.1 당량)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반한 다음, 밤새도록 환류하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하였다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 에테르로 반복해서 세척하여 소정의 화합물을 담갈색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 278.2(MH⁺), R_t 1.82 분.

실시예 47: 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

단계 1: 6-모르폴린-4-일-3-니트로피리딘-2-아민

모르폴린(4 당량)을 CH_3CN 중의 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(1 당량)의 현탁액에 가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증발시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄하여 소정의 화합물을 담황색 분말로서 얻었다. LC/MS m/z 225.0(MH⁺), R_t 1.79 분.

단계 2: 에틸 (5-모르폴린-4-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)아세테이트

EtOH 중의 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(1.0 당량)에 Pd/C(0.1 당량)을 가하였다. 반응 용기를 수소로 반복적으로 퍼지한 다음, 수소 분위기(1 atm) 하에 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판오에이트 염산염(2.0 당량)을 한 번에 가하고, 반응 혼합물을 밤새도록 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 플러그에 통과시켜 여과하였으며, 플러그를 EtOH로 세척하였다. 감압 하에 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 5% MeOH, 1% Et_3N 함유)로 정제하여 소정의 생성물을 갈색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 291.3(MH⁺), R_t 1.71 분.

단계 3: 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

표제 화합물은 에틸 2-(5-모르폴린-4-일)이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일)아세테이트 및 2-아미노벤젠카르보니트릴을 사용하여 변형된 작업 절차로 실시예 46에 기재된 바와 같이 합성하였다. 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭한 후, 두 상을 분리하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 방치하였을 때, 고형물이 생성되었으며, 유기 추출물에서 침전되었다. 암갈색 고형물인 침전물을 여과하고, 건조시켰다. 역상 크로마토그래피로 정제하여 소정의 생성물을 적색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 363.2(MH⁺), R_t 2.20 분.

실시예 48: 4-아미노-5-(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

LiHMDS(3.0 당량)를 -78°C THF 중의 에틸 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세테이트(1.0 당량)에 가하였다. 20 분 후, 2-아미노[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]벤조니트릴(1.1 당량)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반한 다음, 60°C로 밤새도록 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수상을 CH_2Cl_2 (5 회)로 추출하고, 유기 추출물을 수집하였으며, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하였다. LC/MS m/z 391.2(MH⁺), R_t 2.35 분.

실시예 49: 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일}퀴놀린-2(1H)-온의 합성

단계 1: 에틸(5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)아세테이트

6-클로로-3-니트로-2-아미노피리딘(1.0 당량) 및 3-(디메틸아미노)피롤리딘(1.1 당량)을 CH_3CN 에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(2.0 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 밤새도록 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에테르 및 물로 분쇄하고, 진공 건조시켰다(LC/MS m/z 252.2(MH⁺), R_t 1.09 분). 단리된 생성물(1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)를 실온에서 무수 EtOH에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비운 후, H_2 로 채웠다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판오에이트 염산염(2.0 당량)을 가하고, 생성된 혼합물을 밤새도록 환류 가열하였다. 그 다음, 용액을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 현탁하고, 진한 NH_4OH 를 pH가 11에 도달할 때까지 가하였다. 이와 같이 형성된 NH_4Cl 을 여과 제거하였다. 두 상을 분리하고, 유기상을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄하여 담록색 분말을 얻었다. LC/MS m/z 318.1(MH⁺), R_t 1.11 분.

단계 2: 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일}퀴놀린-2-(1H)-온

LiHMDS(3.5 당량)를 -40℃ THF 중의 에틸 {5-[3(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일} 아세테이트(1.0 당량)에 가하였다. 10 분 후, THF 중의 2-아미노벤젠카르보니트릴(1.1 당량)의 용액을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반한 다음, 60℃로 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH₄Cl(수성 포화)로 켄칭하였다. 수상을 CH₂Cl₂(5 회)로 추출하였다. 생성물을 추출 중에 유기 용액에서 분쇄하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜서 갈색 고형물을 얻었으며, MeOH 및 아세톤으로 반복적으로 분쇄하여 황록색 분말을 얻었다. LC/MS m/z 390.2(MH⁺), R_t 1.48 분.

실시예 50: 4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(4-에틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

단계 1: 2-(4-에틸피페라진일)-6-니트로벤젠카르보니트릴

2,6-디니트로벤젠카르보니트릴(1.0 당량) 및 에틸피페라진(3.6 당량)을 DMF에 용해시켰다. 생성된 용액을 90℃로 2 시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, H₂O에 부었다. 침전물이 형성되었으며, 여과하여 소정의 생성물을 갈색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 260.1(MH⁺), R_t 1.69 분.

단계 2: 6-아미노-2-(4-에틸피페라진일)벤젠카르보니트릴

2-(4-에틸피페라진일)-6-니트로벤젠카르보니트릴(1.0 당량)을 EtOH 및 EtOAc에 용해시켰다. 플라스크를 N₂로 퍼지하고, 10% Pd/C(0.1 당량)를 가하였다. 플라스크를 비우고, H₂로 3 회 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 필터 패드를 EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공 제거하여 소정의 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 231.2(MH⁺), R_t 1.42 분.

단계 3: 4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(4-에틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온

t-BuLi(3.1 당량)를 0℃ THF 중의 에틸 2-벤조이미다졸-2-일아세테이트(1.0 당량) 및 6-아미노(4-에틸피페라진일)벤젠카르보니트릴(1.0 당량)에 가하였다. 반응물을 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 NH₄Cl(수성 포화)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 진공 농축시켜서 갈색 고형물을 얻었다. 미정제 물질을 CH₂Cl₂ 및 MeOH로 분쇄하여 황갈색 고형물을 얻었다. LC/MS m/z 389.1(MH⁺), R_t 1.80 분.

실시예 51: 3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-히드록시-1H-[1,7]나프티리딘-2-온의 합성

단계 1: 3-[2-(메톡시카르보닐)아세틸아미노]피리딘 카르복실산

아세톤 중의 3-아미노피리딘 카르복실산(1.0 당량), 메틸 2-(클로로카르보닐)아세테이트(1.1 당량) 및 트리에틸아민(2.0 당량)을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다. LC/MS m/z 239.2(MH⁺), R_t 1.40 분.

단계2: 3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-히드록시-1H-[1,7]나프티리딘-2-온

3-[2-(메톡시카르보닐)아세틸아미노]피리딘 카르복실산(1.1 당량)을 1,2-페닐렌디아민(1.0 당량)과 배합하고, 150℃로 3 시간 동안 가열하였다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(DMSO/ 5% TFA)로 정제하였다. LC/MS m/z 279.3(MH⁺), R_t 1.73 분.

실시예 52: 4-히드록시(6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-[1,7]나프티리딘-2-온

표제 화합물은 3-[2-(메톡시카르보닐)아세틸아미노]-피리딘 카르복실산 및 4-메틸-1,2-페닐렌디아민을 사용하여 실시예 50에 기재된 바와 같이 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(DMSO/ 5% TFA)로 정제하였다. LC/MS m/z 293.3(MH⁺), R_t 1.99 분.

실시예 53: 4-(2-히드록시에틸)아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤조이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤조이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(실시예 52)의 탈벤질화 부산물로서 얻었으며, 역상 HPLC로 황색 고형물로서 단리하였다. LC/MS m/z 406.2(MH⁺), R_t 1.39 분.

실시예 54: 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤조이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

단계 1: 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤조이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 친핵체로서 0-메틸히드록실아민을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후에 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 392.2(MH⁺), R_t 1.82 분.

실시예 55: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘카르복실레이트

표제 화합물은 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온

생성물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후에 황색 고형물로서 얻었다. t-부톡시카르보닐기를 반응 조건 하에 제거하였다. LC/MS m/z 445.4(MH⁺), R_t 1.73 분.

실시예 56: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-피페리딜메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온

단계 1: tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)메틸)피페리딘카르복실레이트

표제 화합물은 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐 아미노메틸피페리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-피페리딜메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물 obtained as a yellow solid after de벤질ation of tert-부틸 ([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질 히드로퀴놀일]아미노)메틸)피페리딘카르복실레이트 using the procedure described in 실시예 16. LC/MS m/z 459.6 (MH⁺) q Rt 1.71 분.

실시예 57: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(옥솔란-2-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 아민으로서 2-아미노메틸테트라히드로푸란을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 바와 같이 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후에 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 446.5(MH⁺), R_t 2.19 분.

실시예 58: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

단계 1: tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피롤리딘카르복실레이트

표제 화합물은 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐 아미노피롤리딘을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 생성물을 더 이상의 정제없이 사용하였다.

단계 2: 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피롤리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 431.4(MH⁺), R_t 1.50 분.

실시예 59: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(에틸아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 에틸아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 305.3(MH⁺), R_t 2.01 분.

실시예 60: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 2-아미노메틸테트라히드로푸란 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 361.2(MH⁺), R_t 1.74 분.

실시예 61: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(4-피페리딜메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

보호된 표제 화합물은 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-4-아미노메틸피페리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 반응식 11에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈보호 및 탈벤질화 후 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 374.3(MH⁺), R_t 1.29 분.

실시예 62: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(4-플루오로페닐)아미노]히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 4-플루오로아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 371.2(MH⁺), R_t 1.92 분.

실시예 63: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(메톡시아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 0-메틸히드록실아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 307.3(MH⁺), R_t 1.77 분.

실시예 64: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(벤즈이미다졸-6-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 5-아미노벤즈이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 393.4(MH⁺), R_t 1.41 분.

실시예 65: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(페닐아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 353.4(MH⁺), R_t 2.38 분.

실시예 66: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(퀴누클리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 3-아미노퀴누클리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 386.4(MH⁺), R_t 1.82 분.

실시예 67: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-[(이미다졸-5-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 4-아미노메틸-1H-이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 357.4(MH⁺), R_t 1.34 분.

실시예 68: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(모르폴린-4-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 아민으로서 4-아미노모르폴린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 탈벤질화 후에 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 362.4(MH⁺), R_t 1.42 분.

실시예 69: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드라지노히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화된 표제 화합물은 친핵체로서 히드라진 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물은 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여 탈벤질화 후 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 292.3(MH⁺), R_t 1.19 분.

실시예 70: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 디아민으로서 4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 16에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(96.5:3.0:0.51 CH₂Cl₂:MeOH:TEA)로 정제한 다음, 톨루엔으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 담황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 233.1(MH⁺), R_t 1.73 분.

단계 2: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질은 실리카 겔 크로마토그래피(98.5:1.5, CH₂Cl₂:MeOH)로 정제하여 황색 고형물로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 396.2(MH⁺), R_t 3.60 분.

단계 3: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물은 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 주황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 414.2(MH⁺), R_t 2.47 분.

단계 4: tert-부틸 3-([3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘카르복실레이트

표제 화합물은 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘 및 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(99:1 CH₂Cl₂:MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 578.5(MH⁺), R_t 3.05 분.

단계 5: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온

tert-부틸 3-([3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀일]아미노)피페리딘-카르복실레이트를 실시예 16에 기재된 바와 같이 탈벤질화하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 388.4(MH⁺), R_t 1.61 분.

실시예 71: 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

바이알에 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온 (1.0 당량)의 염산염 및 4-메톡시페닐 보론산(1.3 당량)을 채웠다. 이 용액에 DME 및 2 M 수성 Na₂CO₃(10%)을 가하였다. 혼합물을, 아르곤을 용액에 5 분 동안 버블링함으로써 탈기하였다. 그 다음, Pd(dPPf)₂Cl₂.CH₂Cl₂(0.2 당량)를 탈기 용액에 가하였다. 혼합물을 90℃로 16 시간 동안 가열하고, 상부 유기층을 분리하였으며, 여과하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. MS m/z 492.6 (M+H).

실시예 72: 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-히드록시페닐)퀴놀린-2(1H)-온의 합성

4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-(4-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온 (실시예 70)을 30% HBr/AcOH에 용해시키고, 반응이 종결될 때까지 60℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시킨 다음, 2 M NaOH로 중성화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다. MS m/z 478.6(M+H).

실시예 73: 4-([(3S)-퀴누클리딘-3-일]아미노)-3-벤즈이미다졸-2-일-6-클로로히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온의 합성

단계 1: 메틸 5-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트

5-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실산(1 당량)을 THF 및 MeOH에 용해시켰다. 혼합물을 500℃로 가열하여 출발 물질을 완전히 용해시켰다. 그 다음, 용액을 0℃로 냉각시키고, TMSCHN₂(THF 중의 2 M, 2 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 반응물을 농축시켜서 메틸 에스테르(100%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

단계 2: 메틸 5-((tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]카르보닐아미노)-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트

등근 바닥 플라스크 중의 NaH(오일 중의 60%, 1.5 당량)를 헥산으로 세척하여 광물유를 제거하였다. 그 다음, DMF를 세척된 NaH에 가하였다. 분별 깔대기 내 DMF 중의 메틸 5-((tert-부톡시)카르보닐아미노] 클로로피리딘-4-카르복실레이트(1 당량)를 DMF 중의 NaH의 혼합물에 가하고, 이어서 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 혼합물을 50℃로 1.5 시간 동안 가열하였다. 그 다음, 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMF에 용해시킨 4-메톡시벤질 클로라이드(1.3 당량)를 분별 깔대기를 통하여 가하였다. 반응물을 밤새도록 50℃에서 교반하였다. 냉각시, 물을 반응 혼합물에 가하였다. 그 다음, 에틸 아세테이트를 가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척하였으며, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였으며, 농축시켜서 메틸 5-((tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]카르보닐아미노)-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트(81 %)를 갈색 오일로서 얻었다.

단계 3: 메틸 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-4-카르복실레이트

CH₂Cl₂ 중의 미정제 메틸 5-((tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]카르보닐아미노)-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트(1 당량)에 1 M HCl(2 당량)을 가하였다. 반응물을 밤새도록 교반한 다음, 농축시켜서 미정제 메틸 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-4-카르복실레이트(80 %)를 얻었다.

단계 4: 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-4-카르복실산

MeOH 중의 메틸 5-((tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]카르보닐아미노)-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트(1 당량)에 NaOH(3 당량)의 수용액을 가하였다. 침전물이 즉시 형성되었다. 반응물을 용액이 맑아질 때까지 가열한 다음, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 수성 시트르산(1 M)을 가하여 생성물이 용액에서 분쇄되게 하였다. 그 다음, 생성물을 수집하여 표제 화합물을 77% 수율로 얻었다.

단계 5: 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘[3,4-d]-1,3-옥사자피히드로인-2,4-디온

디옥산 중의 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-4-카르복실산(1 당량)에 포스젠/톨루엔(과량)을 가하였다. 반응물을 밤새도록 교반한 다음, 증발시켜서 소정의 생성물(63%)을 얻었다.

단계 6: 3-벤즈이미다졸-2-일-6-클로로-4-히드록시-1-[(4-메톡시페닐)메틸]히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온

-78℃ DMF 및 THF(2:1) 중의 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트(1 당량)의 용액에 LiHMDS(3 당량)를 적가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, DMF 및 THF(2:1) 중의 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피리디노[3,4-d]-1,3-옥사자피히드로인-2,4-디온을 적가하고, 반응물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하였으며, H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰으며, 농축하였다. 톨루엔을 잔류물에 가하고, 반응물을 밤새도록 환류하였다. 그 다음, 혼합물을 냉각시켜서 생성물을 분쇄하였다. 반응물을 여과하고, 생성물을 톨루엔 및 EtOH로 세척하여 생성물을 얻었다(45 %).

단계 7: 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)술포닐]벤즈이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-4-일(트리플루오로메틸)술포네이트

CH₂Cl₂ 중의 3-벤즈이미다졸-2-일-2-클로로-4-히드록시-1-[(4-메톡시페닐)메틸]히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온(1 당량)을 -10℃로 냉각시키고, 피리딘(16 당량)을 가하였다. 그 다음, 트리플루오로메탄-술포산 무수물(8 당량)을 주사기를 사용하여 서서히 적가하여 온도가 -4℃를 초과하지 않도록 하였다. 반응물을 2 시간 동안 -4℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 맑아질 때까지(4 시간) 교반하였다. 그 다음, 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃, 1.0 M 시트르산, H₂O, 포화 수성 NaHCO₃, H₂O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였으며, 농축시켜서 생성물(96%)을 황색 고형물로서 얻었다.

단계 8: 4-[[[(3S)-퀴누클리딘-3-일]아미노]-6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-{1-[(트리플루오로메틸)술포닐]벤즈이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온

CH₃CN 중의 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)술포닐]벤즈이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-4-일(트리플루오로메틸)술포네이트(1 당량)의 용액에 트리에틸아민(4 당량), 이어서 (3S)-아미노퀴누클리딘(3 당량)을 가하였다. 그 다음, 반응물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켰다. 미정제 물질을 다음 단계에서 수행하였다.

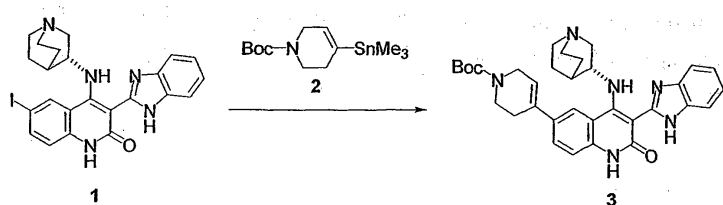
단계 9: 4-[[[(3S)-퀴누클리딘-3-일]아미노]-3-벤즈이미다졸-2-일-6-클로로히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온

미정제 4-[[[(3S)-퀴누클리딘-3-일]아미노]-6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-{1-[(트리플루오로메틸)술포닐]벤즈이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온을 TFA와 HCl(8:1 비율, 예비혼합물)의 혼합물에 용해시켰다. 그 다음, 반응물을 밤새도록 80℃에서 교반하였다. 그 다음, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 증화시키고, 이어서 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 정제용 LC로부터 합한 분획을 NaOH로 먼저, 그 다음

NaHCO₃(포화)로 염기성으로 하여 유리 염기를 침전시켰다. 30 분 후, 침전물을 수집하고, 물로 수 회 세척하였다. 침전물을 플라스크에 넣고, H₂O/CH₃CN(1:1)의 용액을 가하였다. 이 용액에 HCl(1 M)을 가하고, 용액을 동결 건조시켜서, 생성물 염(2 단계에 걸쳐서 17%)을 얻었다. MS m/z 421.9(M+H).

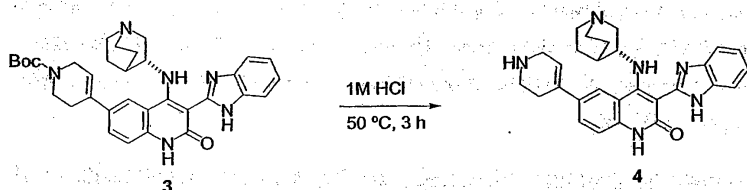
실시예 74: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1H-퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4(R)-[4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3).



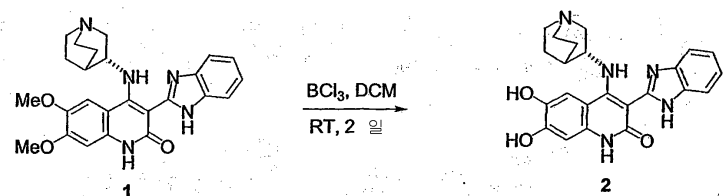
유사한 절차에 대해서는 본 명세서에서 충분히 설명된 모든 목적에 대해 그 전체를 참고 인용하는 문헌(Eastwood, P.R. Tetrahedron Letters 2000, 41, 3705-3708)을 참고할 수 있다. 팔라듐 촉매 Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂(6 mg, 0.007 mmol)를 실온에서 DMF 중의 6-요오도퀴놀린온(1)(25 mg, 0.049 mmol) 및 4-트리메틸스틸-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2)(24 mg, 0.069 mmol)의 교반되고 아르곤 살포된 용액에 한 번에 가하였다. 반응물을 85°C로 아르곤 하에 2 시간 동안 가열하였다. 생성물은 2% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)로 수행한 역상 Ultro 120 C18 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 백색 분말 6 mg을 21% 수율 및 >97% 순도로 얻었다.

단계 2: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1H-퀴놀린-2-온



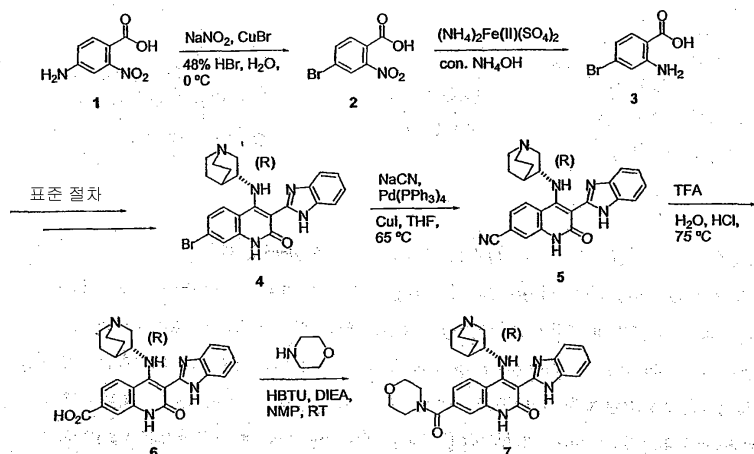
1 M 수성 HCl(1 ml)을 동결 건조된 Boc-피페리딘 퀴놀론(3) 분말(5 mg, 0.009 mmol)에 가하였다. 생성된 용액을 3 시간 동안 50°C에서 교반하였다. 생성물은 2% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)로 수행하여 역상 Ultro 120 C18 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 백색 분말 4 mg을 78% 수율 및 >98% 순도로 얻었다.

실시예 75: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디히드록시-1H-퀴놀린-2-온의 합성



BCl₃(CH₂Cl₂ 중의 1 M)(5 ml)을 8 ml 바이알 중의 6,7-디메톡시퀴놀론(1) 분말(20 mg, 0.045 mmol)에 가하였다. 바이알을 캡핑하고, 생성된 용액을 2 일 동안 40°C에서 교반하였다. 반응의 진행을 HPLC 및 LCMS로 모니터하였다. BCl₃을 필요에 따라 더 가하였다. 반응물을 건조 농축시키고, 잔류물을 DMSO(1 ml)에 용해시켰다. 생성물을 2% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)로 수행하여 역상 Ultro 120 C18 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 백색 분말 6 mg을 32% 수율 및 >98% 순도로 얻었다.

실시예 76: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-퀴놀린-2-온의 합성



단계 1: 4-브로모니트로벤조산

본 명세서에서 충분히 설명한 모든 목적에 대하여 그 전체를 참고 인용하는 문헌(Boojamra, C.G.; Burow, K.M.; Thompson, L.A.; Ellman, J.A. J. Org. Chem., 1997, 62,1240)의 절차의 변형을 이용하였다. 물(65 ml) 중의 NaNO_2 (1.9 g, 27.4 mmol)의 용액을 0°C에서 수성 48% HBr(40 ml) 및 물(82 ml) 중의 4-아미노니트로벤조산(1)(5 g, 27.4 mmol)의 교반 용액에 가하였다. 탁한 반응 혼합물이 약 15 분 후에 맑은 주황색 용액으로 바뀌었다. 25 분 동안 교반한 후, 용액을 0°C 수성 48% CuBr(5.2 g, 36.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 황색 폼이 발생하고, 가스가 자주-갈색 혼합물로부터 배출되었다. 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수층을 EtOAc(4 x 300 ml)로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시켰으며, 건조 농축시켜서 암색 고형물을 얻었다. 미정제 생성물을 EtOAc로 용출시키면서 florisil(~20 g)의 플러그에 통과시켜 여과하였다. 합한 유기 분획을 대략 200 ml로 증발시키고, 1 M HCl(2 x 50 ml), 염수(50 ml)로 세척하였으며, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였으며, 건조 농축시켜서 담황색 고형 생성물(2) 6.1 g을 HPLC에 의해 91% 수율 및 >90% 순도로 얻었다.

단계 2: 2-아미노-4-브로모벤조산

본 명세서에서 충분히 설명하는 모든 목적에 대하여 그 전체를 참고 인용하는 문헌(Boojamra, C.G.; Burow, K.M.; Thompson, L.A.; Ellman, J.A. J. Org. Chem., 1997, 62, 1240-1256)의 절차의 변형을 사용하였다. 물(60 ml) 중의 $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}^{(II)}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (24.4 g, 63 mmol)의 용액을 실온에서 진한 NH_4OH (40 ml) 중의 4-브로모니트로벤조산 (2)(3.05 g, 12.45 mmol)의 교반 용액에 가하였다. 황산철 용액 플라스크를 추가분의 물(20 ml)로 세척하고, 이를 반응물에 가하였다. 16 시간 후, 반응물은 암록색 용액에서 녹색 혼합물로 변하였으며, 이를 셀라이트의 플러그에 통과시켜 여과하고, 진한 수성 NH_4OH (80 ml) 및 물(4 x 80 ml)로 세척하였다. 합한 수성 분획을 수성의 진한 HCl로 pH 1 내지 2로 산성화하고, EtOAc(4 x 500 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 감압 하에 갈색 고형물로 증발시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc(300 ml)에 용해시키고, 물(40 ml), 염수(40 ml)로 세척하였으며, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였으며, 건조 농축시켜서 HPLC에 의해 생성물(3) 2.47 g을 갈색 고형물로서 수율 91% 및 >90% 순도로 얻었다.

단계 3: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-브로모-1H-퀴놀린-2-온

(R)-퀴놀론(4)은 본 명세서에 설명된 다른 실시예에 기재된 표준 방법을 사용하여 제조하였다.

단계 4: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르보닐트릴

본 명세서에서 충분히 설명하는 모든 목적에 대하여 그 전체를 참고 인용하는 문헌(Anderson, B.A.; Bell, E.C.; Ginah, F.O.; Harn, N.K.; Pagh, L.M.; Wepsiec, J.P. J. Org. Chem., 1998, 63, 8224-8228)의 절차의 변형을 사용하였다. THF(20 ml) 및 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ (5 ml) 중의 6-브로모-(R)-퀴놀론(4)(99 mg, 0.21 mmol), KCN(85 mg, 1.3 mmol), CuI(70 mg, 0.37 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (207 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 건조 아르곤을 살포하고(1 분), 균질한 탁한 황색 현탁액이 형성될 때까지 고주파 처리하였다. 반응물은 HPLC 및 LCMS를 사용하여 결정하였을 때 종결될 때까지 아르곤 하에 85°C에서 4 일 동안 교반하였다. 유상 녹색 혼합물을 여과하고, 필터를 AcCN(100 ml)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시켜 황색 고형물을 얻었다. 미정제 생성물을 DMSO(1 ml)에 용해시켰다. 생성물은 1% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)를 수행하여 역상 Ultro 120 C18 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 그 다음, 정제된 분획을 동결 건조하여 화합물(5) 60 mg을 백색 고형물로서 70% 수율 및 98% 순도로 얻었다.

단계 5a: 4-(S)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르복실산

TFA(3.75 ml), 수성의 진한 HCl(1.25 ml) 및 물(2.5 ml) 중의 6-시아노-퀴놀론(5(S))(12 mg, 0.029 mmol)의 용액을 75°C에서 20 시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 생성물 산(6) 및 1차 아민의 형성을 보여준다. 황색 용액은 대부분의 1

차 아민이 가수분해될 때까지 75℃에서 추가로 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 증발시켜서 황색 유리질을 얻었다. 미정제 생성물을 DMSO(1 ml)에 용해시켰다. 생성물을 3% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)를 수행하여 역상 BDX C18(20 x 50 mm) 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 황색 고형물 2.5 mg을 16% 수율 및 >95% 순도로 얻었다.

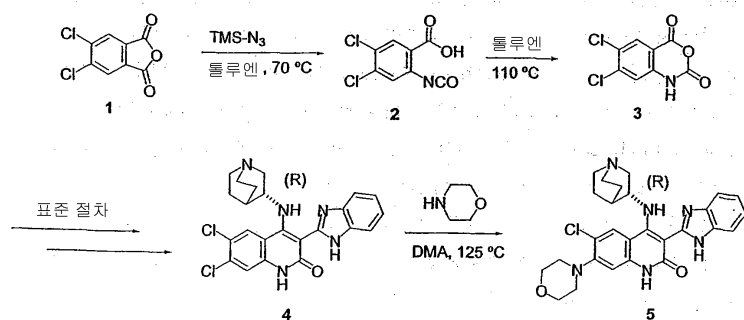
단계 5b: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르복실산

TFA(7.5 ml), 수성의 진한 HCl(5.0 ml) 및 물(2.5 ml) 중의 6-시아노퀴놀론(5(R))(56 mg, 0.136 mmol)의 용액을 850℃에서 40 시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS 분석은 생성물 산(6(R)) 85% 및 1차 아미드 약 15%의 형성을 보여준다. 황색 용액을 감압 하에 증발시켜서 황색 고형물을 얻었다. 미정제 생성물을 AcCN/물(1:1)로부터 2 회 동결 건조하여 황색 고형물 51 mg을 TFA 염으로서 69% 수율 및 85% 순도로 얻었다.

단계 6: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-퀴놀린-2-온

모르폴린(30 μ l, 0.34 mmol)을 NMP(0.5 ml) 중의 6-카르복시-(R)-퀴놀론(6)(15 mg, 0.035 mmol), HBTU(19 mg, 0.05 mmol) 및 DIEA(18 μ l, 0.1 mmol)의 예비혼합(20 분 교반) 용액에 가하였다. 12 시간 교반한 후, 미정제 생성물을 1.5% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)를 수행하여 역상BDX C18 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 생성물(7) 4 mg을 19% 수율 및 97% 순도로 얻었다.

실시예 77: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온의 합성



단계 1: 6,7-디클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온

톨루엔(60 ml) 중의 6,7-디클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온(1)(4.34 g, 20 mmol) 및 TMS-아지드(4 ml, 30 mmol)의 용액을 80℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 탁한 용액을 110℃로 16 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물은 LCMS에 의해 약간의 소정 생성물(3)을 생성하였다. TMS-아지드(4 ml, 30 mmol)의 추가 분액을 반응물에 가하고, 다시 질소 하에 교반하면서 80℃로 2 시간 동안, 그리고 110℃로 16 시간 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 거의 완결되었음을 보여준다. 반응물을 감압 하에 농축하여 황색 슬러리를 얻었으며, 무수 EtOH(8 ml)로 희석하였다. 아이보리색 고형물이 형성되었으며, 흡입 여과에 의해 수집하였다. 고형물을 무수 EtOH(50 ml)로 세척하고, 진공 건조시켜서 순수 생성물(3) 2.9 g을 63% 수율로 얻었다.

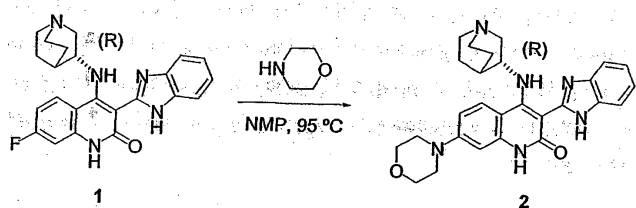
단계 2: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온

4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온(4)을 상기 실시예들에 기재된 표준 방법을 사용하여 제조하였다.

단계 3: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온

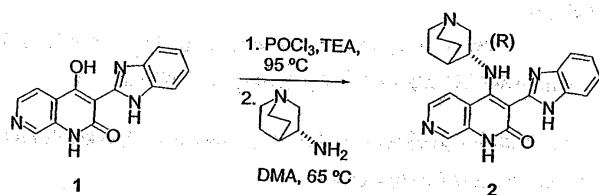
DMA(2 ml) 중의 6,7-디클로로-퀴놀론(4)(20 mg, 0.044 mmol) 및 모르폴린(1 ml)의 아르곤 살포된 용액을 120℃에서 48 시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 대략 60% 중결이 진행된 것으로 나타났다. 120℃에서 가열하면, 약간의 염소 손실이 유발된다. 반응물을 다시 아르곤으로 살포하고, 캡핑하였으며, LCMS로 결정하였을 때 중결될 때까지 100℃로 3 일 동안 가열하였다. 미정제 생성물을 4% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)를 수행하여 역상 BDX C18 컬럼을 사용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 생성물(5) 7 mg을 백색 고형 TFA 염으로서 25% 수율 및 97% 순도로 얻었다.

실시예 78: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온의 합성



NMP(800 μ l) 중의 6,7-디클로로퀴놀론(4)(20 mg, 0.044 mmol) 및 모르폴린(100 μ l)의 아르곤 살포된(1 분) 용액을 95°C에서 48 시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 종결되었음을 보여주었다. 미정제 생성물을 3% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)로 수행하여 역상 BDX C18 컬럼으로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 생성물(2) 9 mg을 백색 고형물로서 35% 수율 및 97% 순도로 얻었다.

실시예 79: 4-(R)-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-[1,7]나프티리딘-2-온의 합성



POCl₃(1.5 ml, 5.94 mmol)을 교반하면서 3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-히드록시-1H-[1,7]나프티리딘-2-온(1)(200 mg, 0.72 mmol)에 가하였다. TEA(153 μ l, 1.1 mmol)를 반응물에 가하고, 반응물을 60°C로 1.5 시간 동안 가열하였다. 갈색 용액을 감압 하에 농축시켜서 갈색 고형물을 얻었다. 고형물을 EtOAc(100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(50 ml)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 증발시켜서 담황색 고형물을 얻었으며, DMA(5 ml)에 용해시켰다. 3-(R)아미노퀴놀리딘 이염산염(200 mg, 1.0 mmol) 및 DIEA(430 μ l)을 첨가한 후, 용액을 65°C에서 10 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물이 형성되었음을 보여주었다. 미정제 생성물을 3% 구배(AcCN/물, 0.1% TFA)로 수행하여 역상 BDX C18 컬럼을 사용하여 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 동결 건조하여 생성물(2)을 황색 고형물 TFA 염으로 얻었다.

실시예 80: 4-아미노-3-{6-[(2,4-디메틸모르폴린-2-일)메틸아미노]벤조이미다졸-2-일}히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 2-(메틸아미노)메틸-4-벤질 모르폴린

시중 구입한 2-클로로메틸-4-벤질 모르폴린을 EtOH 중의 NH₂Me의 8 M 용액에 용해시키고, 유리 가압 용기 내에서 110°C로 밤새도록 가열하였다. 요매를 진공 제거하고, 화합물을 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS m/z: 221.2(MH⁺), R_t 0.55 분.

단계 2: 2-[(3-아미노-4-니트로페닐)메틸아미노]-2-메틸모르폴린-4-일페닐 케톤

표제 화합물은 실시예 46에서 설명한 절차를 사용하여 합성하였다. LC/MS m/z: 357.3(MH⁺), R_t 1.98 분.

단계 3: 에틸 2-(6-{메틸[2-메틸-4-(페닐카르보닐)모르폴린-2-일]아미노}벤조이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물은 실시예 46에서 설명한 절차를 사용하여 합성하였다. LC/MS m/z: 317.3(MH⁺), R_t 2.45 분.

단계 4: 4-아미노-3-(6-{메틸[2-메틸-4-(페닐카르보닐)모르폴린-2-일]아미노}벤조이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

4-아미노-3-(6-{메틸[2-메틸-4-(페닐카르보닐)모르폴린-2-일]아미노}벤조이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성은 실시예 19에 기재된 일반 합성 절차에 따라 수행하였다.

단계 5: 4-아미노-3-{6-[(2,4-디메틸모르폴린-2-일)메틸아미노]벤조이미다졸-2-일}히드로퀴놀린-2-온

a) 상기 단계 4의 화합물의 탈벤질화는 다음 절차를 사용하여 수행하였다. 벤질화된 화합물(1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)를 실온에서 1:1 에탄올 및 1 N 수성 HCl에 현탁하였다. 반응 플라스크를 비운 후, H₂로 채웠다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새도록 교반하였다. 생성된 용액을 셀라이트에 통과시켜 여과하고, 진공 농축하였다. 그 다음, 물을 30% 수성 KOH로 염기성으로 하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂:MeOH:AcOH(2:2:1)에 용해시켰다.

b) 메틸화는 다음 절차를 사용하여 수행하였다. 파라포름알데히드(1.2 당량) 및 $\text{BH}_3 \cdot \text{피리딘}$ (3 당량, 8 M 용액)을 가하고, 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 물을 가하였다. 생성물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 소정의 생성물을 얻었다.

실시예 81: 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실산의 합성

단계 1: 2-[5-(메톡시카르보닐)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

메틸 3,4-디아미노벤조에이트(1 당량)를 EtOH 중의 에틸-3-에톡시-3-이미노프로판오에이트 염산염(2 당량)과 함께 70°C 에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOH 를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물에 용해시키고, CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 고형물을 Et_2O 로 분쇄하여 소정의 에틸 2-[5-(메톡시카르보닐)-벤즈이미다졸-2-일]아세테이트를 회백색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z : 263.2(MH^+), R_t 1.80 분.

단계 2: 메틸 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실레이트

실시예 9에 기재된 것과 유사한 절차에서, LiHMDS (THF 중의 1.0 N 용액, 4.0 당량)를 플레임 건조된 둥근 바닥 플라스크 내 0°C 에서 무수 THF 중의 2-[5-(메톡시카르보닐)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트(1.0 당량) 및 2-아미노-6-플루오로벤젠 카르보닐트릴(1.1 당량)의 용액에 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반한 다음, 55°C 로 8 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 로 킨칭하였다. 수상을 EtOAc (3x)로 추출하고, 유기 추출물을 수집하였으며, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH 로 분쇄하여 메틸 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실레이트 50% 및 그 비고리화 이성질체 50%를 함유하는 백색 고형물을 얻었다. LC/MS m/z 353.2(MH^+), R_t 2.14 분.

단계 3: 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실산

단계 2에서 얻은 미정제 생성물을 EtOH 및 30% 수성 KOH 의 1:1 혼합물에 용해시키고, 밤새도록 70°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl 로 산성화하였다. 분쇄물이 형성되었다. 고형물을 여과하고, 물로 세척하였으며, 건조시켜서 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실산 190 mg(40%)을 갈색 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z : 339.1(MH^+), R_t 2.41 분.

단계 4: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실산

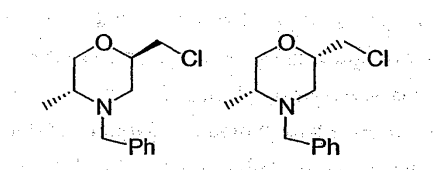
DMF 중의 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀일)벤즈이미다졸-6-카르복실산(1 당량), 1차 또는 2차 아민(1 당량), EDC (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염(1.2 당량), HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1.2 당량) 및 트리에틸아민(2.5 당량)을 23°C 에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 건조시켰다(Na_2SO_4), 농축하였다. 물을 가하고, 이와 같이 형성된 침전물을 여과하고, 건조시켰다. 미정제물을 역상 정제용 HPLC로 정제하여 소정의 카르복시아미드를 얻었다.

실시예 82 및 83: 3-(6-((2R,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일)벤즈이미다졸-2-일)-4-아미노히드로퀴놀린-2-온(7a) 및 3-(6-((2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일)벤즈이미다졸-2-일)-4-아미노히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: (2R)-2-[벤질아미노]프로판-1-올

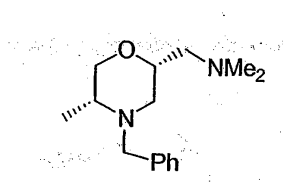
(2R)-2-아미노프로판올(1.2 당량), 벤즈알데히드(1 당량), NaHCO_3 (1.5 당량) 및 MeOH (~1 M)의 혼합물을 4 시간 동안 환류 가열한 다음, 0°C 로 냉각하였다. 불수소화나트륨(4.8 당량)을 2 시간 동안 대략 10°C 에서 교반된 반응 혼합물에 조금씩 가하였다. 전체를 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과 제거한 다음, 여액을 건조 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 용액을 물(2x) 및 염수(1x)로 연속적으로 세척하였다. 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시켜서 소정의 생성물을 무색 오일로서 얻었으며, 방치시 고화되었으며, 다음 단계에서 더 이상의 정제없이 사용하였다. GC/MS: 134(100%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), R_t 11.57 분.

단계 2a 및 2b: (2S,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린 및 (2R,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린



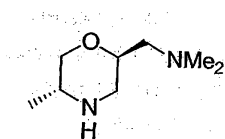
(2R)-2-[벤질아미노]프로판-1-올(1 당량) 및 에피클로로히드린(2 당량)을 400℃에서 2.5 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0℃로 냉각시키고, 차가운 트리플루오로메탄술폰산(3 당량)을 매우 서서히 가하였다. 플라스크에 환류 콘덴서를 장착하고, 혼합물을 160℃에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이와 같이 형성된 흑색 타르를 CH_2Cl_2 에 용해시켰으며, 자기 교반 막대가 장착된 엘렌마이어 플라스크로 옮겼다. 그 다음, 용액을 0℃로 냉각시키고, 빙수를 서서히 가하였다. 암색 이상(biphasic) 혼합물을 30% NaOH 용액으로 염기성(pH=12)이 되게 하였다. 2상을 분리하고, 수상을 더 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 염수로 처리하였으며, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축하여 암갈색 오일을 얻었다. 미정제 생성물 혼합물은 (2S,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린 및 (2R,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린의 혼합물을 함유하였으며, 실리카 겔 상의 크로마토그래피(EtOAc/헥산 1:20-1:8)로 분리하였다. (2S,5R) 이성질체: TLC(EtOAc/헥산 1:8): $R_f = 0.75$; GC/MS: 239(10%, M+), R_t 15.17 분; LC/MS m/z 240.0(MH+), R_t 1.60 분. (2R,5R) 이성질체: TLC(EtOAc/헥산 1:8): R_f 0.60; GC/MS: 239(15%, M+), R_t 15.08 분; LC/MS m/z 240.0(MH+), R_t 1.56 분.

단계 3a: (2S,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린



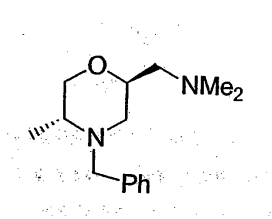
에탄올(33%, 대략 5.6 M, 5 당량) 중의 (2S,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린(1 당량) 및 디메틸아민의 혼합물을 150℃에서 2 일 동안 유리 가압 용기 내에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl에 용해시키고, 용액을 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 수상을 30% NaOH 용액으로 염기성이 되게 하고(pH=12), CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압 하에 용매를 증발시켜 (2S,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린을 갈색 오일로서 얻었으며, 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. GC/MS: 247(2%, M-H), 204(55%, M-NMe₂), R_t 15.5 분; LC/MS m/z 249.2(MH+), R_t 0.72 분.

단계 4a: (2S,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린



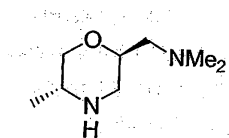
(2S,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린(28 g, 113 mmol, 1 당량)을 EtOH(1 M)에 용해시키고, 용액을 압력 게이지가 장착된 스테인레스 고압 용기로 옮겼다. 10% Pd/C를 가하고(2.8 g, 10 중량%), 용기를 H_2 로 채웠다. 반응 혼합물을 130℃ 및 200 psi의 H_2 에서 밤새도록 교반하였다. 소정의 아민을 정량적 수율로 황색 오일로서 얻었다. GC/MS: 128(10%, M+ -2xCH₃), 58(100%, NHCH₂CHO), R_t 8.16 분.

단계 3b: (2R,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린



표제 화합물을 (2R,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린을 EtOH 중의 디메틸아민으로 전술한(단계 3a) 부분입체 이성질체와 마찬가지로 처리하였다. GC/MS: 247(2%, M-H), 204(55%, M-NMe₂), R_t 15.40 분; LC/MS m/z 249.2(MH+), R_t 0.79 분.

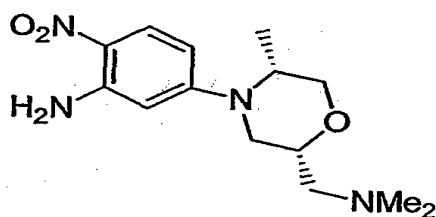
단계 4b: (2R,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린



표제 화합물을 전술한 바와 같이(단계 4a) (2R,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린을 탈벤질화함으로써 얻었다. GC/MS: 158(1%, M⁺), 128(3%, M⁺-2xCH₃), 58(100%, NHCH₂CHO), R_t 7.64 분.

동일한 절차를 사용하여 (2S,5S)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린 및 (2R,5S)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린을 제조할 수 있으나, 다만 (2S)-2-아미노프로판올을 출발 물질로서 사용한다.

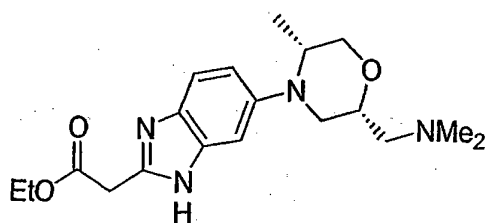
단계 5a : {[(2S,5R)-4-(3-아미노-4-니트로페닐)-5-메틸모르폴린-2-일] 메틸} 디메틸아민



5-플루오로-2-니트로아닐린 (1.1 당량), [((2S,5R)-5-메틸모르폴린-2-일) 메틸] 디메틸아민 (1 당량), 트리에틸아민 (3 당량), 및 NMP의 혼합물을 밀폐 고압용기에서 140℃에서 48시간동안 가열하였다. 반응혼합물을 25℃로 냉각시키고 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고 (2x) 건조시켰다(Na₂SO₄).

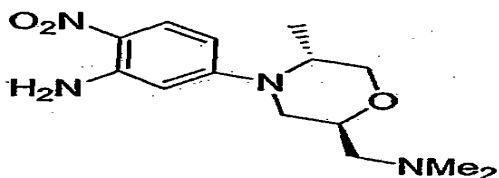
실리카겔상의 크로마토그래피를 통한 정제(디클로로메탄 중의 10% MeOH)로 암황색 포말로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 295.2 (MH⁺) R_t 1.86 분.

단계 6a: 에틸 2-(6-((2R,5R)-2-[(디메틸아미노) 메틸]-5-메틸모르폴린-4-일) 벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트



표제 화합물을 벤즈이미다졸의 합성에 대한 일반적인 과정을 사용하되 실온에서 2일간 합성하였다. 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 정제된 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 361.2 (MH⁺) R_t 1.27 분.

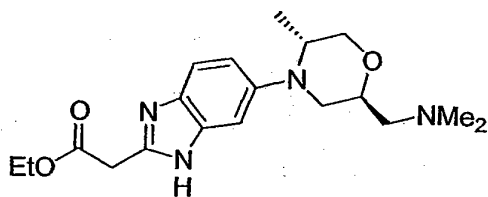
단계 5b: {[(2R,5R)-4-(3-아미노-4-니트로페닐)-5-메틸모르폴린-2-일] 메틸} 디메틸아민



5-플루오로-2-니트로아닐린 (1.1 당량), [((2R,5R)-5-메틸모르폴린-2-일) 메틸] 디메틸아민 (1 당량), 트리에틸아민 (3 당량), 및 NMP의 혼합물을 밀폐 고압용기에서 140℃에서 48시간동안 가열하였다. 반응혼합물을 25℃로 냉각시키고 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고 (2x) 건조시켰다(Na₂SO₄).

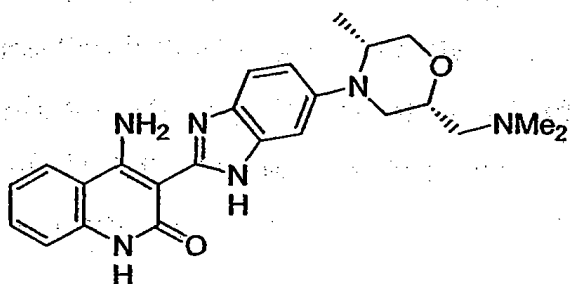
실리카겔상의 크로마토그래피를 통한 정제(디클로로메탄 중의 10% MeOH)로 암황색 포말로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 295.1 (MH⁺) R_t 1.85 분.

단계 6b: 에틸 2-(6-((2R,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일)벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트



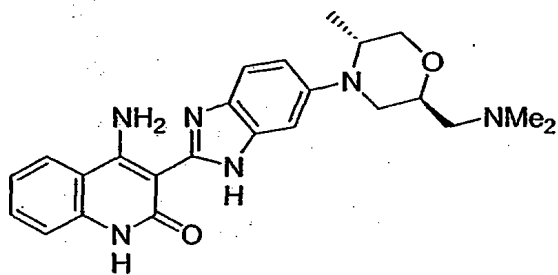
표제화합물을 벤즈이미다졸의 합성에 대한 일반적인 과정을 사용하되 실온에서 2일간 합성하였다. 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 정제된 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 361.2 (MH⁺) R_t 1.20 분.

단계 7a : 3-(6-((2R,5R)-2-[(디메틸아미노) 메틸]-5-메틸모르폴린-4-일) 벤즈이미다졸-2-일)-4-아미노히드로퀴놀린-2-온



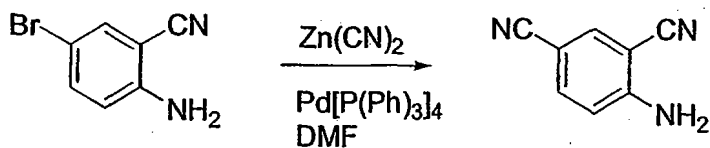
표제화합물을 실시예 46에 따라 합성하였다 (LC/MS m/z 433.1 (MH⁺) R_t 1.58 분).

단계 7b : 3-(6-((2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일) 벤즈이미다졸-2-일)-4-아미노히드로퀴놀린-2-온



표제화합물을 실시예 46에 따라 합성하였다 (LC/MS m/z 433.1 (MH⁺) R_t 1.58 분).

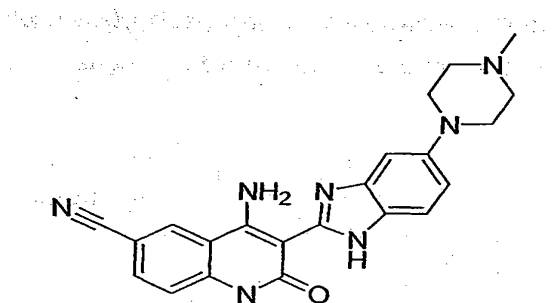
실시예 84: 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르보니트릴의 합성



본 발명에 제시된 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고문헌으로 포함되는 다음 문헌에 기술된 참고 과정을 사용하여 건조한 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-5-브로모 벤조니트릴 (1 당량)과 시안화아연 (2 당량), 및 DMF를 첨가하였다: *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4063. 질소를 용액을 통해 5분간 버블링시키고 Pd[P(Ph)₃]₄ 를 한 뿔에 첨가하였다.

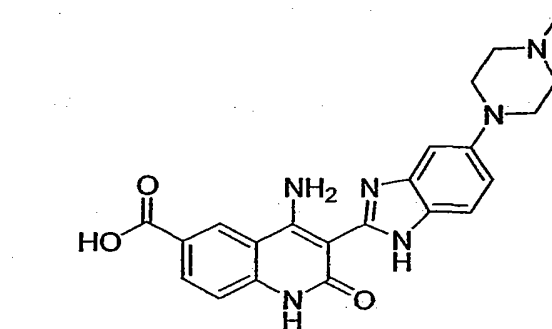
반응혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각후, 포화 NaHCO_3 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기추출물을 수집하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압하에 용매의 증발과 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌 중의 2% 메탄올)에 의한 정제로 백색 고체로서 원하는 4-아미노벤젠-1,3-디카르보니트릴을 얻었다. GC/MS m/z : 143 (M^+ , 100%), R_t 14.7 분.

4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르보니트릴



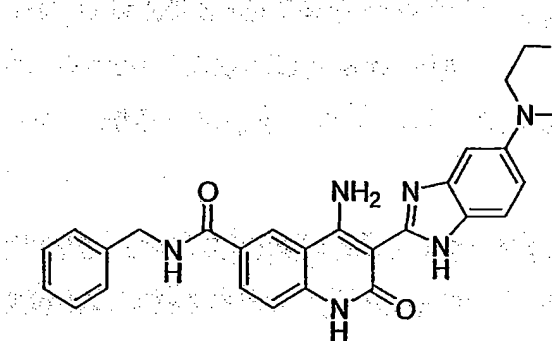
4-아미노-이소프탈로니트릴과 에틸 2-[5-(4-메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일] 아세테이트를 실시예 46에 따라 반응시켰다. LC/MS m/z 400.1 (MH^+), R_t 1.54 분.

실시예 85: 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르복실산



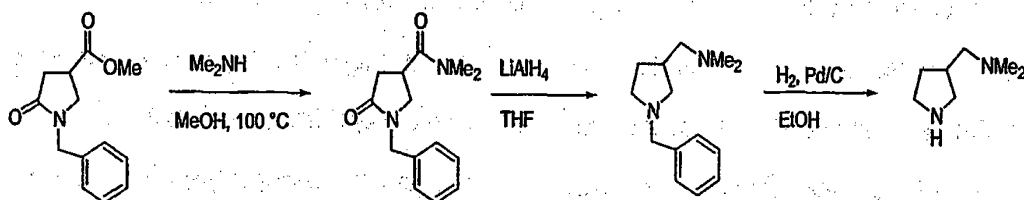
4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르보니트릴 (실시예 84) 유도체를 EtOH와 30% 수성 NaOH의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 용액을 2시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고 용액으로부터 생성물이 침전할 때까지 1N HCl로 중화시켰다. 고체를 물로 2회 세척하고 건조시켜 원하는 생성물을 얻었다. 그 다음 CH_3CN 과 1N HCl의 1:1 혼합물로부터 동결건조에 의해 HCl염을 얻었다. (LC/MS m/z 331.3 (MH^+) R_t 1.60분).

실시예 86: {4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소 (6-히드로퀴놀일)-N-벤질카르복사미드}의 합성



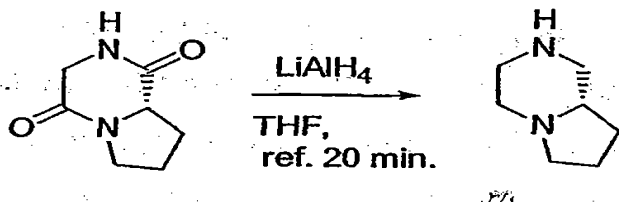
4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르복실산 (실시예 85)을 HCl염(1 당량)으로서 사용하여 DMF에 현탁시켰다. Et₃N (2 당량) 과 1차 또는 2차 아민 (1.2 당량)을 첨가하고 이어서 EDC (1.2 당량)과 HOAT (1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 잔유물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

실시예 87: 4-아미노-3-(6-{3-[(디에틸아미노)메틸]피롤리딘일}벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성



디메틸(피롤리딘-3-일메틸)아민을 시중 구입되는 메틸-5-옥소-1-(페닐메틸)피롤리돈 카르복실레이트로부터 합성하되 문헌에 기술된 방법에 따랐다 (Domagala, J. M. U.S. Pat. No.5,281,612, 본 명세서에 제시된 모든 목적을 위해 여기에 참고 문헌으로 포함됨). LC/MS m/z 265.1 (MH⁺), 1.62 분. 실시예 8에 과정에 따라서 부수물 4-아미노-3-(6-3-[(디메틸아미노) 메틸]피롤리딘일} 벤즈이미다졸-2-일) 히드로퀴놀린-2-온으로 전환이 수행되었다 (LC/MS m/z 403.2 (MH⁺), Rt 1.64 분).

실시예 88: 3-[6-((1S)-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일) 벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온



(6S)-1,4-디아자비시클로[4.3.0]노난을 시중 구입되는 시클로-글리-프로의 LAH(리튬 알루미늄 하이드리드) 환원에 의해, 본 명세서에 제시된 모든 목적을 위해 여기에 참고 문헌으로서 문헌의 방법을 사용하여 상기 보여준 바와 같이 합성하였다: de Costa B. R. et al. J. Med. Chem. , 1993,36, 2311. 실시예 8에 방법에 따라서 부수물 3-[6-((1S)-3, 6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온으로 전환을 수행하였다(LC/MSm/z 419.1 (MH⁺), Rt 1.96 분).

실시예 89: 4-아미노-3-6-(2,4-디메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온

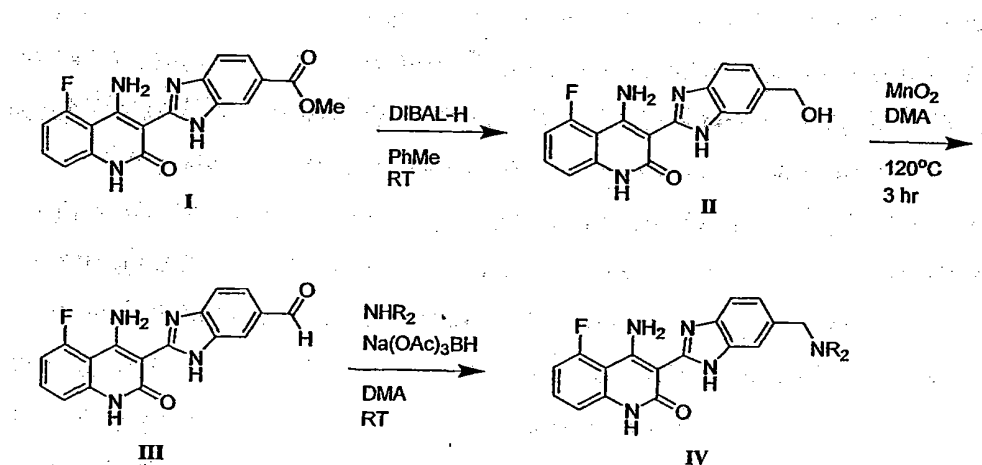
디클로로메탄에 용해된 2-메틸피페라진(2 당량)의 교반된 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트(1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -10°C에서 약 10분 동안 교반하였고 그 다음 포화된 수성 NaHCO₃로 켄치시켰다. 두개의 단계는 분리하였고, 유기층을 메틸렌 염화물로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축하여 원하는 tert-부틸 3-메틸피페라진-카르복실레이트를 수득하였다(LC/MS m/z 201.0(MH⁺), R_t 1.67 분). tert-부틸 4-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소(3-히드로퀴놀린))벤즈이미다졸-6-일]-3-메틸피페라진카르복시레이트로 변환을 실시예 8(LC/MS m/z 493.3(MH⁺), R_t 2.45분)에서 방법에 따라서 수행하였다. 계속해서 Boc 기의 제거는 포화시까지 HCL 가스를 MeOH 용액중으로 버블링함으로써 수행하였다. 이어서 유리 아민을 80°C로 분자체 위에서 MeOH:AcOH(5:1) 및 NaCNBH₄(4 당량)에 용해된 파라포름알데히드(5 당량)과 반응시켰다. 10시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔유물을 CH₂Cl₂로 용해시키고, 포화된 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켜서 원하는 4-아미노-3-[6-(2,4-디메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온을 수득하였다(LC/MS m/z 407.3(MH⁺), R_t 2.03 분). 추가적 정제를 역 단계 합성 HPLC를 통하여 수행하였다.

실시예 90: 4-아미노-3-[6-(3,4-디메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온

tert-부틸-3-메틸피페라진 카르복실레이트(실시예 89 참조; 1 당량) 및 파라포름알데히드(5 당량)을 분자체 상에서 MeOH 및 AcOH(5:1)의 혼합물에서 용해시켰다. NaCNBH₃(4 당량)을 25°C에서 현탁액에 첨가시켰다. 그 후 현탁액을 80°C까지 가열하였다. 10시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔유물을 디클로로메탄에 용해시켰고 포화된 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. tert-부톡시카르보닐 기를 실온에서 30분 동안, 조 아민과 MeOH에 용해된 포화 HCL로 처리하여 제거하였다. 그 후 혼합물을 농축시키고 과잉 HCL을 진공에

서 제거하였다. 원하는 1,2-디메틸피페라진을 비스 HCL 염으로서 얻었다(LC/MS m/z 115.0(MH⁺), Rt 0.33분). tert-부틸 4-[2-(4-아민-2-옥소(3-히드로퀴놀린))벤즈이미다졸-6-일]3-메틸피페라진카르복실레이트에 부수하는 변환을 실시예 8에서 방법에 따라서 수행하였다(LC/MS m/z 389.2(MH⁺), Rt 1.84 분).

실시예 91: 4-아미노-5-플루오로-3-(6-아미노메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온스의 일반적 합성

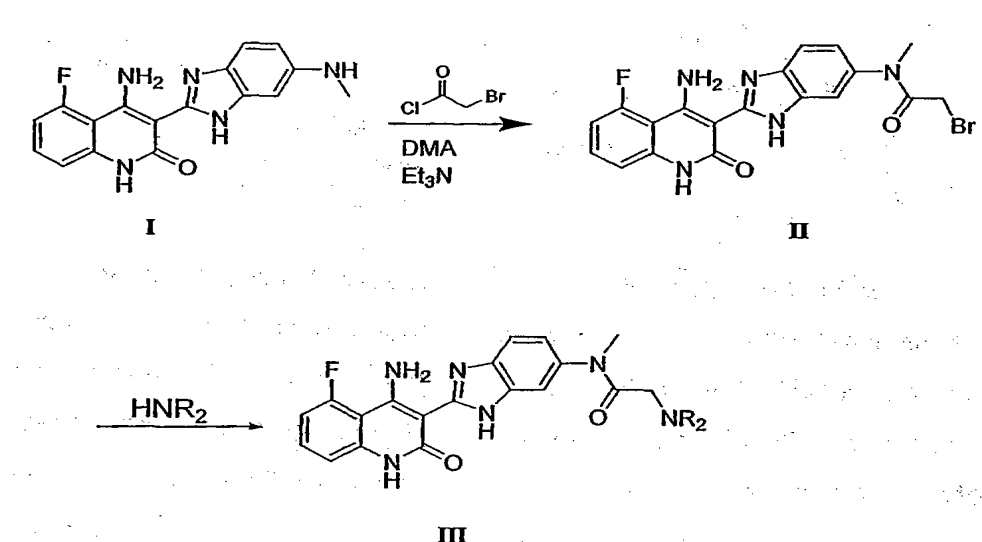


메틸 에스테르 I을 톨루엔에서 미세한 파우더로서 현탁시켰다. 이러한 실온 현탁에 가스 방출이 규칙적이고 제어가능한 비율로 첨가 통풍구를 통하여 DIBAL-H(10 당량, 톨루엔에서 1 M)를 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 균질용액을 10시간 동안 교반하도록 하였다. 이 시간 후, NaF(40 당량) 및 물(10 당량)을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 고체 침전이 형성되는 시간 동안 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 고체를 모으고 2 시간 동안 120°C에서 디메틸 아세트아미드(DMA)에서 가열한 후 잔여 고체를 걸러 내고 결과의 고체를 질은 오일로 농축시켰다. 결과의 오일을 물로 처리하고 결과의 고체를 모으고 건조하여 황색 고체로서 화합물 II를 수득하였다. MH⁺ = 325.1.

알코올 II를 실온에서 DMA로 용해시키고 MnO₂(15 당량)로 처리하였다. 반응물을 120°C에서 3 시간 동안 가열하고 혼합물을 Celite의 패드를 통하여 열 여과하였다. 결과의 용액을 진공상태에서 농축하여 알데히드 III로 확인된 황색 고체를 수득하였다. MH⁺ = 323.1.

알데히드 III를 DMA에서 용해시키고 적당한 아민(2.0 당량)으로 처리한 후 소듐트리아세톡시보로히드라이드(2.5 당량)를 처리한다. 반응물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 농축하여 질은 오일을 수득하였다. 이 오일을 역 단계 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물을 수득하였다.

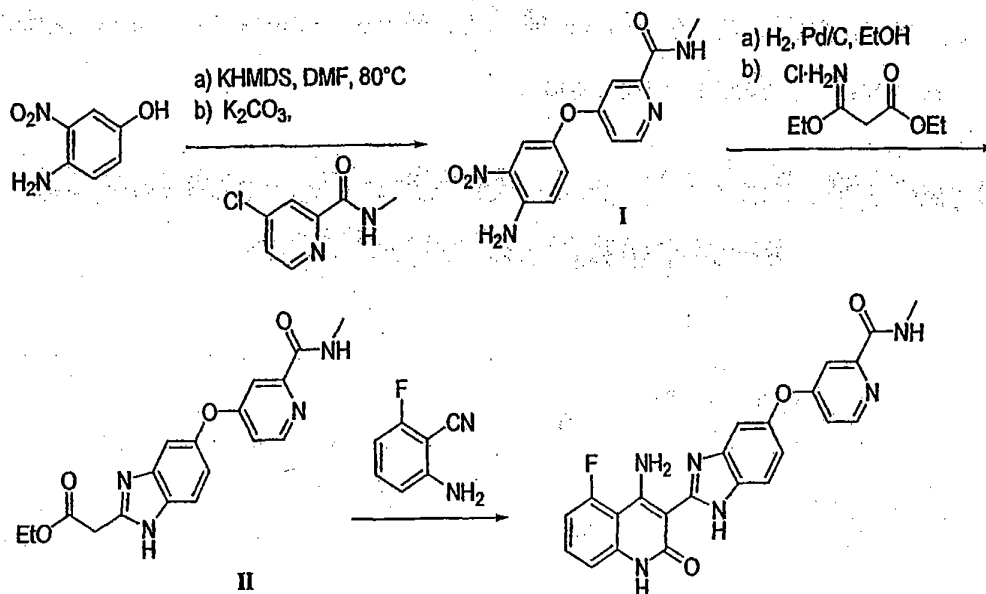
실시예 92: 4-아미노-5-플루오로-3-(6-아미도-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온스



아민 I을 DMA에서 용해시키고 이어서 실온에서 브로모아세틸 클로라이드(1.5 당량) 및 트리에틸아민(5 당량)로 처리했다. 2시간 교반하면서 반응시킨 후, 물을 부었다. 결과된 고체를 수거 및 건조하여 원하는 브로마이드 II를 얻었다. MH⁺ = 444

브로마이드 II를 DMA에 용해시키고 적당한 아민(10 당량)을 실온에서 가했다. 12시간동안 교반하면서 반응시켜서 다크 오일(dark oil)로 농축시킨 후 이를 역상 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

실시예 93: 4-[[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2 디히드로퀴놀린-3-일)-1 H-벤즈이미다졸-6-일]옥시}-N-메틸피리미딘-2-카르복사미드의 합성

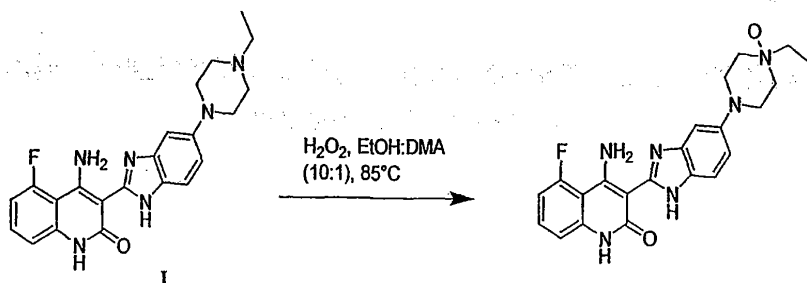


4-아미노-3-니트로페놀(1.0 당량) 및 칼륨 비스(트리메틸)아미드(2.0당량)을 DMF에서 2시간 동안 교반했다. 이 혼합물에 (4-클로로(2-피리딜))-N-메톡시카르복사미드(1.0당량) 및 K_2CO_3 (1.2당량)을 가했다. 이 혼합물을 하룻밤동안 90°C에서 가열했다. 이어서, 용매를 제거하고, 혼합물을 물로 희석했다. EtOAc로 수층을 추출했다. 유기층을 간수로 씻고(2x), Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여 농축해서 갈색의 고체를 얻었다. 이 미정제 물질을 칼럼 크로마토그래피(2% Et_3N , 50% EtOAc/hexane)로 정제해서 화합물 I 을 얻었다. $MH^+ = 289.2$

화합물 I (1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1당량)를 실온에서 무수 EtOH에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 진공으로 하고, 수소로 채웠다. 결과된 혼합물을 수소 분위기하에서 2일동안 교반했다. 이어서, 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판 염산염(2.0 당량)을 가하고, 결과된 혼합물을 환류로 하룻밤 가열했다. 그 후, 용액을 Celite필터를 통해서 여과하고, 농축하고, CH_2Cl_2 에서 녹였다. 유기층을 NH_4OH (aq. cons.), H_2O (3x), 및 간수(brine)로 세정하고, 이어서 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 여과 및 농축하여 갈색 검을 얻었고, 이를 실리카 젤 크로마토그래피(EtOAc 내지 2% Et_3N , CH_2Cl_2 내 10% MeOH)로 정제해서 생성물 II를 황갈색 고체로서 얻었다. $MH^+ = 287.1$

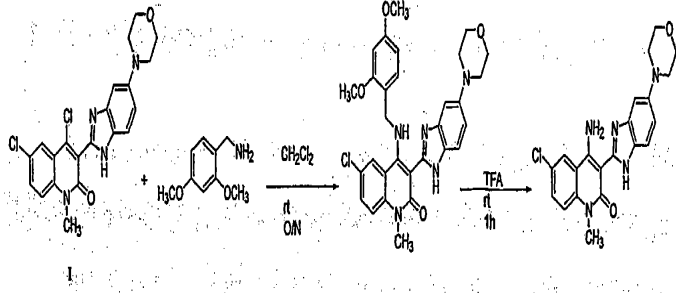
DMF내에서 KHMDS(4.2당량)을 실온에서 화합물 II(1.4당량) 및 2-아미노-6-플루오로벤젠카보니트릴(1.0당량)에 가했다. 하룻밤동안 50°C에서 반응시켰다. 결과된 혼합물을 EtOAc에 붓고, HaO 로 추출했다(3x). 유기층을 간수로 씻은 후, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 및 진공 농축해서 갈색고체를 얻었다. 이 미정제 물질을 초음파 처리하여(5% 아세톤/94.5% Et_2O /0.5% MeOH) 원하는 생성물을 황갈색 고체로서 얻었다. 이 고체를 역상 HPLC로 추가로 정제하였다. $NH^+ = 445.2$

실시예 94: 4-아미노-3-[5-(4-에틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온의 합성



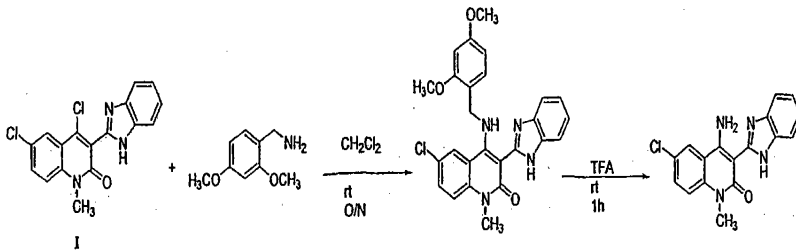
피페라진 I 을 EtOH:DMA(10:1)에 현탁시켰다. 과산화수소(10당량)을 가하고, 균일한 용액이 형성되는 동안 85°C로 가열했다. 1시간 후, LC/MS에 의해서 반응이 종결됐다. 침전물이 형성되는 동안 하룻밤동안 실온에서 교반했다. 고체를 여과하고 EtOH 및 그 후에 Et_2O 로 씻어서, 4-아미노-3-[5-(4-에틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다. $MH^+ = 423.3$

실시예 95: 4-아미노-6-클로로-1-메틸-3-(5-모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



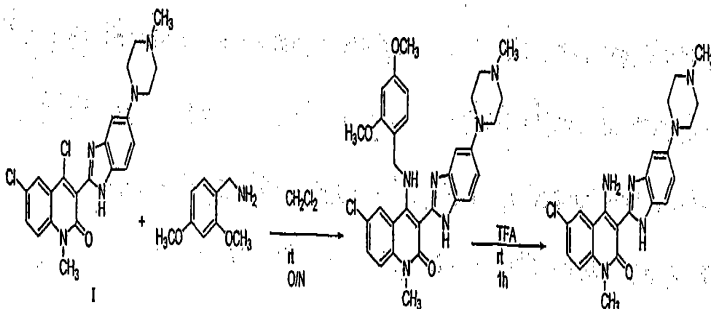
퀴놀리논 I (10mg, 1당량)을 실온에서 하룻밤동안 1mL의 디클로로메탄중의 2,4-디메톡시 벤질아민(10μL, 2.7 당량)과 반응시켰다. 용매를 나중에 증발시키고 생성물을 에틸 아세테이트에 녹였다. 에틸아세테이트층을 물, 포화 탄산 수소 나트륨, 포화 염화 나트륨으로 씻고, 이어서 건조했다. 벤질화된 물질을 1시간동안 디클로로메탄중에서 1mL의 0.5% 트리플로오로아세트산과 반응시켰다. 최종 생성물을 HPLC로 정제하고, 5mg의 아미노 퀴놀리논 생성물을 트리플로오로 아세트산의 염으로서 얻었다. MH⁺ = 410.2

실시예 96: 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성



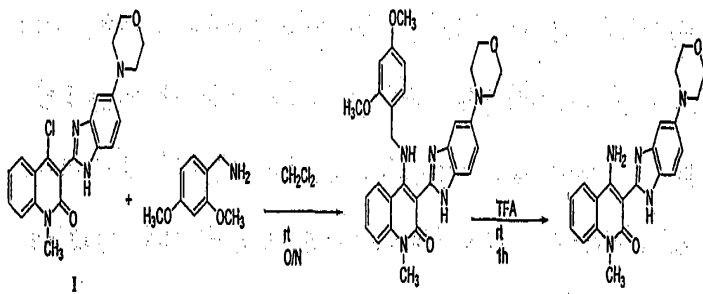
퀴놀리논I(20mg, 1당량)을 실온에서 하룻밤동안 1mL의 디클로로메탄중에서 2,4-디메톡시 벤질아민(20μL, 2 당량)과 반응시켰다. 용매를 나중에 증발시키고, 생성물을 에틸아세테이트중에 용해시켰다. 이 에틸아세테이트층을 물, 포화 탄산수소나트륨, 포화 염화나트륨으로 씻은 후 건조했다. 벤질화된 물질을 1시간 동안 아세트산 디클로로메탄중의 1 mL의 5%트리플루오로와 반응시킨 후 증발시켰다. 최종 생성물을 HPLC로 정제하여 17.2 mg의 아미노 퀴놀리논을 트리플루오로 아세트산의 염으로 얻었다. MH⁺ = 325.1.

실시예 97: 4-아미노-6-클로로-1-메틸-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 합성



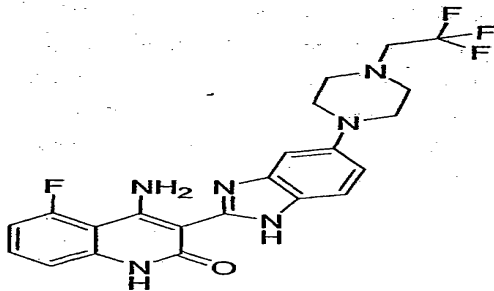
퀴놀리논I(20mg, 1당량)을 하룻밤 실온에서 1mL의 디클로로메탄중에서 2,4-디메톡시 벤질아민(20μL 2당량)과 반응시켰다. 용매를 나중에 증발시키고, 최종 생성물을 에틸 아세테이트중에 용해시켰다. 이 에틸 아세테이트층을 물, 포화 탄산수소나트륨, 포화 염화 나트륨으로 씻고, 건조시켰다. 벤질화된 물질을 1시간동안 1 mL의 5% 트리플루오로 아세트산 인 디클로로메탄으로 처리하고, 증발시켰다. 최종 생성물을 HPLC로 정제해서 11.5 mg의 아미노퀴놀리논을 트리플루오로 아세트 산의 염으로 얻었다. MH⁺ = 423.1.

실시예98 : 4-아미노-1-메틸-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



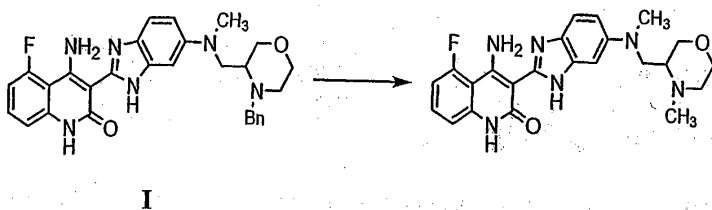
퀴놀린은 출발물질 I (20mg, 1당량)을 하룻밤동안 실온에서 1mL의 디클로로메탄중에서 2,4-디메톡시 벤질아민 (20μL, 2당량)과 반응시켰다. 용매를 나중에 증발시키고, 생성물을 에틸아세테이트중에 용해시켰다. 에틸 아세테이트층을 물, 포화 탄산수소나트륨, 포화 염화나트륨으로 씻고, 건조했다. 벤질화된 물질을 1시간동안 1 mL의 5% 트리플루오로 아세트 산 인디클로로메탄으로 처리하고 증발시켰다. 최종 생성물을 HPLC로 정제하고, 16.6 mg의 아미노 퀴놀린을 트리플루오로 아세트 산의 염으로 얻었다. $MH^+ = 376.3$.

실시예 99: 4-아미노-5-플루오로-3-(5-[4-(2, 2, 2트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온의 합성



4-아미노-5-플루오로-3-(6-피페라진-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-퀴놀린-2-온을 에틸 트리플루오로아세테이트 및 N, N-디메틸아세트아미드에 용해시켰다. 결과된 용액을 30분동안 밀봉된 관에서 130°C로 가열했다. 반응계를 실온으로 냉각하고, 수성 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 식힌 후, 그 혼합물을 물에 부었다. 결과된 고체를 여과해서 수거하고, 디에틸 에테르로 씻어서 4-아미노-5-플루오로-3-(6-[4-(2,2,2-triflu오로-아세틸)-피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-퀴놀린-2-온 (R_t 2.63 분, $MH^+ = 457.1$)을 얻었고, 이것을 바로 THF에 용해시켰다. Borane-THF 복합체 (3.3 당량)를 가하고, 하룻밤동안 실온에서 교반하면서 반응시켰다. 여분의 보란(borane)을 물로 제거한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축해서 갈색의 고체를 얻은 후, 이것을 역상 HPLC로 정제해서 원하는 화합물을 수득한다. $MH^+ = 461.1$.

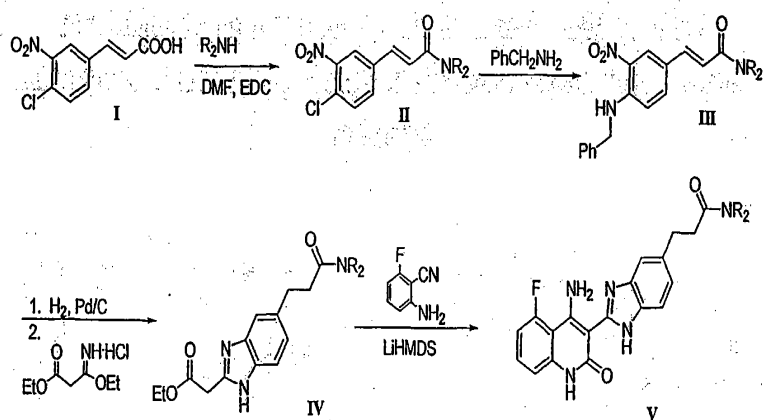
실시예 100: 4-아미노-5-플루오로-3-(6-{메틸[(4-메틸모르폴린-3-일)메틸]아미노}-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



상업적으로 구입가능한 2-클로로메틸-4-벤질 모르폴린, 메틸 아민, 4-클로로-2-니트로아닐린, 및 2-아미노-6-플루오로벤조니트릴로부터 실시예 49의 일반법에 따라서 퀴놀린 I 을 합성했다. (2-(메틸아미노)메틸-4-벤질모르폴린을 EtOH 중 NH_2Me 8M 용액에 용해하고, 글라스 봄베(Glass bomb)내에서 하룻밤에 걸쳐 110°C로 가열해서, 생성물 2-(메틸아미노)메틸-4-벤질 모르폴린을 얻고 용매를 제거했다. 화합물 I (1.0 당량) 및 10% Pd/C (0.1 당량)를 실온에서 에탄올 및 1N 수성 HCl (1:1)에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 진공으로 하고, 수로로 채웠다. 결과된 혼합물을 하룻밤 수소분위기하에서 교반하고, Celite로 여과하고, 진공하에서 농축했다. 30%의 수성 KOH으로 이 용액을 염기로 하고, EtOAc로 생성물을 추출했다. 혼합되어 있는 유기층들을 농축하고, $CH_2Cl_2 : MeOH : AcOH$ (2: 2: 1)에 재현탁시켰다. 파라포름알데히드

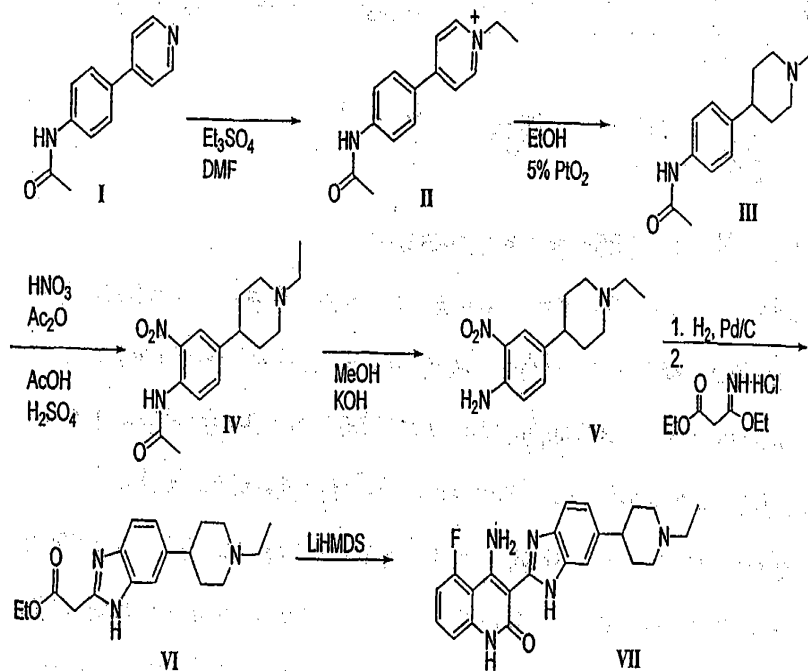
(1.2 당량) 및 BH_3 ·피리딘 (3당량, 8M)을 가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고 물로 씻었다. 수층을 EtOAc 로 추출하고(3X), 혼합된 유기층들을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $\text{MH}^+ = 437.4$.

실시예 101: 4-아미노-3-1H-벤즈이미다졸-2-일-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온 피로피온아미드의 일반합성



DMF중 화합물 I (1당량)의 DMF 용액에 아민(1.1 당량) 및 EDC(1.1 당량)를 가했다. 용액을 실온에서 2시간동안 교반했다. 반응혼합물을 물로 냉각하고 여과하여 원하는 생성물 II를 얻었다. 전자렌지용관(microwave tube)에서, 화합물 II를 벤질아민에 현탁시키고 5분동안 150°C에서 전자렌지에서 가열했다. 결과된 미정제 생성물 III를 에테르에서 초음파처리하고 여과했다. EtOH의 용액중 화합물 III(1당량)으로 충전된 고압력 스테인레스 철 용기에 10% Pd/C를 가하고 이어서 120psi의 H_2 를 가했다. 혼합물을 하루동안 100°C로 하고, 이어서 에틸 3-에톡시-3-이미노프로판 염산염(2.5 당량)을 가했다. 하루를 더 질소하에서 80°C로 유지했다. 이어서, 팔라듐(palladium)을 Celite의 패드로 여과해 내고, 결과된 EtOH 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 생성물은 상당한 양의 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 염기로 하고, 황산 나트륨의 패드로 여과하고, 진공에서 농축한다. 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제해서 화합물IV를 얻고, 이를 실시예 49의 일반법에 따라서 2-아미노-6-플루오로 벤젠카르보니트릴과 공역시켜서 프로피온아미드 V를 얻는다.

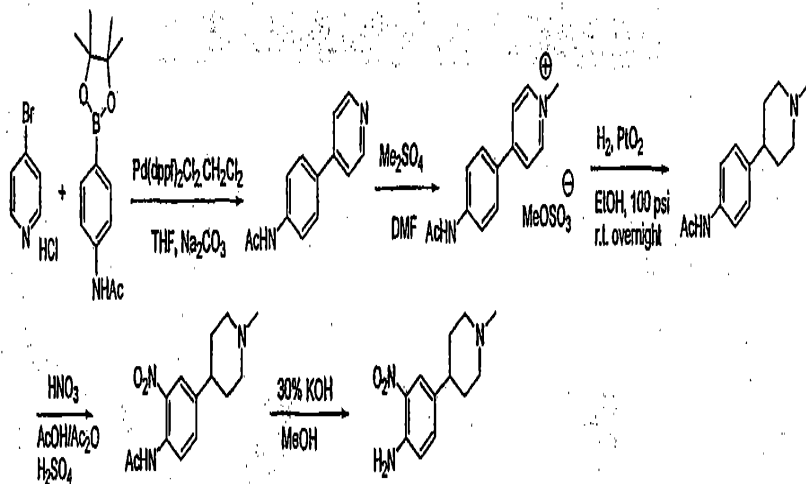
실시예 102: 4-아미노-3-[5-(1-에틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온



화합물I(1당량) DMF에 용해시키고, Et_3SO_4 (4 당량)0°C에서 천천히 가했다. 이 용액을 실온에서 하룻밤 교반했다. 결과된 혼합물을 교반하면서 Et_2O 에 부었다. 고체, 화합물 II를 여과시키고, EtOH로 1번 씻고, EtOH에 재현탁시켰다. 이 혼합물에 5% PtO_2 를 가하고, 결과된 혼합물을 하룻밤동안 1기압의 수소하에 두었다. Celite의 패드를 이용해서 PtO_2 를 여과해서 원하는 생성물을 오렌지색 고체III으로서 얻었고, 이를 더 이상 정제하지 않고 사용했다. 화합물 III을 질산염으로 처리하

고, 더 이상의 정제없이 다음단계에서 사용했다. 화합물 IV의 MeOH 용액에 과잉의 30% KOH를 가하여 밝은 노란색의 용액을 얻고, 이를 하룻밤 교반했다. MeOH를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 물로 추출하여 화합물 V를 얻고, 이를 실시예 49의 일반법에 따라서 원하는 화합물 VII로 전환시켰다. 생성물을 에테르: 아세톤:에탄올(10:1:1)에서 조음과 처리에 의해서 정제한 후, 아세토니트릴에서 하룻밤동안 환류했다. $\text{MH}^+ = 406.3$.

실시예 103: 4-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-니트로아닐린의 합성



단계 1: N-(4-(4-피리딜)페닐)아세트아마이드

등근 바닥 플라스크를 2N의 Na_2CO_3 용액(4 당량) 및 THF로 채우고, 이 혼합물에 분산관(dispersion tube)를 통해서 N_2 를 도입했다. 4-브로모 피리딘 염산(1당량) 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아세트아마이드(1.2 당량)를 연속해서 가하고, 이어서, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (2.5 mol%)를 가했다. 반응혼합물들을 하룻밤 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석했다. 두개의 상이 분리되었고, 유기층을 2N의 Na_2CO_3 용액과 간수로 씻고, 건조했다(Na_2SO_4). 용매를 감압조건하에서 증발하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제해서 원하는 생성물을 하얀 고체로 얻었다. $\text{MH}^+ = 213.1$.

단계 2: N-[4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]아세트아마이드

N-(4-(4-피리딜)페닐)아세트아마이드(1.0 당량)를 DMF에 용해시키고, 디메틸 술페이트(1.5 당량)를 적하했다. 최초 유말기를 지난 후 고체가 생겨 나왔다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반하고 디에틸에테르에 부었다. 끈끈한 고체가 생긴 후에, 에테르를 따르고 잔여물을 EtOH와 함께 갈아 부수고, 여과하고, 및 EtOH로 씻어서 밝은 노란색 고체를 얻었다. 이렇게 얻어진 피리디늄 염($\text{MH}^+ = 227.3$)을 EtOH에 현탁시키고 PtO_2 (5 mol%)를 가하고, 및 이 혼합물을 대기압력 하에서 3일동안 수소화했다. Celite의 패드로 여과시켜 촉매를 걸러내고, 여과 케이크를 물로 반복해서 씻고, 결과된 EtOH/물의 혼합물을 감압하에서 농축했다. 30% NaOH로 용액을 염기로 하고, CH_2Cl_2 로 추출했다. 유기 추출물을 수거하고 건조했다(Na_2SO_4). 감압하에서 용매를 증발시켜서 원하는 화합물을 하얀 고체로 얻었다. $\text{MH}^+ = 233.1$.

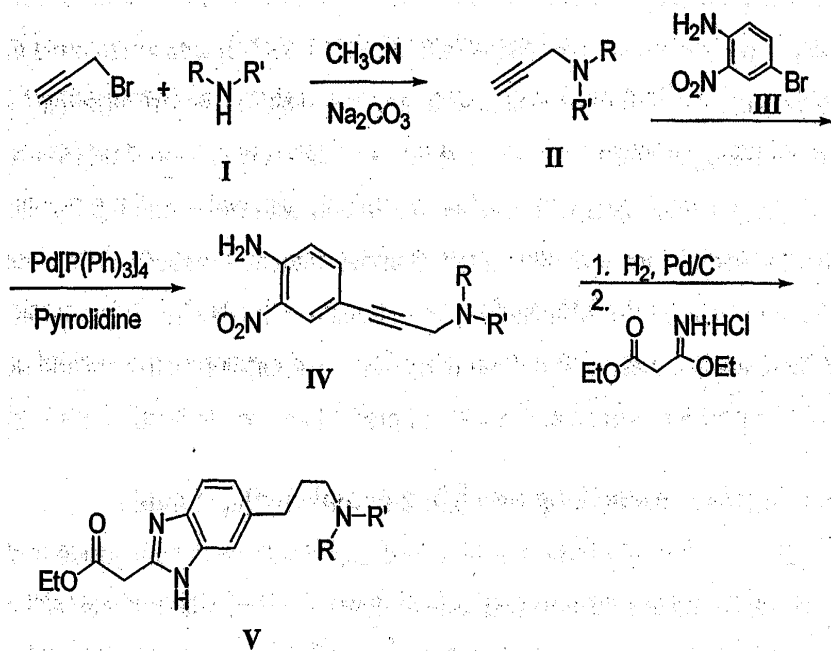
단계 3: N-[4-(1-메틸(4-피페리딜))-2-니트로페닐] 아세트아마이드

등근바닥 플라스크에 무수초산 및 아세트산을 채우고, 혼합물을 얼음/염 옥(ice/salt bath)로 -10°C 까지 냉각했다. HNO_3 (2당량)을 가하고, 이어서, H_2SO_4 2방울을 가했다. 아세트산중의 N-[4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]아세트아마이드(1당량)(AcO_2 와 AcOH사이에 최종 비율을 1:1로 하기 위한 양)을 냉용액에 적하했다. 반응혼합물을 실온으로 올리고, 6시간동안 교반했다. 이어서, 디에틸 에테르에 부었다. 점성이 있는 고체가 생겨 나왔고, 에테르를 옮겨 따르고, 잔여물을 물에 용해시켰다. 30% NaOH로 물 용액을 염기로 하자 오렌지색의 고체가 침강했다. 고체를 여과로 걸러내고 건조해서 원하는 생성물을 얻었다. $\text{MH}^+ = 278.3$.

단계 4: 4-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-니트로아닐린

N-[4-(1-메틸(4-피페리딜))-2-니트로페닐]아세트아마이드(1당량)를 메탄올에 용해시키고, 세게 교반하면서 30% KOH(2.5 당량)를 적하했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시용해시켰다수(1X)로 씻었다. 유기 용액을 건조하고(Na_2SO_4) 증발시켜서 원하는 생성물을 오렌지 갈색의 고체로서 얻었다. $\text{MH}^+ = 236.2$.

실시예 104: 5-아미노프로필 벤즈이미다졸의 일반합성

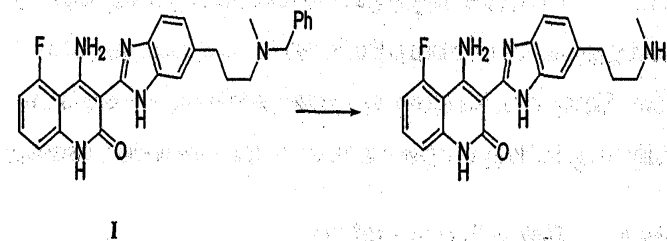


프로파르질 아민(propargyl amine)은 상업적으로 구입이 가능하거나 또는 주지의 방법에 따라서 일반적으로 제조될 수 있다.(본 명세서에 기재된 목적을 위해서 그 전체가 본 명세서에 포함되는 Banholzer, R.등의 U. S. Patent No. 4,699, 910참조). 아세토니트릴(약 0.2M)중의 프로파르질 브로마이드(톨루엔중 70%, 1.1 당량), 아민 1(1당량), Na_2CO_3 (2.5 당량)의 혼합물을 하룻밤동안 환류시켰다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과해서 걸러냈다. 용액을 감압하에서 증발시키고, EtOAc(또는 CH_2Cl_2)에 용해시키고, 물로 씻었다. 유기용액을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압하에서 증발시켜서 원하는 프로파르질 아민 II를 갈색 오일로 얻었고, 이것을 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

아릴 알킨은 하기의 수정 방법에 따라서 제조할 수 있다(본 명세서에 기재된 모든 목적을 위해 그 전체가 본 명세서에 참고 문헌으로 포함되는 Jon L. Wright et al. J. Med. Chem. 2000,43, 3408-3419 참조). 둥근바닥플라스크에 THF를 채우고, 분산관을 사용해서 10분동안 질소를 도입했다. 용액중에 질소를 계속 공급하면서, 프로파르질 아민 II(1당량), 피롤리딘(2당량) 및 2-니트로-4-브로모 아닐린III(1당량)를 가했다. $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (2.5 mol%)을 최후에 가하고, 질소공급을 끊었다. 플라스크에 환류냉각기를 설치하고, 반응 혼합물을 질소하에서 하룻밤 환류시키고, 이어서 실온으로 냉각했다. THF를 증발시키고, 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(보통 EtOAc/헥산=1:1)로 정제해서 원하는 생성물 IV를 얻었다.

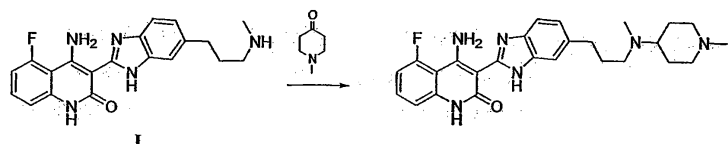
생성물 IV를 촉매 수소화 조건에 노출시켜서 완전히 감소된 알칸을 얻고, 이것을 실시예 49에 기재되어 있는 대로 에스테르 V로 전환시켰다.

실시예 105: 4-아미노-5-플루오로-3-(5-3-(메틸아미노)프로필)-1H-벤즈이미다졸-2-yl)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



벤질 퀴놀린은 I(1.0당량)을 EtOH에 현탁시키고 1N의 HCl (1.1당량)을 가해서 투명한 용액을 얻었다. 10% Pd/C(12 wt%)를 가하고, 반응혼합물을 스틸 봄베(steel bomb)내에 넣고 2일동안 200 psi의 H_2 로 60°C에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 분취용 역상 HPLC로 정제해서 원하는 화합물을 얻었다. $\text{MH}^+ = 366.1$.

실시예 106 : 4-아미노-5-플루오로-3-(5-{3-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]프로필}-1H-벤즈이미다졸-2-yl)퀴놀린-2(1H)-온



퀴놀린 I(1.0당량)의 MeOH 용액에 1-메틸-4-피페리딘(1.5당량)에 이어서 NaCNBH_3 (3당량)을 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 하룻밤동안 환류시켰고 실온으로 냉각시켰다. 15% NaOH 를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 농축시켰고 잔류물을 DMSO 중에서 용해시키고 예비 역상 HPLC 로 정제함으로써 원하는 생성물을 얻었다. $\text{MH}^+ = 463.2$.

실시예 107-211

다음 표의 각 화합물들을 상기에 기재된 실험 및 방법절에 기재된 방법으로 합성하였다. 다음 화합물들을 합성하기 위해서 사용된 출발 물질들을 전술한 기재로부터 당업자에 의해 용이하게 인식될 것이다.

표 1a.

실시예	화학명	LC/MS m/z (MH ⁺)
107	4-아미노-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.4
108	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420
109	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420

표 1b.

110	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3R)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	374.2
111	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	408.1
112	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온	403.2
113	4-아미노-3-(6-피페라진-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	361.2
114	4-아미노-3-[6-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	368.2
115	4-아미노-3-[5-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.4
116	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	375.2
117	4-아미노-3-(6-메틸-5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	376
118	4-아미노-3-[5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.1
119	4-아미노-3-[5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	408.2
120	4-아미노-3-[5-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	376.2
121	4-아미노-3-[5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.2
122	4-아미노-3-[5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.2
123	4-아미노-6-클로로-3-[5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	423
124	메틸{4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]피페라진-1-일}아세트레이트	447.2
125	4-아미노-3-[6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.1
126	3-[6-(4-아세틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온	403.3
127	4-아미노-3-[6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
128	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-카복실산	321.2
129	4-아미노-5-(메틸옥시)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	405.3
130	4-아미노-3-[6-[4-(1-메틸에틸)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.3
131	{4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]피페라진-1-일}아세트산	419.2
132	4-[(3S)-1-아자비스클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	386.1
133	4-[(3R)-1-아자비스클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	386.1

표 1c.

134	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.1
135	4-아미노-3-(5-[(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)에틸]-5-메틸모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.3
136	4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.2
137	4-아미노-6-클로로-3-[5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	423.1
138	4-아미노-5,6-디클로로-3-[5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	457.2
139	4-아미노-5,6-디클로로-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.2
140	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[(피리딘-2-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	384.2
141	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.1
142	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	362.2
143	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(1-에틸피페리딘-3-일)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
144	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(피리딘-2-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	384.1
145	4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(피리딘-4-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	469.2
146	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	307.1
147	4-아미노-3-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	321.1
148	4-아미노-3-[5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	420.2
149	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	362.2
150	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
151	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(4-에틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	375.1
152	4-아미노-5,6-디클로로-3-(5-모르폴린-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	430
153	3-[5-[(2-모르폴린-4-일메틸)옥시]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	391.3
154	4-아미노-3-[5-[(3-피롤리딘-1-일프로필)옥시]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	404
155	4-아미노-3-[5-[(3-모르폴린-4-일프로필)옥시]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	420.4

표 1d.

156	4-아미노-6-플루오로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	380
157	4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407
158	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	295
159	4-아미노-3-(6-플루오로-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	380
160	4-아미노-3-[5-[(테트라히드로푸란-2-일)메틸]옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	377
161	4-아미노-6-플루오로-3-(6-플루오로-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	398
162	4-아미노-3-[6-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393
163	4-아미노-3-[5-[(2-(메틸옥시)에틸]옥시)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	351
164	4-아미노-3-[4,6-디플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411
165	4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.1
166	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.1
167	4-아미노-5-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.1
168	4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	407.1
169	4-아미노-5-클로로-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	423.1
170	4-아미노-6-클로로-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	441
171	4-아미노-5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	391.2
172	4-아미노-3-(6-티오모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	378.4
173	4-아미노-3-[5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.1
174	4-아미노-3-[6-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.1
175	4-아미노-3-[6-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	438.3
176	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	376.3

표 1e.

177	4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-이미다졸(4,5-b)피리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	410.2
178	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-카복사미드	431.3
179	4-아미노-3-(5-([4-(1-메틸에틸)피페라진-1-일]카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	431.3
180	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	420.2
181	4-아미노-3-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	471.1
182	4-아미노-3-[5-([4-(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	403.3
183	4-아미노-3-[5-(1-옥시도티오모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	394.5
184	3-[5-([4-아세틸피페라진-1-일]카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온	431.3
185	4-아미노-3-(5-([3R]-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.4
186	4-아미노-3-(5-([3S]-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.4
187	4-아미노-3-(5-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	431.4
188	메틸-2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카복실레이트	353.2
189	4-아미노-3-[5-(1,3'-비피롤리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	415.5
190	4-아미노-3-[5-(피리딘-3-일옥시)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	370.2
191	4-아미노-5,6-비스(메틸옥시)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.5
192	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드	405.3

표 1f.

193	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일) -N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H- 벤즈이미다졸-5-카복사미드	417.2
194	4-아미노-3-{5-[(5-메틸-2,5-디아자비스클로 [2.2.1]헵트-2-일)카르보닐]-1H- 벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	415.2
195	4-아미노-3-{5-[(4-시클로헥실피페라진-1-일) 카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	471.6
196	4-아미노-3-{5-[(2-피페리딘-1-일메틸)아미노] -1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.2
197	메틸-4-{[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린 -3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노} 피페리딘-1-카복실레이트	447.3
198	4-아미노-3-{5-[(5R)-5-[(메틸옥시)메틸] 피롤리딘-3-일]아미노}-1H-벤즈이미다졸 -2-일}퀴놀린-2(1H)-온	405.2
199	4-아미노-3-{5-[(피리딘-2-일메틸)아미노] -1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	383.3
200	4-아미노-3-{5-[(피페리딘-3-일아미노)-1H- 벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	375.2
201	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-1H- 벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	401.3
202	메틸-4-{[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2- 디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일] 아미노}피페리딘-1-카복실레이트	465.5
203	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[(피페리딘-3-일아미노)-1H- 벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	393.3
204	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6- 브로모퀴놀린-2(1H)-온	357.1
205	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7- 브로모퀴놀린-2(1H)-온	357.1
206	4-아미노-3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온	357.1
207	N,N-디메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일) -1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드	333.1
208	4-아미노-3-(5-티엔-2-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-(1H)-온	359.2

표 1g.

209	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일) -N,N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-술폰아미드	384.1
210	4-아미노-6-요오드-3-{5-(4-메틸피페라진-1-일)- 1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	501.1
211	4-아미노-3-{5-[(2-[(디메틸아미노)메틸]- 모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	419.2

실시예 212-338

표 2에 열거된 실시예 212 내지 338은 방법 1 내지 24 같은 상기 기재된 방법 및 방법절 및 다른 실시예에 기재된 방법 또는 당업자에게 자명하게 변형된 방법을 사용하여 시중구입가능한 재료를 사용하여 합성하였다.

표 2a.

실시예	화학명	LC/MS m/z (MH ⁺)
212	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-6-요오드퀴놀린-2(1H)-온	547
213	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	431
214	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
215	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	422
216	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	421
217	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465
218	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르보닐트릴	411
219	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404
220	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	447
221	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로퀴놀린-2(1H)-온	455
222	1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복사이드	531

표 2b.

223	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-히드록시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	478
224	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	448
225	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404
226	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(4-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	508
227	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	491
228	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	471
229	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
230	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	490
231	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6,7-디플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	423
232	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(3-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	508
233	1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카복사이드	531
234	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
235	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
236	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-클로로퀴놀린-2(1H)-온	421
237	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	491
238	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(시클로프로필아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	460
239	N-[3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐]아세트아미드	521
240	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	503

표 2c.

241	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	472
242	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	525
243	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피페리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	488
244	6-클로로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	298
245	에틸 1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복실레이트	560
246	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1-벤조티엔-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	519
247	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	474
248	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-6-[2-트리플루오로메틸페닐]퀴놀린-2(1H)-온	532
249	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-6-[2-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	494
250	에틸 1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카복실레이트	560
251	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(4-에틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	491
252	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메틸프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	476
253	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
254	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-(2,4-디클로로페닐)-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	532
255	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	531
256	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	305
257	4-히드록시-3-(1H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	329
258	4-히드록시-3-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	279

표 2d.

259	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	525
260	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	524
261	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	538
262	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	525
263	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	525
264	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	538
265	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	511
266	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르보니트릴	411
267	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	417
268	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조아미드	506
269	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	434
270	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-7-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	464
271	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-요오드퀴놀린-2(1H)-온	555
272	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	573
273	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	590
274	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시)-6-[4-(메틸술포닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	571
275	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-8-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
276	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	422

표 2e.

277	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	374
278	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[2-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
279	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
280	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	396
281	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	382
282	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	439
283	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480
284	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
285	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
286	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480
287	6-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468
288	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
289	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
290	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
291	4-[[[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494
292	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494
293	4-[[[(2S)-2-아미노-3-메틸부틸]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	482
294	4-[[[4-(아미노메틸)페닐]메틸]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	516
295	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	480
296	4-[[[(1R)-1-(아미노메틸)프로필]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468
297	4-[[[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	530
298	6-클로로-4-[[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	537
299	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	570

표 2f.

300	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524
301	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	508
302	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-3-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	488
303	6-클로로-4-{[3-(1H-이미다졸-1-일)-프로필]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	505
304	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-4-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	488
305	6-클로로-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	454
306	6-클로로-4-{[(2-메틸-1-피페리딘-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-일)메틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	624
307	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
308	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	466
309	4-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	507
310	4-{[4-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	507
311	4-{[(4-아미노메틸)페닐]메틸]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	529
312	6-클로로-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	467
313	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	550
314	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	583
315	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{[2-피롤리딘-1-일에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	507
316	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	479
317	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	493
318	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	508
319	4-[(3S)-1-아자비스클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
320	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480

표 2g.

321	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507
322	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	493
323	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	493
324	6-클로로-4-[[[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	521
325	6-클로로-4-[[[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	521
326	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
327	6-(3-아미노페닐)-4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	478
328	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	278.3
329	4-아미노-3-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	292.4
330	4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	407.4
331	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1,7-나프티리딘-3-일)-N,N-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-카복사미드	349.3
332	4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	363.2
333	4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	390.2
334	4-아미노-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	279.0
335	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	376.3
336	4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-1,6-나프티리딘-2(1H)-온	363.2
337	4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,5-나프티리딘-2(1H)-온	390.2
338	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,5-나프티리딘-2(1H)-온	376.1

실시예 339-1273

표 3에 열거된 실시예 339 내지 1273은 방법 1 내지 24 같은 상기 기재된 방법 및 방법질 및 다른 실시예에 기재된 방법 또는 당업자에게 자명하게 변형된 방법을 사용하여 시중구입가능한 재료를 사용하여 합성하였다.

표 3aa.

실시예	화학명	LC/MS m/z (MH ⁺)
339	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	277.3
340	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7- 디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	337.3
341	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(디메틸아미노) -1-메틸퀴놀린-2(1H)-온	319.4
342	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-([2-디메틸아미노]에틸) 아미노-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온	362.4
343	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-1-메틸퀴놀린-1H-온	291.3
344	4-아미노-3-(6-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-(1H)-온	291.3
345	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-([3-(1H-이미다졸-1-일) 프로필]아미노)퀴놀린-2(1H)-온	385.4
346	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-([피리딘-3-일메틸] 아미노)퀴놀린-2(1H)-온	368.4
347	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5- 플루오로퀴놀린-2(1H)-온	295.3
348	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	331.4
349	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-([피리딘-4-일메틸] 아미노)퀴놀린-2(1H)-온	368.4
350	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-([2-(1-메틸피롤리딘-2-일) 에틸]아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.5
351	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온	291.3
352	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	311.7
353	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	311.7
354	4-아미노-3-[6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	361.4
355	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	333.4
356	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(1,2-디메틸하드로지노) 퀴놀린-2(1H)-온	320.4

표 3ab.

357	4-아미노-3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	345.3
358	4-아미노-3-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-(1H)-온	346.2
359	4-(3-아미노피롤리딘-1-일)-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	431.5
360	4-아미노-5-플루오로-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	309.3
361	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	322.3
362	4-아미노-3-(4-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	291.3
363	4-아미노-3-(6-메톡시-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	321.4
364	4-아미노-3-(7-히드록시-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	293.3
365	4-아미노-3-(6-tert-부틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	333.4
366	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-2(1H)-벤즈이미다졸-5-카르보닐	302.3
367	4-아미노-3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	305.4
368	4-아미노-3-(4,5-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	305.4
369	4-아미노-6-클로로-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	325.8
370	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,8-디클로로퀴놀린-2(1H)-온	346.2
371	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-클로로퀴놀린-2(1H)-온	311.7
372	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사이드	348.4
373	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5
374	4-아미노-3-(6-메톡시-5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	321.4
375	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사이드아미드	319.3
376	4-아미노-7-(3-아미노페닐)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	368.4
377	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-티엔-2-일퀴놀린-2(1H)-온	359.4
378	4-아미노-3-(5-티엔-3-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	359.4
379	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-티엔-3-일퀴놀린-2(1H)-온	359.4
380	4-{[(1S,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	459.6
381	4-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	459.6

표 3ac.

382	4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	459.6
383	4-아미노-3-{5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	390.5
384	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	347.4
385	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	360.4
386	4-(f-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	420.9
387	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	434.9
388	6-클로로-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	408.9
389	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-히드록시메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	321.4
390	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	394.9
391	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1S)-1-시클로헥실메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	421.9
392	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
393	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.8
394	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
395	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2-모르폴린-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	424.9
396	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(시클로헥실아미노)퀴놀린-2(1H)-온	393.9
397	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	419.9
398	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2-(디메틸아미노)에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	382.9
399	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(시클로헥실메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	407.9
400	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(테트라하드로푸란-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	395.9
401	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
402	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	396.4
403	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465.4
404	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	378.4
405	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
406	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5

표 3ad.

407	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1-프로필퀴놀린-2(1H)-온	417.5
408	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[1-(4-메틸피페라진-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
409	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	436.9
410	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[피페리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
411	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	408.9
412	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[피리딘-3-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
413	4-아닐리노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	387.8
414	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[5-(4-메틸피페라진-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	417.9
415	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	402.9
416	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
417	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[[1H-벤조이미다졸-5-일메틸]아미노]-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	441.9
418	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	394.9
419	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[4-히드록시시클로헥실]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	409.9
420	4-[[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5
421	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,8-디메틸-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.5
422	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	378.4
423	4-[[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,8-디메틸퀴놀린-2(1H)-온	414.5
424	4-[[3S]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,8-디메틸퀴놀린-2(1H)-온	414.5
425	4-[[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420.9
426	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2-(피페리딘-1-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
427	4-[[2-[(4-아미노-5-니트로피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	491.9
428	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2-[(5-니트로피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	476.9
429	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[[1H-벤조이미다졸-2-일메틸]아미노]-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	441.9
430	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	392.9
431	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2-[[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]아미노]에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	499.9

표 3ae.

432	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
433	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
434	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	394.9
435	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	394.9
436	6-[(2-[(3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일]아미노)에틸]아미노}니코틴아미드	474.9
437	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-3-일아미노}퀴놀린-2(1H)-온	380.8
438	4-[(2R)-2-아미노부틸]아미노}-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	382.9
439	4-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]아미노}-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	444.9
440	4-[(4-아미노시클로헥실]아미노}-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	408.9
441	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-요오드퀴놀린-2(1H)-온	512.4
442	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-요오드퀴놀린-2(1H)-온	512.4
443	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-(피페리딘-3-일아미노}퀴놀린-2(1H)-온	420.5
444	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	446.5
445	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	431.5
446	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-요오드-4-(피페리딘-3-일아미노}퀴놀린-2(1H)-온	486.3
447	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420.9
448	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-6-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	525.0
449	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[(피페리딘-3-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	388.5
450	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노}퀴놀린-2(1H)-온	374.5
451	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	388.5
452	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[(피페리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	388.5
453	4-[(4-(2-아미노에톡시)벤질]아미노}-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	460.9
454	4-[(2-(2-아미노에톡시)벤질]아미노}-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	460.9
455	4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(5-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	402.5
456	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르보닐트릴	411.5

표 3af.

457	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디히드록시퀴놀린-2(1H)-온	418.5
458	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디히드록시퀴놀린-2(1H)-온	418.5
459	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카복실산	430.5
460	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5
461	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5
462	2-(4-아미노-2-옥소-1-프로필-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-카르보닐트릴	344.4
463	tert-부틸4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트	567.7
464	tert-부틸4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트	567.7
465	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온	467.6
466	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-티엔-2-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
467	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온	467.6
468	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	498.5
469	tert-부틸2-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-1H-피롤-1-카복실레이트	551.7
470	tert-부틸2-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-1H-피롤-1-카복실레이트	551.7
471	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-피리딘-2-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
472	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-티엔-2-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
473	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2,4-디플루오로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	498.5
474	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-티엔-3-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
475	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조니트릴	487.6
476	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	497.0

표 3ag.

477	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	530.6
478	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(3-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
479	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-피리딘-3-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
480	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-피리딘-4-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
481	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복실산	430.5
482	3-(5-히드록시-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	376.4
483	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-8-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
484	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	497.0
485	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	530.6
486	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조니트릴	487.6
487	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-티엔-3-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
488	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-피리딘-4-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
489	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
490	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	476.6
491	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
492	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
493	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	506.6
494	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	519.6
495	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	498.5
496	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)퀴놀린-2(1H)-온	506.6

표 3ah.

497	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(4-클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	497.0
498	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조알데히드	490.6
499	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸티오)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	508.7
500	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[4-(디메틸아미노)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	505.6
501	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(4-클로로-2-플루오로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	515.0
502	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2,4-디클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	531.5
503	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-페닐퀴놀린-2(1H)-온	462.6
504	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1-메틸피페리딘-3-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
505	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복사미드	530.6
506	에틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복실레이트	559.7
507	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카복사미드	530.6
508	에틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카복실레이트	559.7
509	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	470.5
510	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	490.6
511	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	489.6
512	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	447.5
513	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465.4
514	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복실산	531.6

표 3ai.

515	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카르복실산	531.6
516	메틸4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	520.6
517	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	505.6
518	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸술폰)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	540.7
519	메틸3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	535.6
520	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	541.0
521	N-[3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐]아세트아미드	554.1
522	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	539.0
523	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	527.0
524	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-6-(2,4-디클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	565.9
525	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	539.0
526	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	540.0
527	메틸4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	555.0
528	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	504.6
529	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-메톡시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	491.6
530	N-[(3R)-1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일]아세트아미드	530.6

표 3aj.

531	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	544.6
532	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-아제핀-1-일-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	501.6
533	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(1H-피롤-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	469.5
534	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	484.5
535	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	473.6
536	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피페리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	487.6
537	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(4-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	502.6
538	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-히드록시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	477.6
539	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	506.0
540	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-7-(4-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	519.1
541	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-7-피페리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	504.0
542	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조산	506.6
543	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2,4-디클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	531.5
544	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	429.5
545	7-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
546	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	476.6
547	7-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
548	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
549	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	410.4

표 3ak.

550	N-[3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일]글리신	371.3
551	N-[3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일]-메탄-알라닌	385.3
552	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2-(1H)-온	464.5
553	3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	438.5
554	3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	424.4
555	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	452.5
556	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	464.5
557	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-[에틸(메틸)아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	461.6
558	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-[에틸(메틸)아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	475.6
559	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디에틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	516.6
560	7-(3-아세틸-1H-피롤-1-일)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	511.6
561	에틸4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	534.6
562	메틸3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	520.6
563	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-[2-(디에틸아미노)에틸]아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	518.6
564	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피롤리딘-1-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	516.6
565	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피페리딘-1-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	530.7
566	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-[(3-(디메틸아미노)프로필]아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	504.6
567	N-(2-{[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]아미노}에틸아세트아미드	504.6
568	N-{1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드	584.6

표 3al.

569	3-[(4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아미노]프로판디올	472.5
570	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-히드록시에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	463.5
571	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메톡시에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	477.6
572	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(3-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	503.6
573	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	504.6
574	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(3-(디메틸아미노)프로필)아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	504.6
575	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(2-(디에틸아미노)에틸)아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	518.6
576	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	516.6
577	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(3-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	530.7
578	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	544.6
579	N-(2-[(4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아미노]에틸)아세트아미드	504.6
580	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-메톡시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	491.6
581	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메톡시에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	477.6
582	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-히드록시에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	463.5
583	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[에틸(메틸)아미노]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	461.6
584	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(디에틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	475.6

표 3am.

585	N-[(3R)-1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일]아세트아미드	530.6
586	N-[(3S)-1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일]아세트아미드	530.6
587	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	516.6
588	N-{1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드	584.6
589	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-아제핀-4-일-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	501.6
590	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(3-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	503.6
591	3-[(4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]아미노}프로판니트릴	472.5
592	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(1H-피롤-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	469.5
593	7-(3-아세틸-1H-피롤-1-일)-4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	511.6
594	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	484.5
595	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	516.6
596	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	434.5
597	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	516.6
598	N-[(3S)-1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일]아세트아미드	530.6
599	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524.6
600	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(이소부틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	475.6
601	메틸-3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	570.1

표 3an.

602	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	575.1
603	메틸3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	555.0
604	1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복실산	531.6
605	1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카복실산	531.6
606	4-[(4-아미노벤질)아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	442.5
607	4-(2-[(3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일)아미노]에틸)벤젠술폰아미드	520.6
608	4-[(3-아미노프로필)아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	394.4
609	4-[(2-아미노에틸)아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	380.4
610	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-(1H-이미다졸-5-일)에틸)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	431.5
611	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-(1H-벤조이미다졸-2-일)에틸)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	481.5
612	4-[(4-아미노-2-메틸피리미딘-5-일)에틸]아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	458.5
613	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	498.5
614	4-[(2-(4-아미노페닐)에틸)아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	456.5
615	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	471.6
616	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	430.5
617	메틸3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조에이트	535.6
618	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[4-(메틸술폰닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	540.7
619	메틸4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조에이트	520.6
620	메틸3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조에이트	520.6
621	N-[3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]페닐]아세트아미드	519.6
622	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	482.5

표 3a0.

623	3-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	456.5
624	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	470.5
625	3-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	442.4
626	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	487.0
627	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(3-히드록시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	459.6
628	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	526.7
629	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	484.6
630	4-[(4R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조니트릴	487.6
631	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[2-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	530.6
632	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1,3-벤조디옥솔-5-일)퀴놀린-2(1H)-온	506.6
633	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(모르폴린-4-일카르보닐)퀴놀린-2(1H)-온	499.6
634	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-N,N-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르복사미드	457.5
635	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르복사미드	429.5
636	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조산	506.6
637	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465.4
638	4-{4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}벤조산	661.8
639	4-[7-(3-아세틸-1H-피롤-1-일)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	613.7
640	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	549.6

표 3ap.

641	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	572.6
642	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온	530.4
643	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	558.6
644	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈아미드	523.6
645	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	522.6
646	메틸 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	538.6
647	메틸 3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	553.6
648	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	522.6
649	메틸 3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	538.6
650	4[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	494.6
651	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	510.6
652	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2,4-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	549.4
653	메틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-요오도-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-피페리딘-4-카복실레이트	667.6
654	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온	578.4
655	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-메틸페닐)-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	556.7
656	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈아미드	571.7
657	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	570.7

표 3aq.

658	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	587.7
659	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	585.7
660	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	570.7
661	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	542.7
662	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	558.7
663	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2,4-디클로로페닐)-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	597.5
664	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-에틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	490.6
665	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-에틸페닐)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	508.6
666	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	506.6
667	3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	556.0
668	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	541.0
669	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	510.6
670	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	527.6
671	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-피롤리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	510.6
672	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	530.7
673	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	489.6
674	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	530.7

표 3ar.

675	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(피리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	510.6
676	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[3-(메틸술포닐)피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	551.7
677	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(3-피리딘-4-일피롤리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	550.7
678	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-모르폴린-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	532.6
679	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[4-(피리딘-4-일메틸)]피페라진-1-일]퀴놀린-2(H)-온	579.7
680	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(벤질아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	509.6
681	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(2-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	550.7
682	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524.6
683	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	546.7
684	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524.6
685	7-[[2-(4-아미노페닐)에틸]아미노]-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	538.6
686	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	517.6
687	4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	516.6
688	4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(피롤리딘-3-일-아미노)퀴놀린-2(1H)-온	488.6
689	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	586.7
690	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복사이드	547.1
691	에틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복실레이트	576.1

표 3as.

692	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	452.5
693	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	466.6
694	메틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복실레이트	541.7
695	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카복사이드	512.6
696	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메르캅토메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	479.6
697	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[4-(피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	579.7
698	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-히드록시메틸)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	381.4
699	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3-히드록시프로필)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	395.4
700	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(1-히드록시시클로헥실)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	531.6
701	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	448.5
702	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르보닐트릴	411.5
703	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.8
704	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(1-벤질피페리딘-4-일)아미노]-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	485.0
705	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	416.5
706	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-브로모-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	495.4
707	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.5
708	4-[(3-아미노-2-히드록시프로필)아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	410.4
709	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[(2-메톡시메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	395.4
710	{[3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일]아미노}아세토니트릴	376.4
711	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-(2-히드록시메톡시)메틸)아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	425.5
712	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	407.4

표 3at.

713	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조니트릴	487.6
714	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조산	506.6
715	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조아미드	505.6
716	메틸3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조에이트	520.6
717	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-({[6-(피페리딘-3-일옥시)피리딘-3-일]메틸}아미노)퀴놀린-2(1H)-온	587.1
718	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-({[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	488.0
719	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	502.0
720	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-({[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	522.0
721	6-클로로-4-[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.0
722	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3-피리딘-2-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	516.0
723	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(피리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	473.9
724	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-({[6-(피페리딘-3-일메톡시)피리딘-3-일]메틸}아미노)퀴놀린-2(1H)-온	601.1
725	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(피리딘-2-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	473.9
726	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산	548.1
727	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산	513.6
728	3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조산	506.6
729	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-({[2-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-3-일]메틸}아미노)퀴놀린-2(1H)-온	430.5
730	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디클로로퀴놀린-2(1H)-온	455.4
731	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-({[2-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-3-일]메틸}아미노)퀴놀린-2(1H)-온	587.1
732	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(피리딘-2-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	474.9

표 3au.

733	4-아미노-3-(6-티오모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	378.5
734	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	550.7
735	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-6-[4-메틸술폰닐]페닐]퀴놀린-2(1H)-온	558.6
736	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	522.6
737	메틸-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	538.6
738	메틸-3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	553.6
739	메틸-3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	538.6
740	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	494.6
741	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-메틸페닐)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	508.6
742	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	510.6
743	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2,4-디클로로페닐)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	549.4
744	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	524.6
745	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	523.6
746	N-[3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐]아세트아미드	537.6
747	3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	524.6
748	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	494.6
749	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-6-[4-메틸술폰닐]페닐]퀴놀린-2(1H)-온	620.7

표 3av.

750	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	599.7
751	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	602.8
752	N-{3-[7-(3-아세틸-1H-피롤-1-일)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]아세트아미드	626.7
753	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	562.7
754	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	613.7
755	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	498.6
756	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	512.6
757	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]-1H-피롤-3-카복실산	513.5
758	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온	546.8
759	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온	530.4
760	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온	530.4
761	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	502.0
762	4-[[4-(아미노메틸)벤질]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	430.9
763	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	382.9
764	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	463.0
765	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로필]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	452.0
766	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
767	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	419.9
768	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-(피리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.8
769	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-(피리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.8
770	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-([6-(피페리딘-3-일옥시)피리딘-3-일]메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	502.0

표 3aw.

771	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	436.9
772	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	536.6
773	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	535.6
774	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	534.6
775	메틸4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	550.6
776	메틸3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	565.6
777	N-(3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐)아세트아미드	549.6
778	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	534.6
779	메틸3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	550.6
780	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	536.6
781	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-6-(2-메틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	506.6
782	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-에틸페닐)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	520.6
783	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	522.6
784	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2,4-디클로로페닐)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	561.5
785	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-[2-(디메틸아미노)에톡시]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	491.6
786	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]퀴놀린-2(1H)-온	503.6
787	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]퀴놀린-2(1H)-온	531.6

표 3ax.

788	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[[2S]-1-(4-니트로페닐)피롤리딘-2-일]메톡시퀴놀린-2(1H)-온	624.7
789	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[[1-메틸피페리딘-2-일]메톡시퀴놀린-2(1H)-온	531.6
790	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	448.5
791	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.5
792	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[2-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	527.6
793	7-[(2-아미노에틸)아미노]-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	462.5
794	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(3-페닐티오모르폴린-4-일)퀴놀린-2(1H)-온	581.7
795	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(2-페닐티오모르폴린-4-일)퀴놀린-2(1H)-온	581.7
796	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[[2-페닐술포닐]에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	587.7
797	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	525.6
798	7-[[2R]-2-아미노프로필]아미노]-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	476.6
799	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[[2-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	609.7
800	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	524.6
801	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	572.6
802	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	586.7
803	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	589.7
804	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	600.7
805	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	586.7

표 3ay.

806	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	589.7
807	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507.1
808	3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	572.6
809	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507.1
810	3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	586.7
811	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	493.0
812	3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	589.7
813	4-[(2R)-2-아미노부틸]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	481.0
814	4-[(2S)-2-아미노-3-메틸부틸]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	495.0
815	4-[(1S)-2-아미노-1-벤질에틸]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	543.1
816	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	519.1
817	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	493.0
818	6-클로로-4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	481.0
819	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480.0
820	4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	408.9
821	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	438.9
822	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
823	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	416.9
824	4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494.0
825	4-[(4-아미노시클로헥실]아미노}-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494.0
826	7-클로로-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	453.9

표 3az.

827	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	480.0
828	4-[[[(1S)-2-아미노-1-벤질에틸]아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	530.0
829	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	466.0
830	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피롤리딘-1-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
831	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
832	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
833	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
834	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-메틸-1-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-5-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	539.1
835	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	408.9
836	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	380.8
837	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	530.6
838	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	530.6
839	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5
840	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	480.0
841	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	480.0
842	7-클로로-4-[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노)-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	508.0
843	7-클로로-4-[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노)-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	508.0
844	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506.0
845	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494.0
846	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494.0
847	4-[[[(2S)-2-아미노-3-메틸부틸]아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	482.0
848	4-[[4-(아미노메틸)벤질]아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	516.0
849	4-[[[(1R)-1-(아미노메틸)프로필]아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468.0

표 3ba.

850	7-클로로-4-[[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	537.1
851	7-클로로-4-[[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	505.0
852	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[2-피롤리딘-1-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494.0
853	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[피페리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494.0
854	7-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468.0
855	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[3S]-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	466.0
856	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-히드록시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	478.6
857	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(3-히드록시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	478.6
858	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-히드록시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	478.6
859	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[2S]-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	394.9
860	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[2S)-1-에틸피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
861	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[2R)-1-에틸피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
862	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	380.8
863	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	394.9
864	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	394.9
865	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2S)-1-에틸피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
866	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2R)-1-에틸피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
867	4-아미노-3-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	380.8
868	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-브로모-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	550.5
869	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-브로모-3-(6-메톡시-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	495.4
870	3-[(3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일]아미노]비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드	474.5
871	4-[(3-아미노-2,2-디메틸프로필]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	422.5
872	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[3-(디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]아미노]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	450.6

표 3bb.

873	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
874	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	416.9
875	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	368.8
876	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
877	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-클로로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	394.9
878	4-아미노-3-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	471.6
879	4-아미노-3-[5-[(3S)-3-(디메틸니트로일)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	405.5
880	4-아미노-3-[5-{2-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	419.5
881	메틸-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	534.6
882	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	520.6
883	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	519.6
884	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	520.6
885	4-아미노-3-[5-[(2S)-2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	429.5
886	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-6-카르복사미드	449.5
887	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	390.5
888	4-아미노-5-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	402.5
889	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(2-피페리딘-1-일메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5
890	4,6-디아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.5
891	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산	339.3
892	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-피리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	397.4
893	4-아미노-3-[5-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.4
894	N-[4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]아세트아미드	432.5

표 3bc.

895	4-아미노-5-플루오로-3-(6-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	380.4
896	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	396.9
897	4-[[1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	422.9
898	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[[피페리딘-3-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
899	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[[피페리딘-4-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
900	4-[[4-아미노시클로헥실]아미노]-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	422.9
901	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	382.9
902	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[[피페리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	394.9
903	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[[피페리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
904	4-[[3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	434.9
905	4-[[3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	434.9
906	4-아미노-3-(6-[(2R,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
907	4-아미노-3-(5-[[3R)-3-히드록시피페리딘-1-일]카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	404.4
908	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(2-피페리딘-1-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드	431.5
909	4-아미노-3-[5-(피페라진-1-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.4
910	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-2,2-디메틸프로판아미드	474.6
911	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-3-페닐프로판아미드	522.6
912	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-2-(벤질옥시)아세트아미드	538.6
913	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-2-티엔-2-일아세트아미드	514.6
914	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-2-푸라미드	484.5
915	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(2-피페리딘-1-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드	417.5
916	에틸 4-[[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르보닐]피페라진-1-일)아세테이트	475.5

표 3bd.

917	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-페닐우레아	509.6
918	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-벤질우레아	523.6
919	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-(2-페닐에틸)우레아	537.6
920	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}벤조아미드	494.6
921	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	403.5
922	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-벤조이미다졸-6-카르복사미드	429.5
923	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-에틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	447.6
924	4-아미노-3-[6-(피리딘-4-일옥시)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	370.4
925	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
926	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(4-이소프로필피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	449.5
927	4-아미노-3-[6-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	489.6
928	4-아미노-6-(이소부틸아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.6
929	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-카르복사미드	488.6
930	4-아미노-6-[(2-메틸부틸)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	460.6
931	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	486.6
932	4-아미노-3-[6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.5
933	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-벤조이미다졸-6-카르복사미드	429.5
934	4-아미노-3-[6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	489.6
935	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-카르복사미드	435.5
936	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(4-메톡시페닐)티오]퀴놀린-2(1H)-온	415.5

표 3be.

937	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(4-메톡시페닐)술포닐]퀴놀린-2(1H)-온	447.5
938	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-[(2-메톡시페닐)티오]퀴놀린-2(1H)-온	415.5
939	N-(4-{[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]옥시}페닐)아세트아미드	426.4
940	4-아미노-6-(벤질아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	480.6
941	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-{[(3-페녹시티엔-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	578.7
942	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-{[(3-메틸티엔-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	500.6
943	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-{[(1,3-티아졸-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	487.6
944	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-{[(피라진-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	482.6
945	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1,4-옥사제판-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	433.5
946	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1,4-옥사제판-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5
947	6-클로로-4-{[2-(디메틸아미노)-2-피리딘-3-일)메틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	545.1
948	6-아미노-4-{[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	401.5
949	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-{[2-(디메틸아미노)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	417.3
950	4-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	443.3
951	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-{[(피페리딘-3-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	443.3
952	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-{[(피페리딘-4-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	443.3
953	4-{[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	443.3
954	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-{[2-(메틸아미노)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	403.3
955	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	415.3
956	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-{[(피페리딘-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	443.3
957	4-{[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	455.4
958	4-{[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	455.4
959	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-{[(2S)-피롤리딘-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	473.6

표 3bf.

960	4-아미노-6-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	485.6
961	4-아미노-3-(5-[(2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
962	3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-{2-(디메틸아미노)메틸}아미노-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	418.8
963	4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	444.9
964	3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	444.9
965	3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	444.9
966	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	444.9
967	3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-{2-(메틸아미노)메틸}아미노]퀴놀린-2(1H)-온	404.8
968	3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	416.8
969	3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	444.9
970	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	456.9
971	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	456.9
972	4-아미노-3-(6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	403.5
973	4-아미노-3-(5-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	390.4
974	4-아미노-3-(5-{[4-(2-히드록시메틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
975	4-아미노-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	433.5
976	4-아미노-3-(5-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	403.5
977	4-아미노-3-(5-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
978	4-아미노-3-(6-{(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
979	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	473.6
980	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	479.0
981	4-아미노-3-[5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
982	4-아미노-3-[5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5

표 3bg.

983	4-아미노-3-[6-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	408.4
984	4-아미노-3-[6-[(3-아미노피롤리딘-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일-퀴놀린-2(1H)-온	389.4
985	에틸(3S,4R)-4-[[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]카르보닐]아미노-3-메톡시피페리딘-1-카복실레이트	505.5
986	6-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일]아미노-2(1H)-온	361.4
987	4-아미노-3-[6-[(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5
988	N-[(3S)-1-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드	417.5
989	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-6-카복사미드	403.5
990	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-1H-벤조이미다졸-6-카복사미드	431.5
991	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-이소프로필우레아	475.6
992	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아	537.6
993	N-알릴-N'-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)우레아	473.6
994	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-테르트-부틸우레아	489.6
995	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-(2-(메틸티오)페닐)우레아	555.7
996	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)헵타아미드	502.6
997	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-(네오펜틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	460.6
998	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아	578.5
999	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	577.6
1000	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-헵틸우레아	531.7
1001	N-(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N'-(2-메톡시페닐)우레아	553.6

표 3bh.

1002	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-2-메틸프로판아미드	460.6
1003	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-4-메틸벤조아미드	522.6
1004	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-4-시아노벤조아미드	519.6
1005	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}시클로헥산카복사미드	500.6
1006	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}피라진-2-카복사미드	496.5
1007	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-6-히드로퀴놀린}-2-[벤질아미노]아세트아미드	537.6
1008	4-아미노-6-[메틸(1-메틸피페라진-4-일)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	501.6
1009	4-아미노-6-[(5-[(디메틸아미노)메틸]-2-푸릴)메틸]아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	527.6
1010	4-아미노-6-[(2-메틸-5-메틸-4H-이미다졸-4-일)메틸]아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	512.6
1011	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}부탄아미드	460.6
1012	4-아미노-3-[5-[(2R)-2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일]-카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	457.5
1013	4-아미노-3-[5-[(2R,5R)-2-[(디메틸아미노)-메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1014	4-아미노-3-[5-[(2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1015	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1016	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1017	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[(2R)-2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	475.5
1018	4-아미노-6-(디메틸아미노)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	418.5
1019	4-아미노-6-(메틸아미노)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	404.5
1020	4-아미노-5-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.4

표 3bi.

1021	4-아미노-3-[6-({(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1022	4-아미노-3-[6-({(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1023	4-아미노-3-[6-[(3,5-디메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1024	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1025	4-아미노-3-[6-({(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.5
1026	4-아미노-3-[6-({(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.5
1027	4-아미노-3-[5-({(2R,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.5
1028	4-아미노-3-[5-({(2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.5
1029	N-[3-({4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일}옥시)페닐]아세트아미드	524.6
1030	4-아미노-3-[6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1031	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N,N'-디메틸-1H-벤조이미다졸-6-카르보히드라지드	363.4
1032	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-1H-벤조이미다졸-6-카르복사미드	404.4
1033	4-아미노-5-[3-(디메틸아미노)페녹시]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	510.6
1034	4-아미노-5-(4-아미노페녹시)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	482.6
1035	6-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	400.9
1036	4-[[{(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1037	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1038	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1039	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1040	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(2-메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	386.8
1041	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	398.8

표 3bj.

1042	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	398.8
1043	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1044	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	438.9
1045	6-브로모-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	445.3
1046	4-[[1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	471.3
1047	6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	471.3
1048	6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	471.3
1049	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	471.3
1050	6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	431.3
1051	6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
1052	6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	471.3
1053	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	483.4
1054	6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
1055	N-[4-({(4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일}옥시)페닐아세트아미드]	524.6
1056	4-아미노-3-[6-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	435.5
1057	에틸(3S,4R)-4-({[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]카르보닐}아미노)-3-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트	523.5
1058	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	447.5
1059	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	447.5
1060	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탈-2-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	433.5
1061	4-아미노-3-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	461.6
1062	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(7-모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	506.0
1063	6-클로로-3-(7-모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480.0
1064	6-클로로-3-(7-모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	466.0

표 3bk.

1065	4-아미노-7-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1066	4-아미노-3-[6-[(2,6-디메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1067	4-아미노-3-(5-{(2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5
1068	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	466.0
1069	4-아미노-3-(5-{(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5
1070	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1071	4-아미노-6-[이소부틸(메틸)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	460.6
1072	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)(메틸)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	500.7
1073	4, 6-디아미노-3-(6,7-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	320.4
1074	4-아미노-3-(6,7-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	334.4
1075	4-아미노-3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	334.4
1076	4,6-디아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	292.3
1077	4-아미노-3-(6,7-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(이소부틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	376.5
1078	4-아미노-3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(이소부틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	376.5
1079	N-[3-([2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]옥시)페닐]아세트아미드	426.4
1080	4-아미노-3-[6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1081	N-[3-([4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]옥시)헥실]아세트아미드	524.6
1082	4-아미노-3-(6-{(2R,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5
1083	4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	505.8
1084	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	505.8
1085	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	505.8
1086	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[2-(메틸아미노)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	465.7
1087	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	477.7

표 3bl.

1088	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-((3R)-피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	477.7
1089	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-((피페리딘-2-일메틸)아미노)퀴놀린-2(1H)-온	505.8
1090	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	517.8
1091	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	517.8
1092	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	483.4
1093	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	438.9
1094	4-아미노-6-[(비스(시클로헥실메틸)아미노)-3-(6,7-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	512.7
1095	4-아미노-6-[(비스(시클로헥실메틸)아미노)-3-(5,6-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	512.7
1096	4-아미노-5-(메틸아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	404.5
1097	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-(6,7-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	416.5
1098	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-(5,6-디메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	416.5
1099	4-아미노-6,7-디플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.4
1100	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(2-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1101	4-아미노-7-플루오로-3-[6-[(4-이소프로필피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	449.5
1102	4-아미노-3-[6-(2,4-디메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1103	2-(4-아미노-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	449.5
1104	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	415.3
1105	4-아미노-7-플루오로-3-(5-[(2R)-2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	475.5
1106	4-아미노-3-[6-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	419.5
1107	4-아미노-3-[5-(메틸아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	306.3
1108	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	493.0
1109	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	429.3
1110	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	394.9
1111	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9

표 3bm.

1112	6-클로로-3-(5-(6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4- [(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
1113	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]- 4-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507.1
1114	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]-4-[(1-메틸피페리딘-2-일) 메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	521.1
1115	4-[(3S)-1-아자비사클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]- 6-클로로-3-[5-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일) 아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	547.1
1116	6-클로로-3-[5-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)- 1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(피페리딘-4-일아미노) 퀴놀린-2(1H)-온	521.1
1117	6-클로로-3-[5-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노] 퀴놀린-2(1H)-온	507.1
1118	4-[(2R)-2-아미노부틸]아미노]-6-클로로-3-[5-(메틸 (1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온	509.1
1119	4-아미노-3-[6-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1120	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]- 2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르보닐트릴	400.5
1121	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복실산	419.5
1122	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[(8aS)-헥사히드로피롤 [1,2-a]피라진-2(1H)-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온	419.5
1123	4-아미노-3-[6-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1H- 벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1124	4-[(3S)-1-아자비사클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로- 3-[6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	533.1
1125	6-클로로-3-[6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H- 벤즈이미다졸-2-일]-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	507.1
1126	6-클로로-3-[6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]- 1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노] 퀴놀린-2(1H)-온	493.0
1127	4-[(2R)-2-아미노부틸]아미노]-6-클로로-3-[6-[(3R)-3- (디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	495.0
1128	6-클로로-3-[6-[(3R)-3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4- [(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507.1
1129	6-클로로-3-[6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]- 1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(1-메틸피페리딘-4-일) 아미노]퀴놀린-2(1H)-온	521.1
1130	4-아미노-7-(메틸아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	404.5

표 3bn.

1131	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	502.0
1132	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)-2-피리딘-3-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	460.0
1133	4-[(3S)-1-아자비시클로로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	547.1
1134	6-클로로-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	521.1
1135	6-클로로-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507.1
1136	4-[[2R)-2-아미노부틸]아미노]-6-클로로-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	509.1
1137	6-클로로-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	521.1
1138	6-클로로-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(1-메틸피롤리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	535.1
1139	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[3S)-피페리딘-3-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
1140	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[3R)-피페리딘-3-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
1141	N-(3-{[4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일]옥시}페닐)아세트아마이드	426.4
1142	4-[(3S)-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(6-{3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	533.1
1143	6-클로로-3-(6-{3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	507.1
1144	4-[[2R)-2-아미노부틸]아미노]-6-클로로-3-(6-{3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	495.0
1145	6-클로로-3-(6-{3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(1-메틸피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	521.1
1146	4-아미노-7-[[2-(디메틸아미노)메틸](메틸)아미노]-3-[6(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	475.6
1147	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(1,4-옥사제핀-4-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	422.4
1148	메틸4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복실레이트	433.5
1149	4-아미노-N-벤질-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복사이드	508.6

표 3bo.

1150	4-아미노-3-[6-[4-(2-모르폴린-4-일메틸)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	474.6
1151	4-아미노-7-플루오로-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1152	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1153	4-아미노-3-[6-[(2-아미노메틸)(메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	349.4
1154	4-아미노-3-[6-[(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸](메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	428.5
1155	4-아미노-3-[6-(히드록시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	307.3
1156	4-아미노-3-[6-(메틸[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1157	4-아미노-3-[6-[(1H-이미다졸-2-일메틸)(메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	386.4
1158	4-아미노-3-[6-[(2-푸릴메틸)(메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	386.4
1159	4-아미노-3-[6-(메틸(피페리딘-4-일메틸)아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1160	4-아미노-3-[6-(메틸(피페리딘-3-일메틸)아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1161	4-아미노-3-[6-(메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	363.4
1162	6-아세틸-4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1163	4-아미노-5-[2-(메틸아미노)페녹시]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	496.6
1164	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2S)-피페리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
1165	4-아미노-3-[6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	376.4
1166	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1167	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	415.3
1168	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	478.5
1169	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-7-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	462.5
1170	4-아미노-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	436.5
1171	4-아미노-6-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-일)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	491.6
1172	4-아미노-6-플루오로-7-[(4-메톡시벤질)아미노]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	528.6

표 3bp.

1173	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-7-[(피리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	499.6
1174	4-아미노-7-[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노]-6-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	493.6
1175	4-아미노-3-[6-(4-시클로펜틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	447.5
1176	4-아미노-6-[1-(메틸아미노)에틸]-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	432.5
1177	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	394.4
1178	4-아미노-3-[6-(메틸(피리딘-3-일메틸)아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	397.5
1179	4-아미노-3-[6-[(5-[(디메틸아미노)메틸]-2-푸릴)메틸](메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.5
1180	4-아미노-3-[6-(4-옥소피페리딘-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	374.4
1181	4-아미노-3-[6-[4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	458.6
1182	4-아미노-3-[6-(4-[(4-벤질모르폴린-2-일)메틸]아미노)피페리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	564.7
1183	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	427.3
1184	4-[[1R,2R]-2-아미노시클로헥실]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	453.4
1185	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	453.4
1186	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	453.4
1187	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	413.3
1188	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	425.3
1189	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	425.3
1190	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	453.4
1191	4-아미노-N-[(3S)-일-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복사미드	527.6
1192	4-아미노-N-메틸-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-N-(1-메틸피페리딘-1-일-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복사미드	529.7
1193	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르복사미드	502.6

표 3bq.

1194	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	380.8
1195	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2R)-피페리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	408.9
1196	4-아미노-3-{6-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1197	6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{2-(디메틸아미노)에틸}아미노}퀴놀린-2(1H)-온	435.3
1198	4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	461.3
1199	6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	461.3
1200	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	461.3
1201	6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{2-(메틸아미노)에틸}아미노}퀴놀린-2(1H)-온	421.3
1202	6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	433.3
1203	6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	433.3
1204	6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	461.3
1205	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1206	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1207	4-아미노-6-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1208	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	306.3
1209	4-아미노-3-{6-[(2S)-2,4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1210	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1211	4-아미노-3-{6-[(2S)-4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1212	4-아미노-5,7-디플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.4
1213	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[(2S)-피페리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	453.4
1214	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-4-[(2R)-피페리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	453.4
1215	4-아미노-3-{6-[메틸(1,3-티아졸-2-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1216	4-아미노-3-{6-[(1-에틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1217	4-아미노-3-[6-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	445.5
1218	4-아미노-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-(메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	432.5

표 3br.

1219	4-아미노-3-{6-[메틸(피리딘-2-일메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	397.5
1220	4-아미노-3-{6-[(2S)-2,4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1221	4-아미노-3-{6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	375.4
1222	N-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸아세트아미드	348.4
1223	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2S)-4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	435.5
1224	4-아미노-3-{6-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1225	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	429.5
1226	4-아미노-3-{6-[(2S)-4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	429.5
1227	4-아미노-5-플루오로-3-{6-(메틸아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	324.3
1228	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	320.4
1229	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	363.4
1230	4-아미노-5-플루오로-3-(5-피페라진-1-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	379.4
1231	4-아미노-3-{5-[2-(디메틸아미노)에틸(메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	395.5
1232	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[메틸(피페리딘-3-일메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1233	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸(메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	377.5
1234	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[(2R)-4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	435.5
1235	4-아미노-3-{5-[(2S)-4-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1236	4-아미노-3-{5-[[1-(에틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1237	4-아미노-3-{5-[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸]아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	395.5
1238	4-아미노-3-{5-[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸(메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	409.5
1239	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(1,2-디메틸히드라지노)퀴놀린-2(1H)-온	335.4
1240	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	437.5
1241	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1242	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[[3-(4-메틸피페라진-1-일)]프로필]아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	450.5

표 3bs.

1243	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{메틸[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	464.6
1244	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸아세트아미드	366.4
1245	4-아미노-6-플루오로-3-(5-{[(2R)-2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	475.5
1246	4-아미노-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-5-(메틸아미노)퀴놀린-1H-온	320.4
1247	4-아미노-3-{5-[(2R)-2,4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1248	4-아미노-5-플루오로-3-(5-{[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-1-일}퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1249	4-아미노-3-{5-[(2R)-4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	447.5
1250	4-아미노-5-(디메틸아미노)-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.6
1251	4-아미노-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	489.6
1252	4-아미노-5-{[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	503.7
1253	4-아미노-5-(메틸아미노)-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.6
1254	N-[2-(4-아미노-2-옥소(3-히드로퀴놀릴))벤조이미다졸-6-일]-2-(디메틸아미노)-N-메틸아세트아미드	391.4
1255	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(9-이소프로필-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데크-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	491.6
1256	4-아미노-7-플루오로-3-[6-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.4
1257	4-아미노-3-(5-{(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	469.5
1258	4-아미노-3-(5-{(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	451.5
1259	4-아미노-5-메틸-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1260	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온	443.4
1261	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(2-이소프로필-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]논-8-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	463.5
1262	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1263	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드	464.5

표 3bt.

1264	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-모르폴린-4-일아세트아미드	451.5
1265	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소(3-히드로퀴놀릴))벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-모르폴린-4-일아세트아미드	492.6
1266	4-아미노-5-플루오로-3-(6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	309.3
1267	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1268	4-아미노-3-[6-{[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1269	4-아미노-3-[6-(1,4-디아제핀-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1270	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-1,4-디아제핀-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1271	3-[6-(4-아세틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1272	4-아미노-3-[6-(4-메틸-1,4-디아제핀-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1273	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-이소프로필-1,4-디아제핀-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.5

표 4에 열거된 실시예 1274 내지 1404는 방법 1 내지 24 같은 상기 기재된 방법 및 방법절 및 다른 실시예에 기재된 방법 또는 당업자에게 자명하게 변형된 방법을 사용하여 시중구입가능한 재료를 사용하여 합성하였다.

표 4a.

실시예	명칭	LC/MS m/z (MH ⁺)
1274	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	407.4
1275	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드	449.2
1276	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-N-메틸아세트아미드	479.3
1277	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-피페리딘-1-일아세트아미드	449.2
1278	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	435.2

표 4b.

1279	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드	479.2
1280	N-1-~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1-~메틸-N-2-~(1-메틸피페리딘-4-일)글리신아미드	478.6
1281	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-[(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]-N-메틸아세트아미드	522.7
1282	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드	478.6
1283	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드	478.6
1284	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	457.3
1285	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아세트아미드	492.2
1286	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	471.1
1287	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-메톡시메틸)아미노]메틸}-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	382.2
1288	4-아미노-3-{6-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	475.2
1289	4-아미노-3-{6-[(3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.1
1290	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-모르폴린-4-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	437.2
1291	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-옥소이미다졸리딘-1-일)메틸]아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	436.3
1292	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(3-{1H-이미다졸-1-일}프로필)아미노]메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	432.3
1293	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	461.4
1294	4-아미노-3-{6-[(3R)-1-벤질피롤리딘-3-일]아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	483.3
1295	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1296	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(4-히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	422.4
1297	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-{1H-이미다졸-4-일)메틸]아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	418.4
1298	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-피리딘-4-일)메틸]아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	429.4

표 4c.

1299	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[[2-피리딘-3-일메틸]아미노]메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	429.3
1300	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[[메틸(2-피리딘-2-일메틸)아미노]메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	443.3
1301	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[[피리딘-4-일메틸]아미노]메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	415.3
1302	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[[피리딘-3-일메틸]아미노]메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)1)퀴놀린-2(1H)-온	415.4
1303	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[[피리딘-2-일메틸]아미노]메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	415.4
1304	4-아미노-3-[6-(아닐리노메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	400.4
1305	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(모르폴린-4-일메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	394.4
1306	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2--(2-메톡시메틸)-N-1--메틸글리신아미드	439.4
1307	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드	532.5
1308	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드	478.4
1309	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1--메틸-N-2--(2-모르폴린-4-일메틸)글리신아미드	494.4
1310	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1--메틸-N-2--[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸]글리신아미드	493.4
1311	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2--[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-N-1--메틸글리신아미드	489.4
1312	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)아세트아미드	518.4
1313	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2--[(3R)-1-벤질피롤리딘-3-일]-N-1--메틸글리신아미드	540.4
1314	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-2-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드	479.4
1315	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2--[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]-N-1--메틸글리신아미드	475.4
1316	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1--메틸-N-2--(2-피리딘-4-일메틸)글리신아미드	486.4
1317	N-1--[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1--메틸-N-2--(2-피리딘-3-일메틸)글리신아미드	486.4

표 4d.

1318	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~N-2~디메틸-N-2~(2-피리딘-2-일메틸)글리신아미드	500.4
1319	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(피리딘-4-일메틸)글리신아미드	472.4
1320	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(피리딘-3-일메틸)글리신아미드	472.4
1321	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(피리딘-2-일메틸)글리신아미드	472.4
1322	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2~[(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸]-N-1~메틸글리신아미드	492.3
1323	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]글리신아미드	521.3
1324	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~1,3-티아졸-2-일글리신아미드	464.2
1325	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸]글리신아미드	492.4
1326	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(2-피롤리딘-1-일메틸)글리신아미드	478.3
1327	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~N-2~디메틸-N-2~[2-메틸아미노]메틸]글리신아미드	452.4
1328	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2~(2-히드록시메틸)-N-1~메틸글리신아미드	425.3
1329	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(2-피페리딘-1-일메틸)글리신아미드	492.4
1330	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(3-피페리딘-1-일프로필)글리신아미드	506.4
1331	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-1~메틸-N-2~(3-피롤리딘-1-프로필)글리신아미드	492.4
1332	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2~(3-메톡시프로필)-N-1~메틸글리신아미드	453.4
1333	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-2~N-2~디이소프로필-N-1~메틸글리신아미드	465.4
1334	N-1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N-메틸-2-(2-메틸아지리딘-1-일)아세트아미드	421.3

표 4e.

1335	4-아미노-3-[6-({[(1-에틸피롤리딘-3-일)메틸]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	435.4
1336	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	464.4
1337	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[1,3-디아졸-2-일아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	407.3
1338	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.4
1339	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[(2-피롤리딘-1-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1340	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({메틸[2(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	395.4
1341	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[(2-히드록시)에틸]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	368.3
1342	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[(2-피페리딘-1-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.4
1343	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[3-피페리딘-1-일]프로필]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	449.4
1344	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[(3-피롤리딘-1-일)프로필]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.4
1345	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[(3-메톡시)프로필]아미노}메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	396.4
1346	N-[2-({[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]메틸]아미노}에틸]아세트아미드	409.4
1347	4-아미노-3-[6-({[디소프로필아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	408.4
1348	4-아미노-3-[6-({[디메틸아미노}메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	352.3
1349	4-아미노-3-[6-({[4-에틸피페라진-1-일]메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.1
1350	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[메틸(피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	407.2
1351	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(피페라진-1-일)메틸]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	493.2
1352	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	447.1
1353	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.1
1354	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.1
1355	4-아미노-7-플루오로-3-[6-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.1
1356	4-아미노-5-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.1
1357	4-아미노-3-[5-플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4

표 4f.

1358	4-아미노-3-[6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	414.1
1359	4-아미노-6-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-(1H)-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.2
1360	4-아미노-3-[5,7-디플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	457.1
1361	4-아미노-3-[5,7-디플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.1
1362	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1363	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1364	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1365	4-아미노-3-[5-[2-(디메틸아미노)에톡시]-6-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	412.3
1366	3-[6-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	435.3
1367	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	382.3
1368	4-아미노-6-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.3
1369	4-아미노-3-[6-[4-(N,N-디메틸글리실)-1,4-디아제판-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	478.3
1370	4-아미노-5-플루오로-3-[5-플루오로-6-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.3
1371	4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	380.3
1372	4-아미노-3-[5-플루오로-6-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.3
1373	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[4-(2-푸로일)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1374	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	422.3
1375	4-아미노-3-[6-[4-(N,N-디메틸글리실)피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	464.3
1376	2-[4-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]피페라진-1-일]-N,N-디메틸아세트아미드	464.3
1377	3-[5-[3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	463.3
1378	4-아미노-3-[5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	449.4
1379	4-아미노-3-[6-[(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.3
1380	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	425.1
1381	4-아미노-3-[6-[(2R,5R)-5-메틸-2-(피롤리딘-1-일메틸)모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	460.2

표 4g.

1382	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	425.1
1383	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	408.2
1384	4-아미노-5-플루오로-3-[6-[(2R,5R)-5-메틸-2-(피롤리딘-1-일)메틸]모르폴린-4-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-1H-온	477.2
1385	4-아미노-8-플루오로-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	393.3
1386	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-5-옥소-1,4-디아제핀-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.1
1387	4-아미노-3-(5-{(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	452.1
1388	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[3-(4-에틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	449.2
1389	4-아미노-3-[5-[3-(4-에틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	463.2
1390	에틸{[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일}옥시}아세트레이트	397.1
1391	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6-플루오로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	408.3
1392	4-아미노-3-(5-{(2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	434.2
1393	4,5-디아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	390.2
1394	N-(4-아미노-3-[6-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일}메탄술폰아미드	468.1
1395	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	435.2
1396	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	408.1
1397	N-({(2R,5S)-4-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-5-메틸모르폴린-2-일}메틸)-N-메틸아세트아미드	479.2
1398	4-아미노-5-플루오로-3-(5-{(2S,5S)-5-메틸-2-[(메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	437.2
1399	4-아미노-3-(5-{(1E)-3-[벤질(메틸)아미노]프로프-1-엔일}-1H-454.2벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	454.2
1400	4-아미노-3-(5-[3-벤질(메틸)아미노]프로필)-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	456.3
1401	4-아미노-5-플루오로-3-(5-[3-메틸(피페리딘-4-일)아미노]프로필)-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	449.2
1402	4-아미노-5-플루오로-3-(5-[3-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)(메틸)아미노]프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	491.3
1403	4-아미노-3-(5-[3-[(1-에틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노]프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	477.3

표 4h.

1404	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(1-에틸피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	392.1
1405	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.2
1406	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤조이미다졸-6-일]-N,4-디메틸피페라진-1-카복사이드	450.1
1407	4-아미노-3-[5-{2-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일}-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	437.2
1408	4-아미노-5-에톡시-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	419.3
1409	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	467.3
1410	4-아미노-6,7-디메톡시-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.3
1411	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-7-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온	443.3
1412	4-아미노-3-[5-{(2R,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	511.4
1413	4-아미노-3-[5-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	463.3
1414	4-아미노-3-[6-{(1-에틸피페리딘-4-일)메틸}-1H-벤조이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	420.5
1415	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	387.4

실시예 1416-1457

표 5에 열거된 실시예 1416 내지 1457은 방법 1 내지 24 같은 상기 기재된 방법 및 방법절 및 다른 실시예에 기재된 방법 또는 당업자에게 자명하게 변형된 방법을 사용하여 시중구입가능한 재료를 사용하여 합성하였다.

표 5a.

실시예	명칭	LC/MS m/z (MH+)
1416	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
1417	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	446.5
1418	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조니트릴	487.6
1419	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(3-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6

표 5b.

1420	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
1421	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(4-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
1422	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(이소부틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	475.6
1423	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조아미드	505.6
1424	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	434.5
1425	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	530.7
1426	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카복실산	430.5
1427	3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	587.7
1428	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	527.6
1429	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524.6
1430	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	416.5
1431	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	488.0
1432	4-[(1S)-2-아미노-1-벤질에틸]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	530.0
1433	4-[(1-벤질피페리딘-4-일)아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤조이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	570.1
1434	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카복실산	430.5
1435	4-[(4-(아미노에틸)벤질]아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	529.1
1436	4-[(1-벤질피페리딘-4-일)아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	583.1
1437	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-메톡시-6-[4-(메틸술폰일)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	570.7
1438	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	380.8
1439	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-브로모-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	466.3
1440	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-브로모-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	466.3
1441	6-브로모-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	440.3

표 5c.

1442	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6,7-디플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	423.4
1443	6,7-디플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	397.4
1444	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	507.6
1445	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	531.6
1446	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	493.6
1447	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	448.5
1448	5-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-6-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	434.5
1449	5-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-6-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-히드록시피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	404.4
1450	5-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-히드록시피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	404.4
1451	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	405.4
1452	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-플루오로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	405.4
1453	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	421.9
1454	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	383.9
1455	4-[[[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	409.9
1456	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	409.9
1457	3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	381.8

분석 방법

세린/트레오닌 키나제

여러가지 단백질 세린/트레오닌 키나제의 키나제 활성을, ATP와 세린 또는 트레오닌 아미노산 잔기를 함유하는 적당한 펩티드 또는 단백질을 제공하여 포스포릴화를 행하고, 인산염 부분의 세린 또는 트레오닌으로의 이동에 대해 분석함으로써 측정하였다. GSK-3, RSK-2, PAR-1, NEK-2, 및 CHK1 효소의 키나제 도메인을 함유하는 재조합체 단백질을 바칼로 바이러스(Baculovirus) 발현 시스템(InVitrogen)을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 발현하고 Glu 항체 상호작용(Glu-에피토프 태그된 구조물)을 통해서 또는 금속 이온 크로마토그래피(His6 (SEQ ID NO: 1) 태그된 구조물)에 의해서 정제하였다. Cdc2(GST 융합 구조물) 및 사이클린 B를 바칼로 바이러스 발현 시스템을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 공동발현하였다. 재조합체, 활성 Cdk2/사이클린 A는 시중에서 구입되며 Upstate Biotechnology사로부터 구입하였다. 이 분석에서 사용된 정제된 Cdc2 효소는 시중 구입되며, New England Bio Labs으로부터 구입될 수도 있다. 각 분석을 위해, 시험 화합물을 DMSO에서 일련의 희석을 한 다음 적당한 키나제 반응 완충액을 5-10 nM ³³P 감마-표지된 ATP와 더한 것과 혼합하였다. 키나제 단백질과 적당한 비오틴화 펩티드 기질을 첨가하여, 150μL의 최종 부피를 얻었다. 반응물을 실온에서 3-4 시간동안 인큐베이션 시킨 다음 100μL의 중지 반응 완충액을 함유하는 스트렙타비딘-코팅된 백색 마이크로타이터 플레이트(Thermo Labsystems)에 이동시킴으로써 중지시켰다. 중지 반응 완충액은 50 mM 비표지 ATP와 30 mM EDTA로 구성되었다. 1시간 인큐베이션 후에, 스트렙타비딘 플레이트를 PBS로 세척하였고, 웰당 200μL Microscint 20 신틸레이션 액을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 TopCount를 사용하여 계수하였다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

반응 완충액은 30 mM 트리스-HCl₂ pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 4 mM EDTA, 25 mM 베타-글리세로포스페이트, 5 mM MnCl₂, 0.01 % BSA/PBS, 0.5μM 펩티드 기질, 및 1M 비표지 ATP를 함유하였다. GSK-3 효소를 27 nM에서, CHK1를 5 nM에서, Cdc2를 1 nM에서, Cdk2를 5 nM에서, 그리고 Rsk2를 0.044 유닛/mL에서 사용하였다. GSK-3 분석을 위해, 비오틴-CREB 펩티드(Biotin-SGSGKRREILSRP(pS)YR-NH₂(SEQ ID NO: 4))를 사용하였다. CHK1 분석을 위해, 비오틴-Cdc25c 펩티드(Biotin-[AHX]SGSGSGLYRSPSPENLNRPR[CONH₂]) (SEQ ID NO: 5))를 사용하였다. Cdc2 및 Cdk2 분석을 위해, 비오틴-히스톤 H1 펩티드 ([IcBiotin]GGGGPKTPKKAKKL[CONH₂]) (SEQ ID NO: 6))를 사용하였다. Rsk2 분석에서는, 비오틴-p70 펩티드, 15mM MgCl₂, 1mM DTT, 5mM EDTA, 2.7μM PKC 억제제 펩티드, 및 2.7μM PKA 억제제 펩티드를 사용하였다.

티로신 키나제

수많은 단백질 티로신 키나제의 키나제 활성을, ATP와 티로신 아미노산 잔기를 함유하는 적당한 펩티드 또는 단백질을 제공하여 포스포릴화를 행하고, 인산염 부분의 티로신 잔기로의 이동에 대해 분석함으로써 측정하였다. FLT-1 (VEGFR1), VEGFR2, VEGFR3, Tie-2, PDGFRα, PDGFRβ, 및 FGFR1 수용체의 세포질 도메인에 해당하는 재조합체 단백질을 바칼로 바이러스 발현 시스템(InVitrogen)을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 발현하고 Glu 항체 상호작용(Glu-에피토프 태그된 구조물)을 통해서 또는 금속 이온 크로마토그래피(His₆ (SEQ ID NO: 1) 태그된 구조물)에 의해서 정제하였다. 각 분석을

위해, 시험 화합물을 DMSO에서 일련의 희석을 한 다음 적당한 키나제 반응 완충액을 ATP와 더한 것과 혼합하였다. 키나제 단백질과 적당한 비오틴화 펩티드 기질을 첨가하여, 50-100 μ L의 최종 부피를 얻었다. 반응물을 실온에서 1-3 시간 동안 인큐베이션시킨 다음 25-50 μ L의 45 mM EDTA, 50 mM Hepes pH 7.5의 첨가에 의해 중지시켰다. 중지 반응 혼합물(75 μ L)를 스트렙타비딘-코팅된 마이크로타이터 플레이트(Boehringer Mannheim)에 이동시키고 1시간동안 인큐베이션하였다. 포스포릴화 펩티드 생성물을 DELFIA 시간-분해된 형광 시스템 (Wallac 또는 PE Biosciences)을 사용하되 DELFIA 분석 완충액을 항체 희석을 위해 1mM MgCl₂ 로 보충하는 변경을 하여 유로폼-표지 항포스포티로신 항체 PT66을 사용하여 측정하였다. 시간 분해된 형광을 Wallac 1232 DELFIA 형광계 또는 PE Victor II 다수 시그널 판독기에서 판독하였다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR3, Tie-2, 및 FGFR1 키나제를 50 mM Hepes pH 7.0, 2 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM NaF, 1 mM DTT, 1mg/mL BSA, 2 μ M ATP, 및 0.20-0.50 μ M 대용 비오틴화 펩티드 기질에서 분석하였다. FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, Tie-2, 및 FGFR1 키나제를 각각 0.1 μ g/mL, 0.05 μ g/mL, 또는 0.1 μ g/mL 로 첨가하였다. PDGFR 키나제 분석을 위해, 위에서와 같은 완충액 조건을 갖는 120 μ g/mL 효소를 사용하되 ATP와 펩티드 기질 농도를 1.4 μ M ATP로 변화시키고, 0.25 μ M 비오틴-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂(SEQ ID NO: 2) 펩티드 기질로 하였다. 상기 화합물의 각각은 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, 및 FGFR1에 관하여 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 나타내었다.

재조합체, 활성 티로신 키나제 Fyn, 및 Lck는 시중 구입되며 Upstate Biotechnology로부터 구입하였다. 각 분석을 위해, 시험 화합물을 DMSO에서 일련의 희석을 한 다음 적당한 키나제 반응 완충액을 10 nM ³³P 감마-표지된 ATP와 더한 것과 혼합하였다. 키나제 단백질과 적당한 비오틴화 펩티드 기질을 첨가하여, 150 μ L의 최종 부피를 얻었다. 반응물을 실온에서 3-4 시간동안 인큐베이션시킨 다음 100 mM EDTA와 50 μ M 비표지 ATP의 100 μ L의 중지 반응 완충액을 함유하는 스트렙타비딘-코팅된 백색 마이크로타이터 플레이트(Thermo LabSystems)에 이동시킴으로써 중지시켰다. 1시간 인큐베이션 후에, 스트렙타비딘 플레이트를 PBS로 세척하였고, 웰당 200 μ L Microscint 20 신틸레이션 액을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 TopCount를 사용하여 계수하였다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

Fyn, Lck, 및 c-ABL에 대한 키나제 반응 완충액은 50 mM 트리스-HCl pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 30 mM MnCl₂, 2 mM DTT, 25 mM 베타-글리세롤 인산염, 0.01 % BSA/PBS, 0.5 μ M의 적당한 펩티드 기질 (비오틴화 Src 펩티드 기질: 비오틴-GGGGKVEKIGEGTYGVVYK-NH₂(SEQ ID NO: 3) Fyn 및 Lck에 대한 것), 1 μ M 비표지 ATP, 및 1 nM 키나제를 함유하였다.

c-Kit 및 FLT-3의 키나제 활성을, ATP와 티로신 아미노산 잔기를 함유하는 적당한 펩티드 또는 단백질을 제공하여 포스포릴화를 행하고, 인산염 부분의 티로신 잔기로의 이동에 대해 분석함으로써 측정하였다. c-Kit 및 FLT-3 수용체의 세포질 도메인에 해당하는 재조합체 단백질을 구입하였다(ProQuinase). 시험하기 위해, 실시예로 한 화합물, 예를 들면, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 DMSO에서 희석을 한 다음 적당한 키나제 반응 완충액을 ATP와 더한 것과 혼합하였다. 키나제 단백질(c-Kit 및 FLT-3)과 비오틴화 펩티드 기질(biotin-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂(SEQ ID NO: 2))을 첨가하여, 100 μ L의 최종 부피를 얻었다. 이들 반응물을 실온에서 2 시간동안 인큐베이션시킨 다음 50 μ L의 45 mM EDTA, 50 mM Hepes pH 7.5의 첨가에 의해 중지시켰다. 중지 반응 혼합물(75 μ L)를 스트렙타비딘-코팅된 마이크로타이터 플레이트(Boehringer Mannheim)에 이동시키고 1시간동안 인큐베이션하였다. 포스포릴화 펩티드 생성물을 DELPHIA 시간-분해된 형광 시스템 (Wallac 또는 PE Biosciences)을 사용하되 DELFIA 분석 완충액을 항체 희석을 위해 1mM MgCl₂ 로 보충하는 변경을 하여 유로폼-표지 항포스포티로신 항체 PT66을 사용하여 측정하였다. 시간 분해된 형광값을 Wallac 1232 DELFIA 형광계 또는 PE Victor II 다수 시그널 판독기에서 결정하였다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

FLT-3 및 c-Kit 키나제를 50 mM Hepes pH 7.5, 1 mM NaF, 2mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂ 및 1mg/mL BSA, 8 μ M ATP 및 1 μ M의 대용 비오틴화 펩티드 기질(비오틴-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂(SEQ ID NO: 2))에서 분석하였다. FLT-3 및 c-Kit의 농도는 2nM에서 측정하였다.

실시예들에서 생성된 화합물들의 각각을 상기한 과정들을 사용하여 합성하고 분석하였다. 실시예로 한 화합물들의 대다수는 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, CHK1, Cdc2, GSK-3, NEK-2, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, Fyn, Lck, Rsk2, PAR-1, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, PDGFR α 및 PDGFR β 에 관하여 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 게다가, 실시예로 한 화합물들 중 많은 것은 nM 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었고 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR3, c-Kit, c-ABL, FLT-3, CHK1, Cdc2, GSK-3, NEK-2, Cdk2, MEK1, NEK-2, CHK2, Fyn, Lck, Rsk2, PAR-1, PDGFR α 및 PDGFR β 에 관하여 효능있는 활성을 나타낸다. 다른 실시예들도 또한 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR3, c-Kit, c-ABL, p60src, FLT-3, CHK1, Cdc2, GSK-3, NEK-2, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, Fyn, Lck, Rsk2, PAR-1, PDGFR α 및 PDGFR β 에 관하여 이러한 활성을 나타내었거나 또는 이러한 활성을 나타내는 것으로 나타날 것이다. 실시예로 한 화합물들은 또한 VEGFR2에 관하여 억제 활성을 나타내었다. 어떤 구체예들에서는, 본 발명은 화합물, 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 토토머의 약학적으로 허용되는 염, 화합물의 거울상체 또는 부분입체 이성질체, 토토머의 거울상체 또는 부분입체 이성질체, 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 거울상체 또는 부분입체 이성질체, 토토머의 약학적으로 허용되는 염의 거울상체 또는 부분입체 이성질체, 화합물, 거울상체, 토토머, 또는 염의 혼합물을 제공하는데, 여기서 화합물은 실시예 51-90, 실시예 93-100, 실시예 102, 실시예 104, 실시예 105, 및 실시예 339-1457의 표제 화합물들로 구성되는 군으로부터 선택된다. 이러한 구체예들은 특정 화합물, 표제 화합물들의 염, 거울상체, 및 혼합물들에 관련된다. 이러한 화합물들을 제조하기 위해 사용되는 과정들, 예를 들면, 실시예 51-90, 93-100, 102, 104, 및 105에 기술된 과정들에 제한되지 않는다. 일부 이러한 구체예들에서, 본 발명은 화합물, 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 또는 토토머의 약학적으로 허용되는 염을 제공하는데, 여기서 화합물은 실시예 51-90, 실시예 93-100, 실시예 102, 실시예 104, 실시예 105, 및 실시예 339-1457로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예들에서, 화합물은 표3, 표4, 및 표5에서 일컬

은 것들로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, 화합물은 표3에 일컬은 것들로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, 화합물은 표4에 일컬은 것들로부터 선택된다. 다른 구체예들에서, 화합물은 표5에 일컬은 것들로부터 선택된다. 본 발명은 또한 여기 기술된 세린/트레오닌 또는 티로신 키나제의 키나제 활성을 나타내는 의약 또는 약학적 조제물의 제조에의 이러한 화합물들의 사용; 여기 기술된 세린/트레오닌 또는 티로신 키나제의 어떤 것에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하기 위한 의약 또는 약학적 조제물의 제조에의 이러한 화합물들의 사용을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 이용하여 여기 기술된 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제의 어떤 것이든 억제하는 방법과 이들 화합물을 이용하여 여기 기술된 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제의 어떤 것에 의해서든 매개되는 생물학적 상태의 치료방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FLT-1 (VEGFR1)을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 VEGFR2(KDR(사람), Flk-1(마우스))를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 VEGFR3 (FLT-4)을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FGFR1 을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 NEK-2 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 PDGFR α 및 PDGFR β 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서 본 발명은 FGFR3을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FLT-3을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

또 다른 구체예에서, 본 발명은 FLT-3 또는 Stat5 포스포릴화를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 c-Kit를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 c-ABL 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 p60src 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FGFR3을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 ErB2 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 Cdk 2 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 Cdk 4 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 MEK1 을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 NEK-2 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 CHK2 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 CK1를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 Raf 를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 이러한 필요가 있는 사람과 같은 대상자에게 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예의 어떤 것이든 그 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

상기 주목한 바와 같이, 실시예로 한 화합물들은 한가지 이상의 중요한 분석에서 활성을 나타내거나 이러한 활성을 나타내는 것으로 발견될 것이다. 이런 이유로, 실시예로 한 화합물의 각각은 개별적으로도 바람직하고 그룹으로도 바람직하다. 한가지, 두가지 또는 그 이상의 본 발명 화합물들을 약학적 조제물에, 의약에 및 대상자의 치료방법에 조합하여 사용될 수도 있다. 더욱이, 실시예로 한 화합물의 R¹-R¹⁰ 기의 각각은 개별적으로도 그룹의 멤버로도 바람직하다.

혈관신생 및 종양 세포 증식 억제에 수반된 성장인자 티로신 키나제 수용체의 소형 분자 억제제

키나제의 억제

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 내피 및 종양세포 증식을 둘다 구동하는 수용체 티로신 키나제의 효능있는 억제를 나타내는 경구 생체이용가능한 벤즈이미다졸-퀴놀린이다. 9가지 티로신 키나제, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR3, c-Kit, c-ABL, p60src, 및 FLT-3에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 억제 효과를 상기한 분석방법을 사용하여 결정하였다. 이들 티로신 키나제에 대한 IC₅₀은 30 nM 미만인 것으로 발견되었다. 화합물은 또한 fyn, p⁵⁶lck, c-ABL, CHK1, CHK2, PAR-1, MEK, 및 RSK2에 대해 1μM 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 이들 농도(IC₅₀ > 2μM)에서 EGFR 부류의 키나제 또는 인슐린 수용체 키나제를 상당히 억제하지 않는다. MV4-11 세포, 종양세포에서 FLT-3의 포스포릴화에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 이하에 기술한다.

셀라인에서의 항증식 효과

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온(실시예 166)의 항증식 활성을 27가지 다른 암 및 1차 셀라인들에서 평가하였고 27가지 셀라인중 26가지에서 10μM 미만의 EC₅₀ 값을 나타내었다. 예가되는 화합물의 항증식 활성을 대사적으로 활성인 세포에 의해 생체환원되는 MTS 테트라졸륨 화합물 (Wisconsin주 Madison의 Promega로부터 구입됨)을 용해성의 착색된 포마장 생성물에 첨가함으로써 시험하였는데, 이것은 분광광도계로 490 nm에서의 흡광도를 측정함으로써 기록되었다. 셀라인 각각에서의 실시예로 한 화합물의 EC₅₀ 값을 결정하기 위하여, 세포들의 적당한 수를 결정하여 최적 시그널을 얻고(표6 참조) 96웰 플레이트에서 10μL의 성장배지에 플레이팅하였다. DMSO 원료 용액에서 일련의 희석된 실시예로 한 화합물을 전형적으로 20μM의 출발 농도에서 100μL의 성장배지에서 플레이트에 첨가하고 37°C 및 5% CO₂에서 72시간동안 인큐베이션하였다. 최종 DMSO 농도는 각 셀라인에 대해 0.5%이하이었다(표6 참조). 실시예로 한 화합물들의 EC₅₀ 값을 결정하기 위해 사용된 셀라인들을 표6에 열거하였고 달리 언급이 없는 한 사람에서 유래된 것이었다. HMVEC 및 TF-1 셀라인에 대하여, EC₅₀ 을 각각 VEGF 및 SCF (줄기세포 인자) 매개된 증식의 억제로서 결정하였다. 72시간의 인큐베이션 후, 40μL의 MTS 용액을 웰에 첨가하였고 OD를 490 nm에서 3-5시간 후 측정하였다. 비선형 회귀를 사용하여 EC₅₀ 값을 측정하였다. 실시예로 한 화합물은 시험한 모든 셀라인에 대해 EC₅₀ < 10 μM 로 항증식 효과를 가졌으며 단지 U87MG 셀라인은 EC₅₀ 이 실시예로 한 화합물에 대해 10 μM인 것으로 계산되어 예외이었다.

표 6a.

대표적 화합물의 항증식 활성을 결정하기 위하여 적사용한 세포주와 조건

세포주	기원*	96웰 플레이트 웰당 세포수	최종 DMSO conc. (%)	MTS	배지
4T1	마우스 가슴	500	0.5	4-5H	DMEM + 10%FBS + Pen/Strep + 피르브산나트륨 + 2 mM L-Glut

표 6b.

ARH-77	혈	10,000	0.5	4H	RPMI-1640 + 10% 열 불활성화된 FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
DU145	전립선	500	0.5	3-4H	EMEM + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
HCT-116	결장	500	0.5	5H	2 mM L-Glut + 10% FBS + Pen/Strep 함유 McCoy's5A
HMVECd	내피	2,000	0.5	4H	EGM-2-MV (Biowhittaker #cc-3202)
K-562	혈	5,000	0.2	3H	RPMI-1640 + 10% FBS+2 mM L-Glut + Pen/Strep
KM12L4A	결장	500	0.5	5H	EMEM + 10% FBS +2 mM L-Glut + 2x 비타민 + NEAA + 피르브산나트륨 + Pen/Strep
KU812	혈	10,000	0.2	6H	RPMI-1640 + 10%FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
MOLT4	혈	5,000	0.5	4H	RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
MV4-11	혈	10,000	0.2	6H	IMDM + 10% FBS + 5 ng/ml GM-CSF + 2 mM L-Glut+Pen/Strep
NCI- H209	허파	10,000	0.5	5H	IMDM + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
NCI- H526	허파	10,000	0.5	5H	RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
PC-3P	전립선	500	0.5	5H	EMEM + 10% FBS + vit 2% 100x + L-L-Glut 200 mM 1% + NaPy100mM 1% + NEAA100x 1%
RS4;11	혈	10,000	0.2	6H	RPMI-1640+10%FBS + 10mM HEPES + 1mM 피르브산나트륨 +Pen/Strep
SK-OV-3	난소	2,500	0.5	4H	McCoy's 5A + 10% FBS + 2 mM L-Glut+Pen/Strep
TF-1	혈	10,000	0.2	6H	RPMI-1640 + 10% FBS + 0.044 mM BME + 2 mM L-Glut + Pen/Strep + 5ng/ml GM-CSF
U-87MG	뇌	500	0.5	5H	EMEM + 10% FBS + NEAA + 피르브산나트륨 + Earle's BSS
HL60	혈	12,500	0.5	5H	RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
M-NFS- 60	혈	5,000	0.5	4-5H	RPMI-1640 + 10% FBS + 0.044mM BME + 2 mM L-Glut + Pen/Strep + 67.1 ng/ml GM-CSF
GH3	랫트 뇌하수체	10,000	0.5	4H	Ham's F10 + 2mM L-Glut + 15% 말 혈청 (HS) + 2.5% 태아 소 혈청 (FBS)
HP75	뇌하수체	5,000	0.5	4H	DMEM 15% 말 혈청 2.5% 태아 소 혈청 , 1 µg/ml 인슐린, Pen/Strep
HMEC	포유동물 상피	2,000	0.5	4H	MEGM (Biowhittaker #CC- 3051)
PrEC	전립선	2,000	0.5	4H	PrEGM (Cambrex #CC3166)

표 6c.

	상피				
MDA- MB435	가슴	500	0.5	4H	DMEM/F12 (1:1) 10% FBS
SW620	결장	500	0.5	4H	2 mM L-Glut 10% 소 태아 혈청 이 함유된 Leibovitz's L-15 배지
HT29	결장	5,000	0.5	4H	McCoy's 5A + 10% FBS

* 다르게 표시되지 않는 한, 기원은 인간 기원

상당한 항증식 효과가 내피 세포 및 종양 셀라인의 서브세트에서 관찰되었다. 몇가지 사람의 암 셀라인이 시험한 나머지 셀라인 보다 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 항증식 효과에 적어도 10배 더 민감한 것이 확인되었다. 화합물은 25nM의 IC₅₀으로 HMVEC (사람의 미세혈관 내피세포)에서 VEGF 매개된 증식을 억제하였고 화합물은 9nM의 EC₅₀을 가지고 투여량 의존 방식으로 사람 결장암 셀라인인 KM12L4a를 억제하였다. TF-1 세포의 SCF (줄기세포 인자) 매개된 증식은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의해 억제되었으며, c-Kit RTK 활성이 조절됨을 가리킨다. 화합물은 FLT-3 변이체 및 야생형 세포에서 항증식 활성 즉, MV4-11 (FLT-3 ITD 변이체)에 대해 13nM의 EC₅₀, 그리고 RS4 (FLT-3 야생형)에 대해 510nM의 EC₅₀을 나타내었다. 감소된 종양세포 증식을 Ki67로 염색하여 면역조직화학에 의해 생체내에서 증명되었다. 따라서, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 일반적인 "비특이적" 세포독성제가 아니고, 많은 암 셀라인에 대해 효능있는 활성을 갖는다.

세포에 기초한 분석(Cell-Based Assays)에서 포스포릴화의 분석

마우스로부터 수집한 혈장과 종양을 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 처리후 연구를 수행하여 잠재적인 약동학적 종말점을 평가하였다. KM12L4a 종양에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 처리후 표적 조절의 분석은 VEGFR1, VEGFR2, PDGFR β , 및 FGFR1의 포스포릴화가 시간 및 투여량 의존 방식으로 억제되었음을 가리켰다. 예를 들면, HMVEC 세포는 0.1 μ M의 IC₅₀으로 VEGF 매개된 VEGFR2 포스포릴화의 억제를 나타내었다. 게다가, 내피세포의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로의 처리는 VEGF에 의해 매개된 MAPK 및 Akt 포스포릴화를 억제하였다.

더욱이, 수용체 티로신 키나제의 하류 표적인 ERK(MAPK) 활성화의 시간 및 투여량 의존 억제는, 0.1 to 0.5 μ M in KM12L4A 세포에서 0.1 내지 0.5 μ M의 범위에 이르는 IC₅₀으로 관찰되었다. (KM12L4A 세포들은 그들의 표면에서 PDGFR β 및 VEGFR1/2를 발현한다.) 수용체 포스포릴화와 ERK 활성화에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 억제효과는 처리후 24시간 동안 유지되었다. MV4-11 세포에서 ERK1/2의 포스포릴화는 투여량 의존 방식으로 0.01 내지 0.1 μ M의 IC₅₀에서 실시예로 한 화합물에 의해 억제되었다.

FLT-3 및 Stat5 포스포릴화는 MV4-11 세포를 1시간동안 처리했을때 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 0.1 및 0.5 μ M의 농도에서 억제되었다. 실시예로 한 화합물의 투여량 반응 연구는 0.5 μ M에서 MV4-11에서 Stat5 포스포릴화의 충분한 억제를 나타내었다. 실시예로 한 화합물로 MV4-11 세포에서 펄스-워시아웃 실험은 적어도 4시간동안 Stat5 포스포릴화의 충분한 억제 및 24 및 44시간에서 부분적인 억제를 나타내었다. RS4 세포에서 FLT-3 포스포릴화는 실시예로 한 화합물의 0.1, 1 및 3 μ M 농도에서 억제되었다.

HCT116 사람 결장 종양 모델에서 생체내에서 상당한 활성이 관찰되었다. HCT116 종양에서, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 투여량 및 시간 의존 방식으로 ERK (MAPK)의 포스포릴화를 나타내었고 종양의 조직학 분석에서 상당한 변화가 관찰되었다.

임상 전 모델에서 이들 PK/PD 평가는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 표적 수용체 및 하류 시그널링 분자, ERK (MAPK)의 투여량 및 시간 의존 억제를 나타냈음을 가리킨다. 이들 연구는 임상 시도들에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 생물학적 활성의 모니터링을 지지하기 위한 가능한 생체 마커의 확인에 도움이 될 것이다.

생체내 종양 모델 연구

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 생체내 매일 경구 투여는 넓은 범위의 사람 및 쥐과 동물의 종양 모델에서 상당한 항종양 활성을 가져왔다. 전립선, 결장, 난소 및 조직학적으로 유도된 암 세포들의 확립된 종양 이종이식편은 모두 투여량의존 방식으로 처치에 대한 반응을 나타내었고 ED₅₀은 4-65mg/kg/d의 범위에 이르렀다. 생체내 활성은 성장 억제로부터 안정한 질병 및 종양 퇴화에 이른다. 예를 들면, 화합물은 nu/nu 마우스에서 피하 KM12L4a 사람 결장 종양 이종이식편에서 퇴화 및 성장억제를 유발한다. 도 1은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 여러 투여량에서 시간에 대한 종양 부피를 나타낸다. 투여는 종양 이종이식편이 125 mm³에 이르렀을때 개시하였다. 결과는 30 mg/kg이상의 4회 투여량 후에 상당한 종양 성장 억제와 60 및 100 mg/kg에서 종양 퇴화를 나타낸다. 더 큰 KM12L4a 결장 종양 이종이식편을 갖는 동물들의 90-100%에서 유사한 결과가 관찰되었다. 처치는 종양 크기가 500 및 1000 mm³에 이르렀을때 개시하였다. 조직 농도 연구는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 투여 후 24시간에서 혈장보다 65-300배까지 더 큰 수준으로 종양에 보유되었음을 나타내었다. 게다가, 표적 조절 연구는 억제가 24시간보다 더 많은 시간동안 유지되었음을 나타내었다.

실시예 166은 또한 SCID-NOD 마우스에서 피하 MV4-11 (FLT-3 ITD 변이체)종양 모델에서 4 mg/kg/d의 ED50을 나타내었다 (종양 부피 300 mm³ 일 때 처치 개시했음; 도 11 참조). 30 mg/kg/d의 투여량은 더 큰 MV4-11 종양의 성장을 억제하였고(500 mm³에 대해 > 86%; 처치 개시시 1000 mm³ 종양부피에 대해 > 80%) 몇가지 완전 퇴화를 가져왔다(도 12 참조). 퇴화는 투여의 중지후에 안정한 것으로 발견되었다. 개발된 이들 종양들에서, a second cycle of 30 mg/kg/d의 실시예로 한 화합물의 두번째 사이클은 다시 부분 퇴화를 일으켰고 화합물에 대한 내성 획득이 없음을 가리킨다.

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 또한 4T1 쥐과 동물 가슴 종양 세포가 BALB/c 마우스에서 피하 이식한 종양 전이 연구에서 효험있음이 입증되었다. 처치는 종양이 150

mm³에 이르렀을때 시작하였고, 마우스는 17일 동안 경구로 매일 투여량을 제공하였다. 세포 이식후 30일에 연구 종료결과는 부형제 및 육안으로 보이는 종 간 전이의 수에 대한 종양 성장 억제이었다. 실시예 166은 82%까지 1차 종양을 억제하였고 10 mg/kg/d이상의 모든 투여량에서 75%보다 더 높게 간 전이를 억제하였다.

항 종양신생 효과

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 내피세포 이동 및 피브린 겔상의 관 형성을 포함하는 시험관내 종양신생 분석(도 9A 및 도 9B 참조)에서와 또한 생체의 래트 대동맥 고리 분석(도 10 참조)에서 수회 분석하였다. 그것은 콘트롤과 비교하여 각각의 분석 종말점의 투여량 의존 억제를 나타내었다.

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 생체내 마트리젤 모델에서 혈관신생의 투여량 의존 억제를 유발한다. bFGF로 보충된 마트리젤을 마우스에 피하 주사하였다. 화합물을 마우스에 8일간 경구 투여하였다. 마트리젤 플러그를 제거하고 그안의 헤모글로빈 농도를 정량하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 3 mg/kg/일의 ED₅₀으로 신생혈관형성의 상당한 억제가 관찰되었다. 게다가, 모든 투여량은 8-일 연구에서 동물들에 의해 잘 허용되었다.

투여량 계획에 따르는 효과

연장된 종양 반감기와 항종양 효험에 대한 장기 생물학적 활성의 관계를 평가하기 위해 투여량 계획작성 연구를 행하였다. 수회의 간헐적 및 주기적 투여 섭생으로 상당한 활성이 관찰되었다. 예를 들면, 간헐적 투여 섭생으로, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 피하 PC3 사람 전립선 종양 이종 이식물을 갖는 SCID 마우스에 투여하였다. 종양이 크기가 150mm³에 달했을때 처치를 시작하였다. 100 mg/kg 경구 qd, q2d, q3d, 및 q4d로 투여를 수행하였다. 도 3에 나타난 바와 같이 상당한 유사한 종양 억제가 모든 처치 군에서 관찰되었다.

주기적 투여 실험에서는, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 KM12L4a 사람 결장 종양 이종이식물을 갖는 nu/nu 마우스에 투여하였다. 처치는 종양이 500 mm³에 달했을 때 시작하였다. 1-5, 18-22, 및 26-30일들에 100 또는 150 mg/kg의 투여량을 투여했다. 부형제와 비교하여, 50% 이상의 종양 퇴화가 보여졌다. 더 높은 투여량에서 종양은 퇴화를 계속한 다음 약 10일 동안 안정하였다. 또 다른 투여 연구에서, 실시예로 든 화합물을 SCID-NOD 마우스에서 사람 MV4-11 (FLT-3 ITD 변이체) 피하 종양 모델에서 조사하였다. 30 mg/kg 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 교대 투여 계획(하루 걸러 또는 7일 온/7일 오프)은 동등하게 효능이 있었다(도 13 참조).

조합요법 결과

KM12L4a 결장 종양 모델에서 표준 세포 독성, 이리노테칸 및 5-FU를 사용하여 조합요법 연구를 행하였다. 도 5에 나타난 바와 같이 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 낮은 비활성 투여량에서 가장 극적인 효과를 가지고 활성의 상당한 상승작용이 보여졌다. 이리노테칸과 조합하여 50 mg/kg의 화합물의 주기적 투여 섭생은 도 6에 나타난 바와 같이 3개의 완전 퇴화 및 7개의 부분 퇴화로 우수한 결과를 가져왔다. 상승 작용 및 부가 효과보다 더 큰 효과가 또한 erbB2-과발현 난소 종양 모델 SKOV3ip1에서, 트라스트주맙(trastuzumab)을 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 조합한 것에서 보여졌다(도 7 참조). 추가로, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 ZD1839 (Iressa)와 조합했을때, A431 표피유사 종양 모델에서 각 1회 약제 처치보다 종양 반응 및 퇴화가 상당히 개선되었다(도 8 참조). 이들 데이터는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 고형 조직학적 암들에 대해 널리 이용가능하고 효과적인 요법일 가능성을 갖는다.

대사 및 약동학 연구

대사 및 약동학 연구를 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대해 수행하였다. 화합물은 사람 간 과립소체에서 안정하였다. 5가지의 공통 cDNA 유도된 CYP 이소자임(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)의 억제에 대한 각각에 대해 25μM보다 큰 IC₅₀을 갖는 상당한 잠재력을 증명하였다. 게다가, 화합물은 1회 매일 투여에 적당한 반감기를 나타낸다. 따라서, 화합물은 양호한 대사 및 약동학 성질을 나타낸다

다음의 화합물들 각각을 합성하고 여기 기술된 과정을 사용하여 분석하였다: 3-{5-[2-(에틸아닐리노)에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드록시-2(1H)-퀴놀린온; 3-[5-(4-아미노페녹시)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시-2(1H)-퀴놀린온; 3-{6-[[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드록시-2(1H)-퀴놀린온; 4-히드록시-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 3-[5-(3-아미노-1-피롤리딘일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시-2(1H)-퀴놀린온; N,N-디메틸-2-(2-옥소-1, 2-디히드로-3-퀴놀린일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 3-{5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린온; 3-{5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리딘일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로-4-퀴놀린카르보니트릴; 4-아미노-3-{5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린온; 4-아미노-3-[6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 4-아미노-3-[6-(3-아미노-1-피롤리딘일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로-3-퀴놀린일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴; 2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로-3-퀴놀린일)-N,N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 4-아미노-3-5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리딘일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린온; 2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로-3-퀴놀린일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사미드; 4-아미노-3-[5-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 4-아미노-3-[5-(1H-1,2,4-티아졸-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 4-아미노-3-[5-(디메틸아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 4-아미노-3-[5-(1-피롤리딘일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린온; 4-아미노-3-[5-(2-티에닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-

2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-{5-[3-(1-피롤리딘일)프로폭시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-{5-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-[5-(3,5-디메틸-1-피페라진일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-[5-(2, 6-디메틸-4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-[5-(4-메틸-1-피페라진일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[히드록시(옥시도)아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-메틸-1-피페라진일)-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(1-메틸-3-피페리딘일)옥시]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-6-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리딘일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-6-[히드록시(옥시도)아미노]-3-{5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-3-{5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-피리미딜메톡시)-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리딘일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(테트라히드로-2-푸라닐메틸) 아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(메틸아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(에틸아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-(1-메틸-2-피롤리딘일) 에틸) 아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(4-피페리딘일메틸) 아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(4-플루오로아닐리노)-2(1H)-퀴놀린은; 4-(1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(1H-벤즈이미다졸-6-일아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 4-아닐리노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(메톡시아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(1H-이미다졸-5-일메틸) 아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(4-모르폴리닐아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-히드라지노-2(1H)-퀴놀린은; 4-(1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀린은; 4-(1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-[6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-(메톡시아미노)-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 3-[5-(4-모르폴리닐)-H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(3-피페리딘일메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-(디메틸아미노)에틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(3-피페리딘일메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-(디메틸아미노)에틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(3-피페리딘일메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(테트라히드로-2-푸라닐메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-(메틸아미노)에틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(3-피롤리딘일아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-아미노-4-메틸펜틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[(2-아미노-3-메틸부틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-3-피페리딘아미노)-2(1H)-퀴놀린은; 4-[2-(아미노시클로헥실)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 4-[2-아미노시클로헥실)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린은; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시벤조[g]퀴놀린-2(1H)-퀴놀린은; 4-아미노-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(6-피페라진-1-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[6-피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(6-메틸-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(3R)-3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-{5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 에틸{4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일} 아세테이트; 4-아미노-3-{6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일) 아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 3-[6-(4-아세틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카복실산; 4-아미노-5-(메틸옥시)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[6-[4-(1-메틸에틸) 피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; {4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일} 아세트산; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5,6-디클로로-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5,6-디클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[(피리딘-2-일메틸)옥시] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(피리딘-2-일메틸)옥시] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(피리딘-4-일메틸)옥시] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노

-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5,6-디클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 3-{5-[(2-모르폴린-4-일에틸)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(3-피롤리딘-1-일 프로필)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(3-모르폴린-4-일프로필)옥시]-1H-벤즈 이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-플루오로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린- 2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-6-플루오로퀴놀린-2(1H)- 온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(6-플루오로-5-모르폴린-4- 일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5[(테트라히드로푸란-2-일메틸)옥시]-1H-벤즈이미다 졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-플루오로-3-(6-플루오로-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린 -2(1H)-온; 4-아미노-3-[6-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미 노-3-(5-{[2-(메틸옥시)에틸]옥시}-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[4, 6-디플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1- 일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다 졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2- 일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀 린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀 린-2(1H)-온; 4-아미노-5-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀 린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(6-티오모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4- 시클로헥실피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{6-[3-(디에틸아미노)피롤리딘 -1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[6-(4-피롤리딘-2-일피페라진-1-일)-1H-벤즈이 미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-벤즈이미다졸[4,5-b]피리딘-2-일]퀴 놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸[4,5-b]피리딘-2-일]퀴놀린- 2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸- 5-카르복사미드; 4-아미노-3-[5-{[4-(1-메틸에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린- 2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노- 3-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(4-메틸피페라 진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(1-옥시도티오모르폴린-4-일)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 3-{5-[4-아세틸피페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-아미 노퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴 놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀 린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)- 온; 메틸 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실레이트; 4-아미 노-3-[5-(1,3'-비피페리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(피리딘-3-일옥시)- 1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5,6-비스(메틸옥시)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이 미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메 킬-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤 리딘-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 4-아미노-3-{5-[(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일) 카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)카르보닐]- 1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2- 일}퀴놀린-2(1H)-온; 에틸 4-{ [2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노} 피페리딘-1-카르복실레이트; 4-아미노-3-[5-({(5R)-5-[(메틸옥시)메틸]피롤리딘-3-일}아미노)-1H-벤즈이미다졸- 2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(피리딘-2-일메틸) 아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(피페리딘-3-일아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-플루오로-3-{5- [(피리딘-2-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 에틸 4-{ [2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소- 1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일] 아미노} 피페리딘-1-카르복실레이트; 4-아미노-5-플루오로- 3-[5-(피페리딘-3-일아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6- 브로모퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-브로모퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-브로모- 1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; N,N-디메틸-2-(2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸- 5-카르복사미드; 4-아미노-3-(5-티엔-2-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1, 2- 디히드로퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-술폰아미드; 4-아미노-6-요오도-3-[5-(4-메틸피페라진- 1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일}-1H-벤즈 이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2- 일)-7-클로로-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다 졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2- 일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7- 디플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클 로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀 린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-디히드 로퀴놀린-6-카르보나이트릴; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루 오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-비스(메 킬옥시)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디클 로로퀴놀린-2(1H)-온; 1-[4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루 오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일] 피페리딘-4-카르복사미드; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아 미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-히드록시프로필) 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자 비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4- [(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-니트로페닐) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-{[2-(디메틸아미노) 에틸] 아미 노}-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)- 6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H- 벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시) 페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]- 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트

-3-일아미노]-6, 7-디플루오로-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(3-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온; 1-[4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일] 피페리딘-3-카르복사미드; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-6-플루오로-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일)-7-포르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(시클로프로필아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일] 페닐} 아세트아미드; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-2-일)에틸] 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피페리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 에틸-1-[4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일] 피페리딘-4-카르복실레이트; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(1-벤조티엔-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸) 페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일)-6-[2-(메틸옥시)페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 에틸-1-[4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일] 피페리딘-3-카르복실레이트; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-에틸페닐) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메틸프로필) 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-6-(2,4-디클로로페닐)-3-(3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 4-히드록시-3-(1H-이미다조 [4,5-f] 퀴놀린-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-히드록시-3-(1H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[4-(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일] 벤조산; 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일] 벤즈아미드; N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일] 페닐} 아세트아미드; 3-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일] 벤조산; 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일] 벤조산; N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일] 페닐} 아세트아미드; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-(2-메틸페닐) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일 카르보니트릴; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-yl)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일] 벤즈아미드; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(메틸옥시) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-7-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-요오도퀴놀린-2(1H)-온; 3-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일] 벤조산; 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일]-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일] 벤조산; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시)-6-[4-(메틸술포닐) 페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-8-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-(피페리딘-3-일아미노) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[2-(메틸옥시)페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-(메틸옥시) 페닐] 퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디플루오로-4-(피롤리딘-3-일아미노) 퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3-포르폴린-4-일프로필) 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일)메틸] 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-디메틸아미노)에틸] 아미노]-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일)메틸] 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피롤리딘-2-일)메틸] 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 4-R-1-(아미노메틸) 프로필] 아미노]-6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸) 에틸] 아미노]-6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필] 아미노}-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-포르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[1-(페닐메틸) 피페리딘-4-일]아미노} 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로

-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(2-(메틸아미노)에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(2-메틸-1-피페리딘-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-일)메틸]아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피롤리딘-1-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(1R, 2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(4-아미노메틸)페닐]메틸]아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(1-(페닐메틸)피페리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2-피롤리딘-1-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피롤리딘-3-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-2-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일)아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-2-일)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2S)-피롤리딘-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2R)-피롤리딘-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2. 2] 옥트-3-일)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온; 및 6-(3-아미노페닐)-4-[(3S)-1-아자비시클로 [2.2.2] 옥트-3-일)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온.

일부 구체예에서, 본 발명은 세린/티로신 키나제 또는 티로신 키나제, Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3, 또는 Tie-2로부터 선택된 티로신 키나제를 억제하는 방법; 세린/티로신 키나제 또는 티로신 키나제, Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3, 또는 Tie-2로부터 선택된 티로신 키나제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법; 그리고 세린/티로신 키나제 또는 티로신 키나제, Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3, 또는 Tie-2로부터 선택된 티로신 키나제를 억제 또는 그에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에의 사용을 제공한다. 이러한 구체예에서, 화합물은 상기 열거된 화합물, 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 토토머의 약학적으로 허용되는 염, 화합물의 거울상체 또는 부분입체이성질체, 토토머의 거울상체 또는 부분입체이성질체, 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 거울상체 또는 부분입체이성질체, 토토머의 약학적으로 허용되는 염의 거울상체 또는 부분입체이성질체, 또는 화합물, 거울상체, 토토머, 또는 염의 혼합물 중 한가지로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예들에서, 본 발명은 화합물, 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 토토머의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 이용하여 여기 기술된 세린/트레오닌 키나제의 어떤 것을 억제하는 방법과 이들 화합물을 이용하여 세린/트레오닌 키나제의 어떤 것에 의해 매개되는 생물학적 상태의 치료방법을 제공한다.

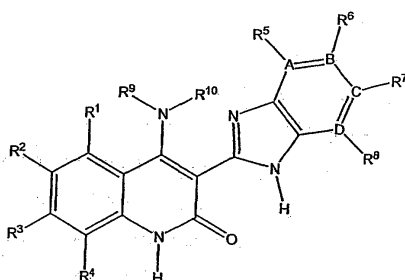
본 발명은 예시를 위해 여기 제시된 구체예들에 제한되지 않으며 다음의 청구범위의 범위내에 드는 것과 같은 모든 형태를 포함하는 것으로 이해된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

피험자에게 하기 화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 투여하는 것을 포함하는, 세린/트레오닌 키나아제 피험자에서 및/또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법.

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^2 와 R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S-아릴 기, 치환 및 미치환 -S-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(아릴)₂ 기, 치환된 및 치환되지 않은 -S(=O)₂-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(아랄킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-NH₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로

시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{아릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)-\text{알킬}$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{알킬}$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기로부터 선택되고;

R^5 와 R^8 은 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 알케닐기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환되지 않은 알키닐 기, 치환 및 치환되지 않은 헤테로시클릴 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)-\text{알킬}$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)-\text{알킬}$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 만일 A가 질소이면 부재일 수 있고, ; 또는 R^8 은 D가 질소이면 부재일 수 있고;

R^6 과 R^7 은 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CN$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 치환되지 않은 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 치환 및 미치환 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{아릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{아릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{아릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{아릴알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{아릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{아릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{아릴알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^6 은 B가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 C가 질소이면 R^7 이 부재일 수 있고;

R^9 는 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아릴알킬기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 $-NH_2$ 로부터 선택되거나, 또는 R^9 와 R^{10} 은 함께 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5,6, 또는 7 고리 구성원을 가지고;

R^{10} 은 $-H$ 이거나, 또는 R^9 와 R^{10} 은 함께 결합하여 5,6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성할 수 있다.

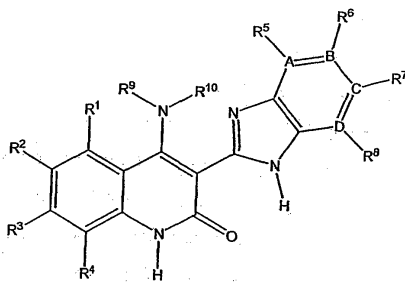
청구항 2.

제 1항에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제는 글리코젠 신타아제 키나아제 3, 사이클린 의존 키나아제 2, 사이클린 의존 키나아제 4, 체크포인트 키나아제 1, NEK-2, CHK2, MEK1, CK1 ϵ , Raf, 리보솜 S6 키나아제 2, 또는 PAR-1로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 약학적으로 허용되는 호변이성체의 염, 또는 이들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 세린/트레오닌 키나아제를 저해하거나, 피험자에게서 세린 /트레오닌 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 화학식 I은 하기 식을 가지고 세린/트레오닌 키나아제는 글리코젠 신타아제 키나아제 3인 것을 특징으로 하는 방법.

(화학식 I)



상기식에서:

A, B, C, 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소로부터 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, -CO₂H, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고 ;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(H)-C(=O)NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)N(H)알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)N(알킬)₂ 기, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, -CO₂H 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R²와 R³는 함께 결합하여 고리식 기를 형성할 수 있고;

R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(시클로알킬) 기, 치환

미치환 $-S(=O)-$ 알킬 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-알킬$ 기로부터 선택되고; 또는 R^8 은 D가 질소라면 부재일 수 있고;

R^9 는 $-H$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아탈킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 $-NH_2$ 로부터 선택되고, 또는 R^9 및 R^{10} 는 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성하고;

R^{10} 는 $-H$ 이거나, 또는 R^9 과 R^{10} 는 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성한다.

청구항 4.

제 3항에 있어서,

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬로부터 선택되고;

R^2 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CO_2H$, $-NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기로부터 선택되고;

R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(시클로알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(아릴)$ 기로부터 선택되고;

R^4 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로부터 선택되고;

R^5 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되고; 또는 R^5 는 만일 A가 질소라면 부재일 수 있고;

R^6 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기로부터 선택되고; 또는 R^6 은 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고;

R^7 는 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기로부터 선택되고; 또는 만일 C가 질소라면 R^7 는 부재일 수 있고;

R^8 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되고; 또는 만일 D가 질소라면 R^8 은 부재일 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 3항에 있어서, R^9 은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아탈킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 $-NH_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 3항에 있어서, R^2 는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CH₃, -NO₂, -OMe, -CN, -CO₂H, 치환 및 미치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘 기, 치환 및 미치환 티오펜 기, 치환 및 미치환 이미다졸 기, 치환 및 미치환 피롤 기, 치환 및 미치환 3-피리디닐 기, 치환 및 미치환 4-피리디닐 기, 페닐, 2-치환된 페닐 기, 2,4-치환된 페닐 기, 4-치환된 페닐 기, 3-치환된 페닐 기, 2,6-치환된 페닐 기, 3,4-치환된 페닐 기, 치환 및 미치환 디알킬아미노 기, 또는 치환 및 미치환 알킬아미노 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

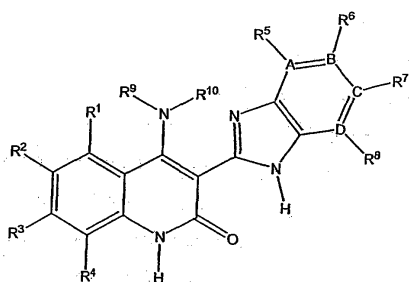
청구항 7.

제 3항에 있어서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OH, -CN, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 알킬아미노 기, 치환 및 미치환 디알킬아미노 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 -C(=O)-NH₂ 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

하기 화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에서 사이클린 의존성 키나아제 2인 세린/트레오닌 키나아제를 억제하거나 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법.

(화학식 I)



상기식에서:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1, R^4, R^5 , 및 R^8 는 -H 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^5 는 만일 A가 질소이면 부재일 수 있고; 또는 R^8 는 만일 D가 질소라면 부재일 수 있고;

R^2 와 R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^6 은 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R^7 는 부재일 수 있고;

R^9 는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R¹⁰은 -H이다.

청구항 9.

제 8항에 있어서, R⁹는 -H, 1-8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 8항에 있어서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 및 치환 및 미치환 피리디닐 기로 구성되는 군으로부터 선택 되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제 8항에 있어서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

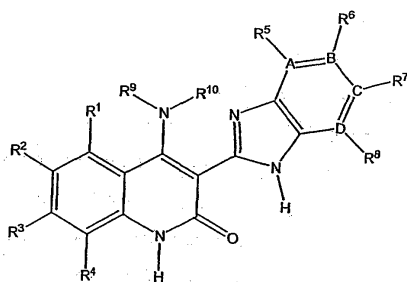
청구항 12.

제 8항에 있어서, R⁶과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 치환 및 미치환 -N(알킬)(피페리디닐), 치환 및 미치환 피페리디닐 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 또는 치환 및 미치환 피페라지닐 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 만일 B가 질소라면 R⁶은 부재일 수 있고; 또는 R⁷는 만일 C가 질소라면 부재일 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하거나 또는 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 화학식 I는 하기 식을 가지고 세린/트레오닌 키나아제는 체크포인트 키나아제 1인 것을 특징으로 하는 방법.

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기로부터 선택되고;

R² 와 R³ 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂ 알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(아릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(아랄킬)₂ 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 아릴알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-NH₂ 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁴는 -H 또는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기로부터 선택되고 ;

R⁵와 R⁸는 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 A가 질소라면 R⁵은 부재일 수 있고; 또는 만일 D가 질소라면 R⁸은 부재일 수 있고;

R⁶ 과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헥테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헥테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헥테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헥테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(헥테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헥테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(헥테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(헥테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헥테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(헥테로시클릴알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헥테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헥테로시클릴알

콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(아릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(아릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴$ 기 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 만일 B가 질소라면 R^6 은 부재일 수 있고; 만일 C가 질소라면 R^7 은 부재일 수 있고;

R^9 는 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 또는 $-NH_2$ 로부터 선택되거나, 또는 R^9 와 R^{10} 은 함께 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖고;

R^{10} 은 $-H$ 이고, 또는 R^9 와 R^{10} 은 함께 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 각각은 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 가진다.

청구항 14.

제 13항에 있어서, R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기로부터 선택되고;

R^2 와 R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(아릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-N(H)-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(아릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(아랄킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-NH_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(아릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 미치환 $-N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-아릴$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-아랄킬$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 미치환 $-$

C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알키닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶은 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 C가 질소라면 R⁷은 부재일 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.

제 13항에 있어서, R⁹은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴아미노알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

제 13항에 있어서, R⁹은 치환 및 미치환 시클로헥실 기, 치환 및 미치환 시클로헥실알킬 기, 치환 및 미치환 피롤리디닐 기, 치환 및 미치환 피롤리디닐알킬 기, 치환 및 미치환 테트라히드로푸라닐알킬 기, 치환 및 미치환 피페리디닐 기, 치환 및 미치환 피페리디닐알킬 기, 치환 및 미치환 피페라지닐알킬 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알킬 기, 또는 치환 및 미치환 퀴놀리디닐 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.

제 13항에 있어서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제 13항에 있어서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

제 13항에 있어서, R⁶과 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치

환 및 미치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}$ 기, 또는 치환 및 미치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 만일 B가 질소라면 R^6 는 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R^7 는 부재일 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

제 13항에 있어서, R^6 와 R^7 은 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^6 는 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 C가 질소라면 R^7 는 부재일 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.

제 13항에 있어서, R^6 와 R^7 는 치환 및 미치환 피롤리디닐 기, 치환 및 미치환 피페리디닐알킬 기, 치환 및 미치환 피페라지닐 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 티오모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 디자에판일 기, 치환 및 미치환 옥사제판일 기, 또는 피리디닐알킬 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.

제 13항에 있어서, 화합물의 IC_{50} 값은 $0.001\mu M$ 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

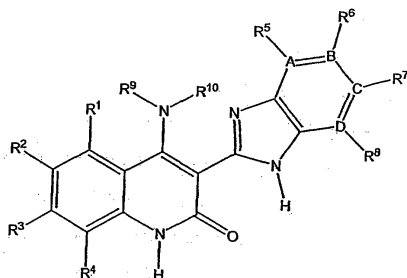
청구항 23.

제 13항에 있어서, 생물학적 상태가 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 피험자에 투여하는 것을 포함하는, 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하거나 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 세린/트레오닌 키나아제는 리보솜 S6 키나아제 2이고 화학식 I는 하기 식을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

(화학식 I)



상기식에서:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 미치환 $-N(H)(\text{알킬})$

기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R²와 R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CNI, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S-아릴 기, 치환 및 미치환 -S-아랄킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R²와 R³은 함께 결합하여 고리식 고리를 형성하고,

R⁴, R⁵, 및 R⁸은 -H 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁵는 만일 A가 질소라면 부재일 수 있고; 또는 만일 D가 질소라면 R⁸은 부재일 수 있다.

R⁶은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -CO₂H, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, -CO₂H, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고; 또는 R⁷은 만일 C가 질소라면 부재일 수 있고;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 아릴알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고; 또는 R⁹와 R¹⁰은 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성하고;

R¹⁰은 -H이고, 또는 R⁹과 R¹⁰은 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 구성원을 갖는 고리를 형성한다.

청구항 25.

제 24항에 있어서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되고;

R^2 와 R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 -CO₂H로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^2 와 R^3 은 함께 결합하여 고리식 기를 형성하고,

R^6 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환된 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되고; 또는 R^6 은 만일 B가 질소라면 부재일 수 있고;

R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^7 은 만일 C가 질소라면 부재일 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제 24항에 있어서, R^9 은 -H, 1-12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 치환 및 미치환 시클로알킬 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 알콕시 기, 및 헤테로시클릴 부분이 포화되는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

제 24항에 있어서, R^1 은 -H, -F, -Cl, 치환 및 미치환 모르폴리닐 기, 치환 및 미치환 모르폴리닐알킬 기, 또는 치환 및 미치환 모르폴리닐알콕시 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

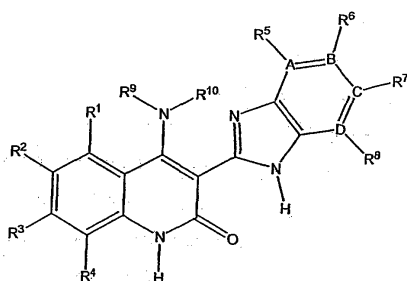
청구항 28.

제 24항에 있어서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CH₃, -OCH₃, -CO₂H, 치환 및 미치환 아릴 기, 및 치환 및 미치환 피리디닐 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.

화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제를 억제하거나 피험자에서 세린/트레오닌 키나아제 활성에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 화학식 I은 다음 식을 가지고 세린/트레오닌 키나아제는 PAR-1인 것을 특징으로 하는 방법.

(화학식 I)



상기식에서,

A, B, C, 및 D은 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아랄킬 기로부터 선택되고;

R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 미치환 알케닐 기, 치환 및 미치환 아릴 기, 치환 및 미치환 아랄킬 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 미치환 -S-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 미치환 알콕시 기, 치환 및 미치환 아릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 미치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 미치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 미치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 미치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 미치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 미치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아릴기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-아랄킬기, 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 미치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R^4 , R^5 및 R^8 은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알케닐기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^9 는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알케닐기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R^{10} 은 -H이다.

청구항 30.

제 29항에 있어서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알케닐기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시

클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31.

제 29항에 있어서, R⁹은 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32.

제 29항에 있어서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

제 29항에 있어서, R²은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기 또는 치환 및 비치환 아랄킬기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34.

제 29항에 있어서, R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기 또는 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.

제 29항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기로 구성되는 군으로부터 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우에 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우에 부재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36.

제 3항, 8항, 13항, 24항, 또는 29항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹은 퀴누클리디닐 기, 피페리디닐 기, 피페리디닐알킬 기, 피롤리디닐 기, 및 아미노시클로헥실 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37.

제 3항 또는 제 13항에 있어서, A, B, C 및 D는 모두 탄소이고, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R¹⁰은 모두 -H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38.

제 3항, 8항, 13항, 24항, 또는 29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 IC₅₀ 값은 세린/트레오닌 키나아제에 0.1 μM 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39.

제 3항, 8항, 24항, 또는 29항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 상태가 당뇨병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40.

제 3항, 8항, 13항, 24항, 또는 29항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 상태가 알츠하이머 병인 것을 특징으로 하는 방법.

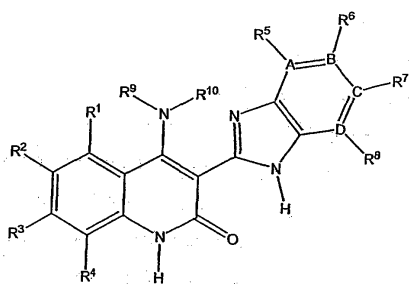
청구항 41.

제 1항, 3항, 8항, 13항, 24항, 또는 29항 중 어느 한 항에 있어서, 피험자에게 화합물을 투여하는 것은 타우 포스포릴화를 감소시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42.

하기 화학식 I의 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용되는 화합물의 염, 호변이성체의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하거나 피험자에게서 티로신 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 티로신 키나제는 세포 주기 분할 2 키나제, Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, FLT-3, p60src, 및 Tie-2로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

(화학식 I)



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알

킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, C(=O)-O-아릴기-C(=O)-O-아랄킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R⁴는 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우, 부재할 수 있고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우, 부재할 수 있으며;

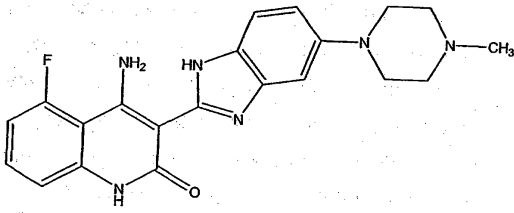
R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R¹⁰은 -H이다.

청구항 43.

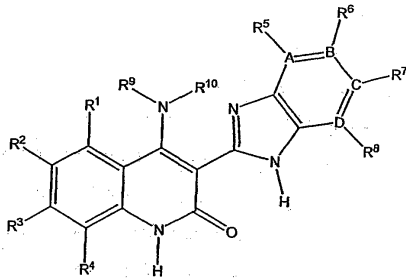
제 42항에 있어서, 화합물은 하기 식을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.



청구항 44.

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하거나 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 티로신 키나아제는 세포 주기 분할 2 키나아제, 줄기 세포 인자 리셉터, 줄기 세포 티로신 키나아제 I이고, 화학식 I은 하기 식을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

(화학식 I)



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되며;

R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테

로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, C(=O)-O-아릴기-C(=O)-O-아랄킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되고;

R⁴는 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우, 부재할 수 있고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우, 부재할 수 있으며;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R¹⁰은 -H이다.

청구항 45.

제 44항에 있어서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되며;

R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -

OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(아릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(아릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(아릴)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(아랄킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(아랄킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(아랄킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(헤테로시클릴)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(헤테로시클릴알킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-아릴기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-아릴기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-아랄킬기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-아랄킬기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-알킬기$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-아릴$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-알킬기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-아릴$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-아랄킬$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬기$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(아릴)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)(아릴)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(아릴)_2기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(아랄킬)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(아랄킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(헤테로시클릴)_2기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)_2기$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-알킬기$, $C(=O)-O-아릴기$, $-C(=O)-O-아랄킬기$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴기$ 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기$ 중에서 선택되고;

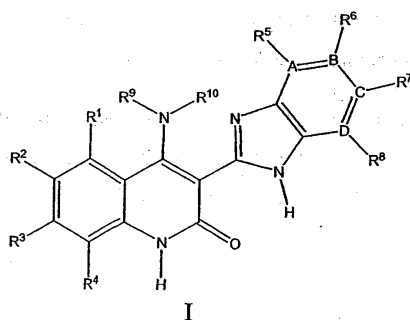
R^4 는 $-H$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되며;

R^5 및 R^8 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우, 부재할 수 있고; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우, 부재할 수 있으며;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아릴알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-알킬기$, 치환 및 비치환 $-S-헤테로시클릴기$, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)기$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2기$, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$, 치환 및 비치환 $-N(헤테로시클릴)_2기$, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)기$, 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기$, 또는 치환 및 비치환 $-N(헤테로시클릴알킬)_2기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46.

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하거나 피험자에게서 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 티로신 키나제는 SRC, FGR, YES와 관련된 Fy 중앙유전자 키나아제이고 화학식 I은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식에서:

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹ 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 아릴기 또는 치환 및 비치환 아랄킬기 중에서 선택되고;

R⁴는 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재하며;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수 있고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R⁹는 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 중에서 선택되고;

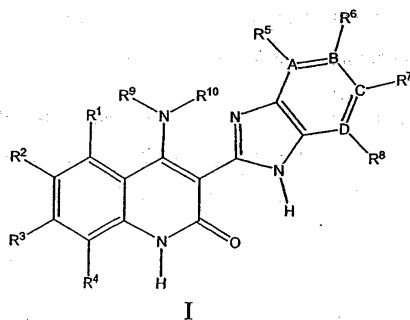
R¹⁰은 -H이다.

청구항 47.

제 46항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하거나 피험자에게서 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 티로신 키나제는 Lck이고 화학식 I은 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

R¹, R² 및 R³은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되고;

R⁴는 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R⁵ 및 R⁸은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵은 A가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재하며;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하며;

R⁹은 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 중에서 선택되고;

R¹⁰은 -H이다.

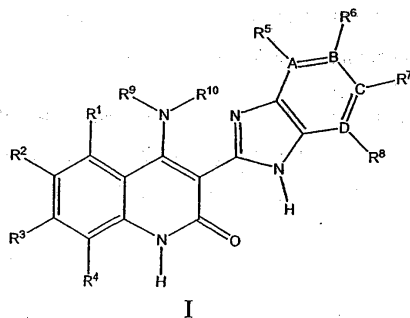
청구항 49.

제 48항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및

비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기로 구성되는 군으로부터 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50.

화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 티로신 키나제를 저해하거나 피험자에게서 티로신 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 티로신 키나제는 Tie-2이고 화학식 I은 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S$ -알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}$ 기 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기 중에서 선택되며;

R^2 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S$ -알킬기, $-CO_2H$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{아릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기 또는 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 고리기를 형성할 수 있고;

R^3 및 R^4 은 독립적으로 $-H$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되며;

R^5 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 은 A가 질소인 경우 부재하고;

R^6 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치

환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(아랄킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고;

R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴기 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R⁸은 독립적으로 -H 또는 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R⁹은 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 아랄킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, -NH₂ 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 함께 결합하여 5, 6 또는 7 개의 고리 구성원을 가진 고리를 형성하며;

R¹⁰은 -H이다.

청구항 51.

제 50항에 있어서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기 또는, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되고;

R²은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 12인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 시클로알켄일기, 치환 및 비치환 아릴기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기 중에서 선택되며;

R⁶은 -H, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하고;

R^7 은 -H, -Cl, -F, -Br, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 및 비치환 알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기 중에서 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52.

제 44항, 46항, 48항, 또는 50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 IC₅₀ 값은 티로신 키나아제에 대해서 0.1 μM 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

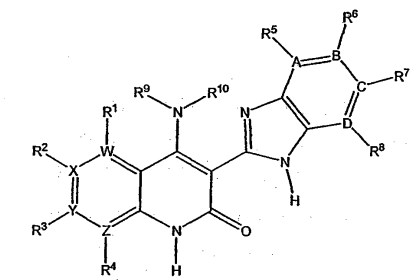
청구항 53.

제 46항 또는 제 48항에 있어서, 생물학적 상태는 자가면역 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54.

하기 화학식 IB의 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물을 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 세린/트레오닌 키나아제를 저해하거나 세린/트레오닌 키나아제에 의해 매개되는 상태를 치료하는 방법.

(화학식 IB)



상기 식에서,

A, B, C 및 D는 독립적으로 탄소 또는 질소 중에서 선택되고;

W, X, Y 및 Z는 독립적으로 탄소 및 질소로 구성된 군 중에서 선택되며, W, X, Y 및 Z 중 하나 이상은 질소이고;

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R¹은 W가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^2 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -OH, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 시클로알켄일기, 치환 또는 비치환 시클로알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴기, -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-

S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)₂기, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬)기 또는 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R² 및 R³은 X 및 Y가 모두 탄소일 경우 함께 결합하여 고리기를 형성할 수 있거나; 또는 R²는 X가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, -CO₂H, -CN, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(시클로알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -NO₂, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)기 또는 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂기 중에서 선택되거나; 또는 R² 및 R³은 X 및 Y가 모두 탄소일 경우, 결합하여 함께 고리기를 형성할 수 있거나; 또는 R³은 Y가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R⁴는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁴는 Z가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R⁶은 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 알콕시기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬기 또는 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R⁷은 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 알콕시기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킬기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂기, 치환 또는

비치환 $-C(=O)$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)$ -O-알킬기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)-C(=O)$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)-C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)-S(=O)$ -알킬기 또는 치환 또는 비치환 $-N(알킬)-S(=O)$ -헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^8 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알켄일기, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킨일기, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 $-S$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2$ -O-알킬기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)$ -알킬기, $-S(=O)-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-N(알킬)_2기$, $-C(=O)-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(알킬)_2기$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-O$ -알킬기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)_2기$, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)$ -알킬기 또는 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)$ -알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^9 는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알콕시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 시클로알킬기 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 결합하여 함께 5, 6 또는 7 개의 고리 구성원을 가진 고리를 형성하고;

R^{10} 은 $-H$ 이거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 결합하여 함께 5, 6 또는 7 개의 고리 구성원을 가진 고리를 형성한다.

청구항 55.

제 54항에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제가 글리코젠 신타아제 3인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56.

제 54항에 있어서, R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^1 은 W가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^2 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-OH$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 시클로알켄일기, 치환 또는 비치환 시클로알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)_2기$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 또는 치환 또는 비치환 아릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 는 X가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시기, $-CO_2H$, $-CN$, 치환 또는 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-N(H)(시클로알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)_2기$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)$ -알킬기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(알킬)_2기$, $-C(=O)-NH_2기$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기$ 또는 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(H)(아릴)기$ 중에서 선택되거나; 또는 R^3 은 Y가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^4 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^4 는 Z가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^5 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^6 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-OH$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴)기$, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$, 치환 또는 비치환 알콕시기 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^7 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-OH$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 $-N(H)(알킬)기$, 치환 또는 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴)기$, 치환 또는 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴)기$, 치환 또는 비치환 알콕시기 또는 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 알킬기 중에서 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^8 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소 원자 수가 1 내지 8인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57.

제 54항에 있어서, R^{10} 은 -H이고, R^9 는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알콕시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 시클로알킬기, 및 탄소 원자 수가 1 내지 8인 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58.

제 54항에 있어서, R^1 은 -H, -F, -Cl 또는 -CH₃기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59.

제 54항에 있어서, R^2 는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CH₃, -NO₂, -OMe, -CN, -CO₂H, 치환 또는 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘기, 치환 또는 비치환 티오펜기, 치환 또는 비치환 이미다졸기, 치환 또는 비치환 3-피리딜기, 치환 또는 비치환 4-피리딜기, 2-치환 페닐기, 2,4-이치환 페닐기, 4-치환 페닐기, 3-치환 페닐기, 2,6-이치환 페닐기, 페닐, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기 또는 치환 또는 비치환 알킬아미노기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60.

제 54항에 있어서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -OH 및 치환 및 비치환 헤테로시클릴기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 61.

제 54항에 있어서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^{10} 은 모두 -H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62.

제 54항에 있어서, 화합물의 IC₅₀ 값은 글리코젠 신타아제 키나아제 3에 대해서 0.1 μ M 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 63.

실시에 51-90, 실시에 93-100, 실시에 102, 실시에 104, 실시에 105, 또는 실시에 339-1457의 표제 화합물, 또는 이들의 혼합물 중 하나로부터 선택되는 화합물, 상기 화합물의 호변이성체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물.

청구항 64.

제 63항의 화합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 세린 트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제를 저해하거나, 세린 트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법.

청구항 65.

세린 트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제를 저해하거나, 세린 트레오닌 키나아제 또는 티로신 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 제 63항의 화합물의 사용.

청구항 66.

제 63항에 있어서, 화합물은 표 3에 열거된 것, 표 4에 열거된 것, 또는 표 5에 열거된 것들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 67.

실시에 51-90, 실시예 93-100, 실시예 102, 실시예 104, 실시예 105, 실시예 339-1457의 표제 화합물, 또는 이들의 혼합물 중 하나로부터 선택되는 화합물, 화합물의 호변이성체, 약학적으로 허용가능한 화합물의 염, 약학적으로 허용가능한 호변이성체의 염, 화합물의 에난티오머 또는 부분입체이성질체, 화합물의 호변이성체의 에난티오머 또는 부분입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 염, 약학적으로 허용가능한 호변이성체의 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 염, 또는 이들의 혼합물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 세린/트레오닌 키나아제를 저해하거나, 피험자에게서 세린/트레오닌 키나아제에 의해 매개된 생물학적 상태를 치료하는 방법.

청구항 68.

제 67항에 있어서, 화합물은 표 3에 열거된 것들, 표 4에 열거된 것, 또는 표 5에 열거된 것들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

요약

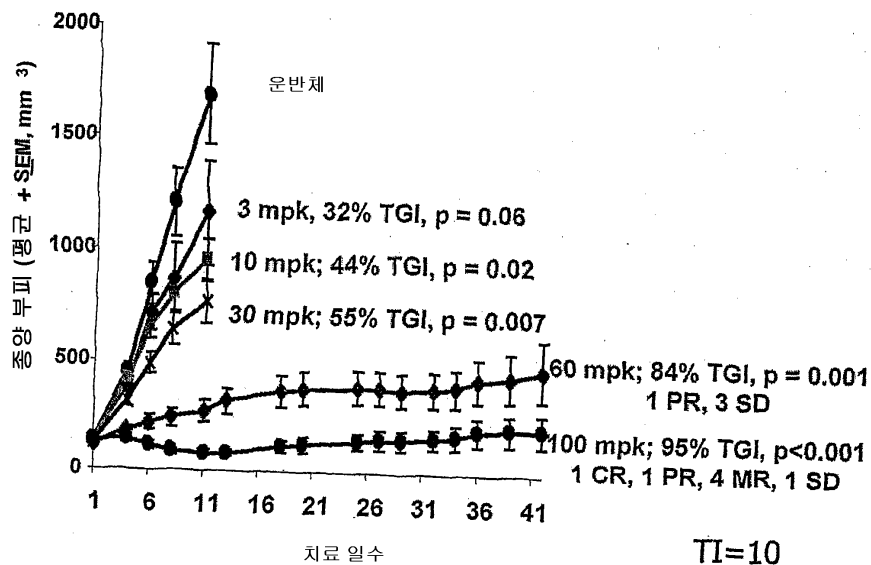
피험자에게 화학식 I 또는 IB의 화합물, 약학적으로 허용되는 그들의 염, 그들의 호변이성체, 또는 약학적으로 허용되는 호변이성체의 염을 투여하는 것을 포함하는 다양한 효소를 억제하고 다양한 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 화학식 I 또는 IB를 갖는 화합물은 하기 식을 가지고 본원에서 기술된 변수를 가진다. 그러한 화합물은 다양한 효소를 억제하는데 사용하고 그러한 효소에 의해 매개된 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.

색인어

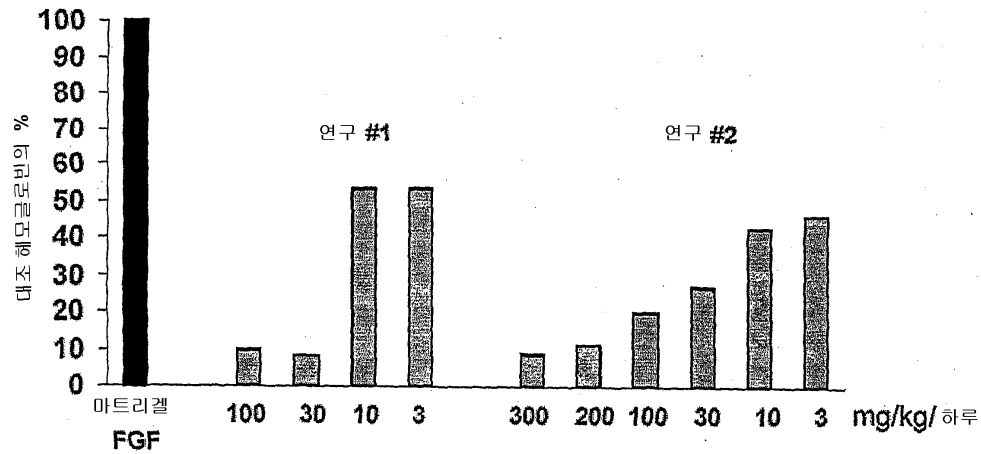
벤지미다졸 퀴놀리논, 혈관형성, 당뇨병, 인슐린, 세린/트레오닌 키나아제, 티로신 키나아제.

도면

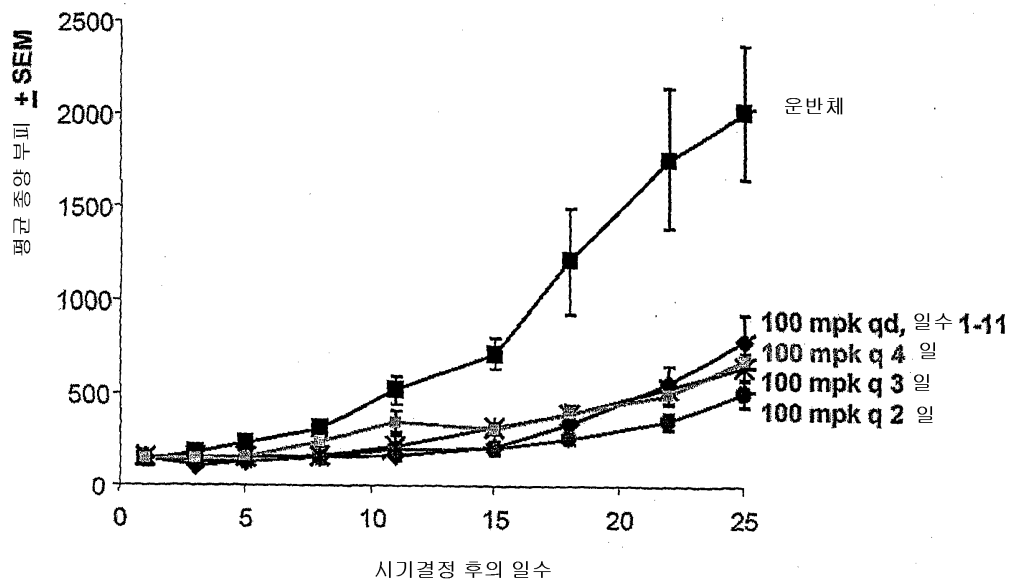
도면1



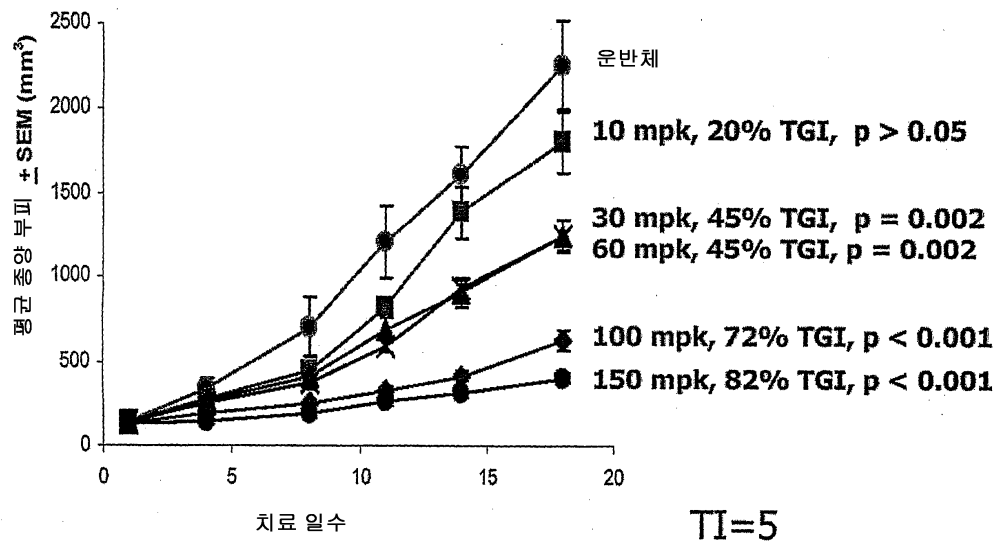
도면2



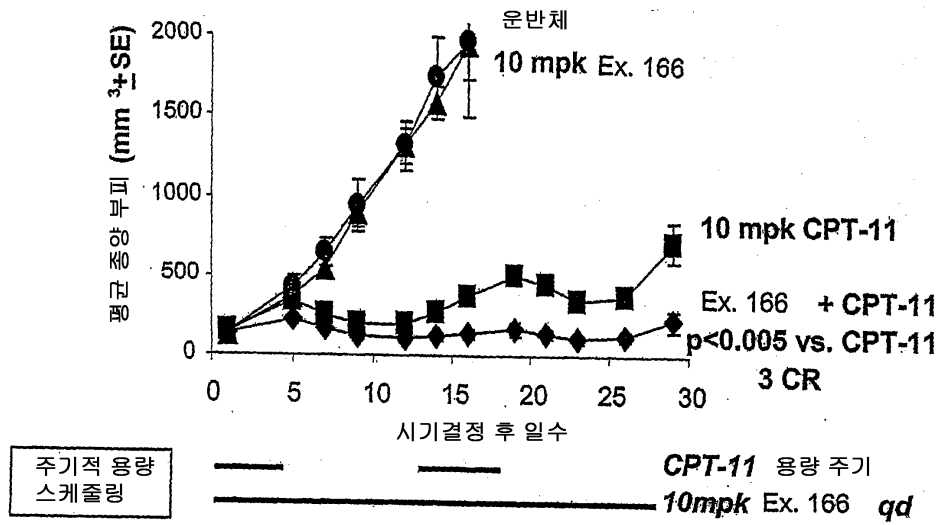
도면3



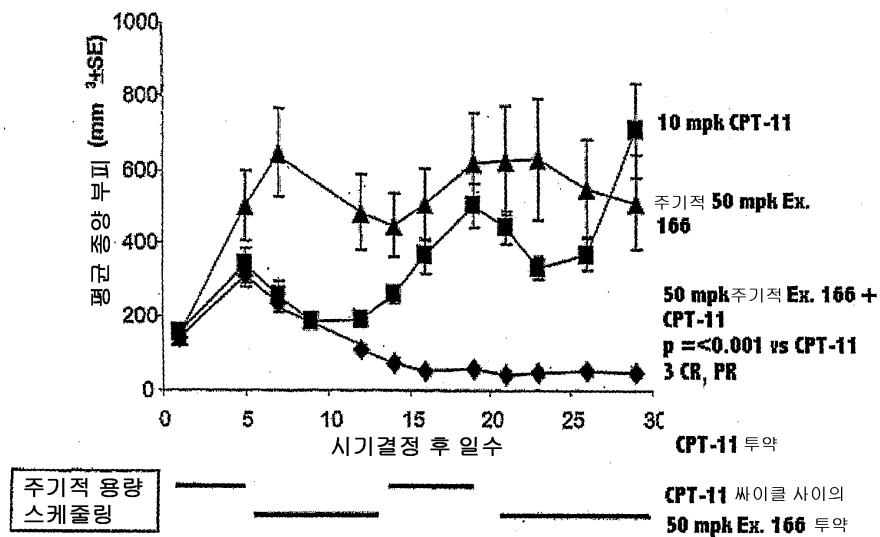
도면4



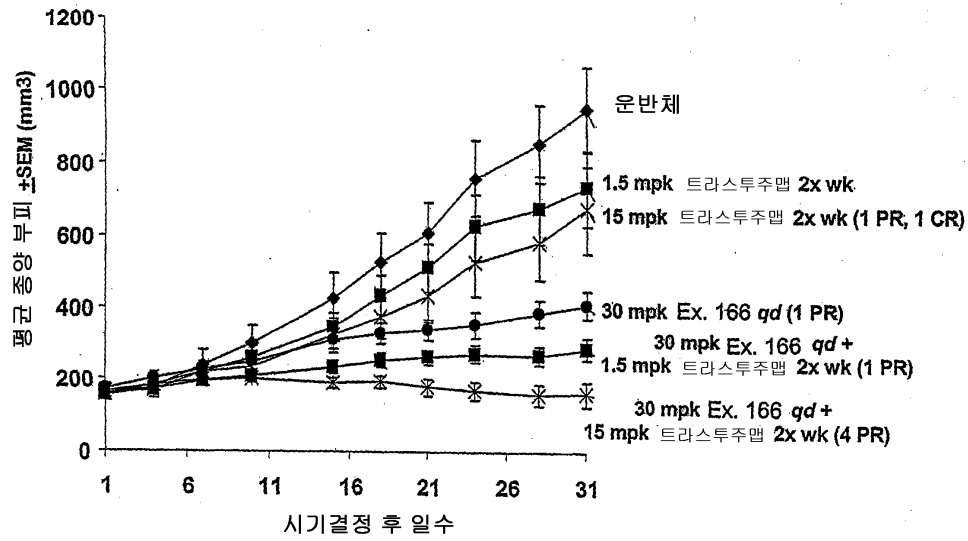
도면5



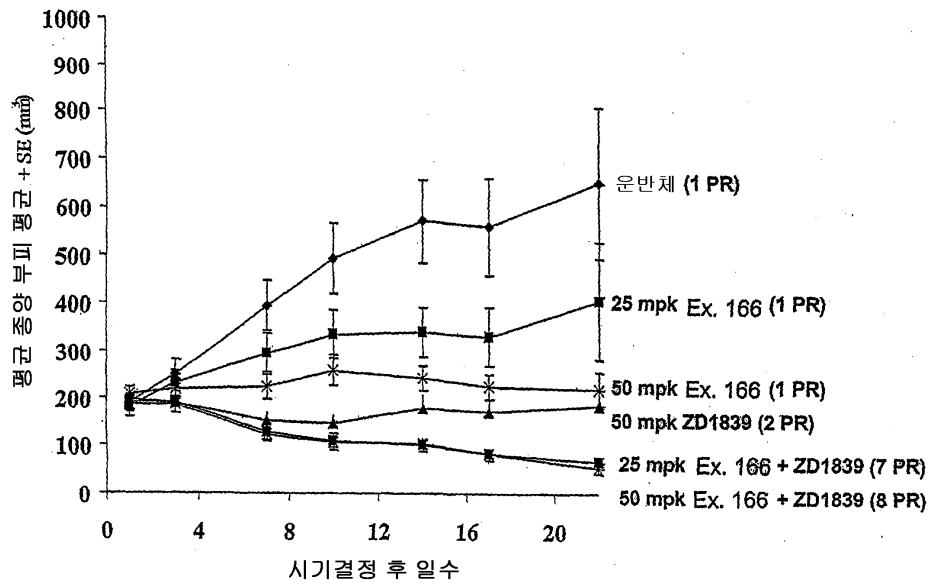
도면6



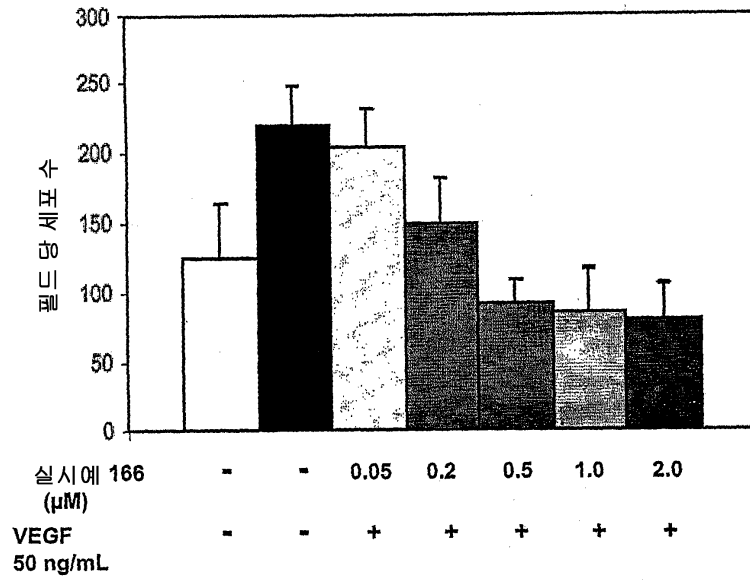
도면7



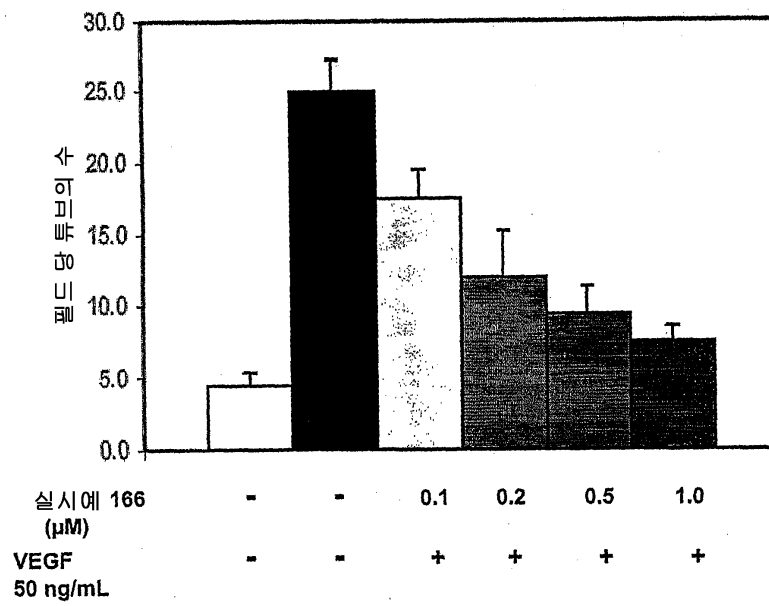
도면8



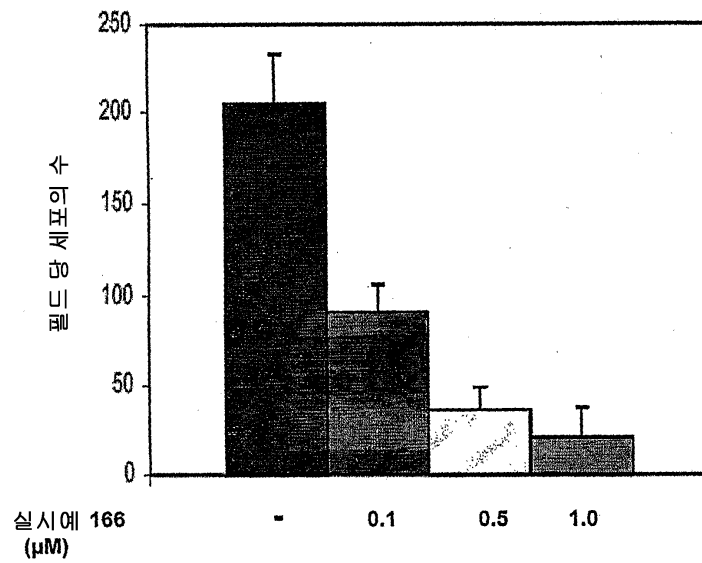
도면9A



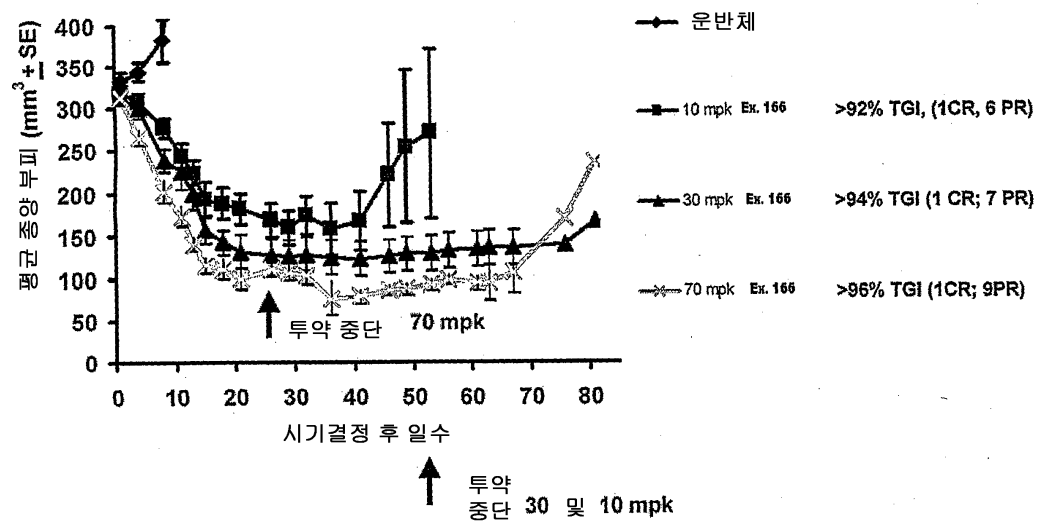
도면9B



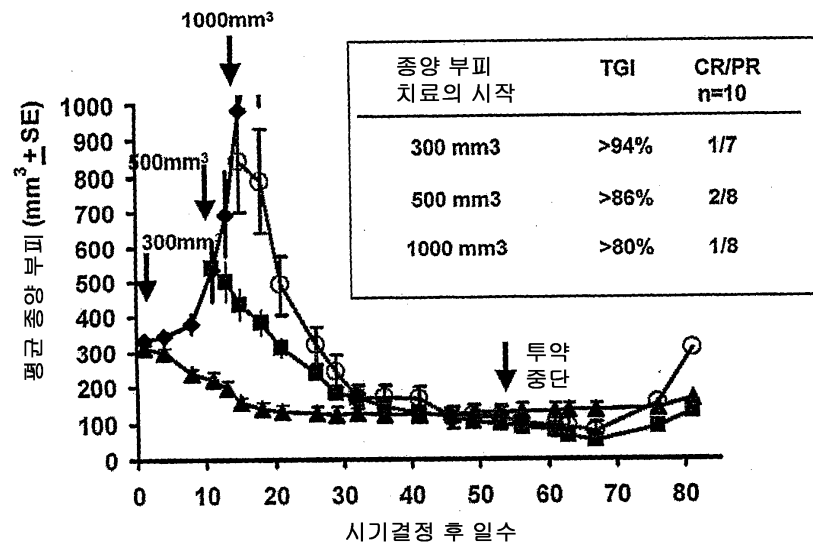
도면10



도면11



도면12



도면13

